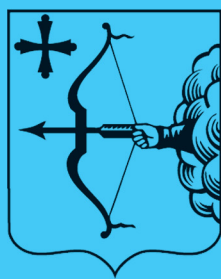


ISSN 2220-7880 (Print)  
ISSN 2686-9861 (Online)



# ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал



- клиническая медицина
- профилактическая медицина
- медико-биологические науки

1(81).2024



## ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Главный редактор

д.м.н., профессор Л. М. Железнов

**Редакция журнала:**

Заместитель главного редактора (научный редактор)

д.м.н., профессор М. П. Разин

Ответственный секретарь

д.б.н., профессор Н. А. Макарова

Переводчики

к. фил. н., доцент Т. Б. Агалакова

Технический редактор

Н. В. Бушуева

Заведующий редакцией

В. А. Кренева

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; 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. Кукувякин, 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.; Н. С. Федоровская, 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:** В. И. Аверин, д.м.н., профессор (Беларусь); В. П. Адаскевич, 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); С. В. Налетов, д.м.н., профессор (Россия); О. С. Налетова, д.м.н. (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:** 22.03.2024.

**Дата выхода в свет СМИ:** 28.03.2024.

© ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России, 2024

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



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

Editor-in-chief

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

**Newsletter staff:**

Deputy chief editor (science editor)

M. P. Razin, MD, DMSci., professor

Executive editor

N. A. Makarova, MD, DBSci., professor

Translators

T. B. Agalakova, PhD in Philological Sciences, associate professor

N. V. Bushueva

Editor

V. A. Kreneva

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. Dvoryanskiy, 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. Mal'chikova, MD, DMSci.; N. A. Nikitin, MD, DMSci., professor; B. A. Petrov, MD, DMSci., professor; V. A. Razumnyy, 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.; N. S. Fedorovskaya, MD, DMSci.; S. V. Khlybova, MD, DMSci.; P. I. Tsapok, MD, DMSci., professor; E. N. Chicherina, MD, DMSci., professor.

**Editorial board:** V. I. Averin, MD, DMSci., professor (Belarus); 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); S. V. Nalyotov, MD, DMSci., professor (Russia); O. S. Nalyotova, MD, DMSci. (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. Romodanovskiy 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. K. Tetelyutina, MD, DMSci., professor (Russia); I. E. Torshina MD, DMSci., professor (Russia); A. V. Uspenskiy, correspondent member of RAS (Russia); R. Kh. Khafizyanova, MD, DMSci., professor (Russia); N. A. Tsap, MD, DMSci., professor (Russia); A. D. Chuprov, MD, DMSci., professor (Russia); A. K. Shadmanov, MD, DMSci., professor (Uzbekistan); A. M. Shamsiev, MD, DMSci., professor (Uzbekistan); 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 370579.

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:** 22.03.2024.

**Date of publication:** 28.03.2024.

© FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia, 2024

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Лебеядица Т. В., Шевлюк Н. Н., Кочкина Н. Н. НАРУШЕНИЯ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ КОСТИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОДОНТОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ .....	4	
Налётов С. В., Налётова Е. Н., Сердюк Е. Б., Налётова О. С., Алесинский М. М., Галаева Я. Ю. КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19, КОМПЛЕКСОМ L-АРГИНИН+ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ.....	9	
Дрожина М. Б., Кошкин С. В. ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА E ПРИ ПУЗЫРНЫХ ДЕРМАТОЗАХ .....	14	
Мальчикова С. В., Трушников Н. С., Максимчук-Колобова Н. С., Казаковцева М. В. ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 75 ЛЕТ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА .....	18	
Марченко Н. А., Налетов А. В., Мацынина М. А. ОЦЕНКА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕДЛОЖЕННОЙ СХЕМЫ ЕГО САПЛЕМЕНТАЦИИ У ДЕТЕЙ-ВЕГЕТАРИАНЦЕВ.....	23	
Пестерева О. В., Симонова Ж. Г. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ ПРИ СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ .....	27	
Сварич В. Г., Сварич В. А. ЗНАЧЕНИЕ СИНЕРГИЗМА РАБОТЫ МЫШЕЧНЫХ СТРУКТУР СФИНКТЕРОВ ПРЯМОЙ КИШКИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА У ДЕТЕЙ.....	32	
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА</b>		
Ершова И. Б., Васендина М. В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С ПРЕНАТАЛЬНЫМ РАЗВИТИЕМ В УСЛОВИЯХ АКТИВНЫХ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ.....	37	
Збруева Ю. В., Богомолов Д. В., Семенов Г. Г. СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАНТОВ ТАНАТОГЕНЕЗА ПРИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ПЕРИОДА .....	41	
Козволин В. А., Дунаева Е. Б., Разин М. П., Анисимов А. Н., Арасланов С. А. ОЦЕНКА БИОИНЕРТНОСТИ НОВЫХ МАТЕРИАЛОВ ИЗ ФТОРОПЛАСТА, ПРИМЕНЯЕМОГО В ИЗДЕЛИЯХ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ, В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ.....	45	
Дрожина М. Б., Кошкин С. В. ИЗМЕНЕНИЯ КОАГУЛЯЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ВЫЯВЛЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БУЛЛЕЗНЫХ ДЕРМАТОЗОВ.....	51	
Щур Н. С., Пагурова И. Г. ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ .....	57	
<b>ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, СОЦИОЛОГИЯ И ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ</b>		
Анохина А. В., Юпатов Е. Ю. ИЗУЧЕНИЕ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ БЕРЕМЕННЫХ ПО ВОПРОСАМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ .....	63	
Санников А. Л., Спириин И. А., Хромцов Д. П., Кубышкина Ю. Н., Мордовский Э. А. ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА НАСЕЛЕНИЯ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ (ПО МАТЕРИАЛАМ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ И НЕНЕЦКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА) .....	66	
Хадыева М. Н., Галиуллин А. Н., Блашкова С. Л. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ОСНОВНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПОЛНЫХ И ЗАМЕЩАЮЩИХ СЕМЬЯХ.....	71	
<b>ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>		<b>78</b>
Арасланов С. А. ИНГИБИТОРЫ PCSK-9 В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИЙ .....	78	
Степанова Н. М. БОЛЕЗНЬ ГИРШПРУНГА С ПРОТЯЖЕННЫМ АГАНГЛИОНАРНЫМ СЕГМЕНТОМ: ТОТАЛЬНЫЙ АГАНГЛИОЗ ТОЛСТОЙ КИШКИ (ТСА) (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	82	
Яшин С. С., Меликджанян М. В., Юнусова Ю. Р., Степанова С. А., Маслова А. И. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	87	
<b>КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.....</b>		<b>91</b>
Баринев Е. Х., Фокина Е. В., Мальцев А. Е., Фокин А. С., Баринев А. Е., Воеводина С. Г. СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА НЕТИПИЧНОГО ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ И ДЕФЕКТОВ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ .....	91	
Бордиян С. Г., Капустин Е. А., Турабов И. А. СПОНТАННЫЙ РАЗРЫВ ХОЛЕДОХА У РЕБЕНКА .....	94	
Елькин В. Д., Коберник М. Ю. РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭРУПТИВНОЙ КСАНТОМЫ С ВЫРАЖЕННОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ И ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ .....	97	
Плотникова Ю. А., Бельх Л. В., Кудрявцева Ю. В. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЯЗВЫ РОГОВИЦЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ВЕК У ПАЦИЕНТА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ .....	100	
Трухан А. П. ОСТРЫЙ БЕСКАМЕННЫЙ ХОЛЕЦИСТИТ У ПАЦИЕНТОВ СО ВЗРЫВНЫМИ РАНЕНИЯМИ.....	104	
Хлыбова С. В., Печенкина Н. С., Дворянский С. А., Дмитриева С. Л. АНАЛИЗ ВЕДЕНИЯ РОДОВ У ПАЦИЕНТОК С ПАТОЛОГИЧЕСКИМ РАСПОЛОЖЕНИЕМ И ПРИКРЕПЛЕНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ .....	108	
Соловьёв А. Е. АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ У РЕБЕНКА ПРИ ОБЛИТЕРАЦИИ МОЧЕТОЧНИКА .....	116	
<b>ЮБИЛЕЙ</b>		
Федоровская Н. С., Разин М. П. ПРОФЕССОР АЛЕКСАНДР ЕВДОКИМОВИЧ КОЛОСОВ – К 85-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ .....	119	

# CONTENTS

## CLINICAL MEDICINE

- Lebedyantseva T.V., Shevlyuk N.N., Kochkina N.N.  
ALVEOLAR BONE REMODELING DISRUPTION UNDER THE INFLUENCE OF CHRONIC ODONTOGENIC  
INTOXICATION ..... 4
- Nalyotov S.V., Nalyotova E.N., Serdyuk E.B., Nalyotova O.S., Alesinskiy M.M., Galaeva Ya. Yu.  
CORRECTION OF ENDOTHELIAL REGULATION OF VASCULAR TONE IN HYPERTENSIVE PATIENTS  
WHO UNDERWENT COVID-19 WITH L-ARGININE + DIHYDROQUERCETIN COMPLEX AS PART  
OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE PHARMACOTHERAPY ..... 9
- Drozhdina M.B., Koshkin S.V.  
THE SIGNIFICANCE OF DETERMINING THE LEVEL OF SERUM IMMUNOGLOBULIN E IN BULLOUS DERMATOSES... 14
- Malchikova S.V., Trushnikova N.S., Maksimchuk-Kolobova N.S., Kazakovtseva M.V.  
SURVIVORSHIP STUDY IN ELDERLY AND FRAIL PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION ..... 18
- Marchenko N.A., Nalyotov A.V., Matsynina M.A.  
ASSESSMENT OF VITAMIN D LEVEL AND EFFECTIVENESS OF ITS SUPPLEMENTATION IN VEGETARIAN  
CHILDREN ..... 23
- Pestereva O.V., Simonova J.G.  
FEATURES OF CLINICAL STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS WITH CONCOMITANT OBESITY... 27
- Svarich V.G., Svarich V.A.  
IMPORTANCE OF RECTUM SPHINCTERS SYNERGISM IN CHILDREN WITH HIRSCHSPRUNG'S DISEASE..... 33

## EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS

- Ershova I.B., Vasendina M.V.  
PRENATAL DEVELOPMENT IN CONDITIONS OF ACTIVE HOSTILITIES. THE EFFECTIVENESS  
OF RESTORING THE ELEMENTAL STATUS IN NEWBORNS ..... 37
- Zbrueva Yu. V., Bogomolov D.V., Semenov G.G.  
THE FORENSIC SIGNIFICANCE OF THE VARIANTS OF THANATOGENESIS IN GUNSHOT INJURIES AT VARIOUS  
TIMES OF THE POST-TRAUMATIC PERIOD..... 41
- Kozvonin V.A., Dunaeva E.B., Razin M.P., Anisimov A.N., Araslanov S.A.  
ASSESSMENT OF BIOLOGICAL INERTNESS OF NEW FLUOROPLASTIC MATERIALS USED  
IN MEDICAL DEVICES ON EXPERIMENTAL ANIMAL MODELS ..... 45
- Drozhdina M.B., Koshkin S.V.  
CHANGES IN COAGULATION POTENTIAL AND PROSPECTS FOR THEIR IDENTIFICATION  
IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BULLOUS DERMATOSES..... 51
- Shchur N.S., Paturova I.G.  
FEATURES OF REGULATION OF HEART RATE VARIABILITY IN PREGNANT WOMEN  
ASSOCIATED WITH OVERWEIGHT AND OBESITY ..... 57

## PUBLIC HEALTH AND PUBLIC HEALTH ORGANIZATION, SOCIOLOGY AND HISTORY OF MEDICINE

- Anokhina A.V., Yupatov E.Yu.  
STUDY OF PREGNANT WOMEN' AWARENESS OF DENTAL PREVENTION ..... 63
- Sannikov A.L., Spirin I.A., Khromtsov D.P., Kubyshkina Yu.N., Mordovskiy E.A.  
CHARACTERISTICS OF REGIONAL RISK FACTORS OF THE REPRODUCTIVE POTENTIAL OF THE POPULATION  
OF THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA (BASED ON THE MATERIALS OF THE ARKHANGELSK REGION  
AND THE NENETS AUTONOMOUS OKRUG) ..... 66
- Khadyeva M.N., Galiullin A.N., Blashkova S.L.  
CHARACTERISTICS OF PREVALENCE OF THE MOST COMMON DENTAL DISEASES AMONG PRESCHOOL  
CHILDREN LIVING IN TRADITIONAL AND SUBSTITUTE FAMILIES ..... 71

## LITERATURE REVIEW

- Araslanov S.A.  
PCSK-9 INHIBITORS IN THE CORRECTION OF DYSLIPIDEMIA ..... 78
- Stepanova N.M.  
HIRSCHSPRUNG'S DISEASE WITH AN EXTENDED AGANGLIONIC SEGMENT:  
TOTAL AGANGLIOSIS OF THE COLON ..... 82
- Yashin S.S., Melikdzhanyan M.V., Yunusova Yu.R., Stepanova S.A., Maslova A.I.  
PATHOGENETIC FEATURES OF BURKITT'S LYMPHOMA: LITERATURE REVIEW ..... 87

## CLINICAL CASE

- Barinov E. Kh., Fokina E.V., Mal'tsev A.E., Fokin A.S., Barinov A.E., Voevodina S.G.  
FORENSIC ASSESSMENT OF ATYPICAL COURSE OF CARDIAC PATHOLOGY AND DEFECTS IN MEDICAL CARE.... 91
- Bordiyaniy S.G., Kapustin E.A., Turabov I.A.  
SPONTANEOUS RUPTURE OF THE COMMON BILE DUCT IN A CHILD ..... 94
- El'kin V.D., Kobernik M.Yu.  
A CLINICAL CASE OF ERUPTIVE XANTHOMA WITH SEVERE HYPERLIPIDEMIA AND HYPERGLYCEMIA ..... 97
- Plotnikova Yu.A., Belykh L.V., Kudryavtseva Yu.V.  
CLINICAL CASE OF CORNEAL ULCER ASSOCIATED WITH VIRAL EYELID INFECTION  
IN A PATIENT IN THE POST-COVID PERIOD..... 100
- Trukhan A.P.  
ACUTE ACALCULOUS CHOLECYSTITIS IN PATIENTS WITH BLAST WOUNDS ..... 104
- Khlybova S.V., Pechenkina N.S., Dvoryanskiy S.A., Dmitrieva S.L.  
ANALYSIS THE LABOR MANAGEMENT IN PATIENTS WITH PLACENTA PREVIA  
AND PLACENTA ACCRETA SPECTRUM..... 108
- Solov'yov A.E.  
AUTOTRANSPLANTATION OF A KIDNEY IN A CHILD WITH URETERAL OBLITERATION ..... 116

## ANNIVERSARY

- Fedorovskaya N.S., Razin M.P.  
PROFESSOR ALEXANDER EVDOKIMOVICH KOLOSOV – ON HIS 85-TH ANNIVERSARY ..... 119

## НАРУШЕНИЯ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ КОСТИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОДОНТОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

*Лебедянцева Т. В., Шевлюк Н. Н., Кочкина Н. Н.*

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия (460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6), e-mail: orgma@esoo.ru

Целью работы явилось определение нарушений ремоделирования альвеолярной кости и связанных с ними структурных изменений под влиянием хронической одонтогенной интоксикации. Задачи включали изучение гистологическими методами состояния сосудов, остеоцитов, характера процессов резорбции и остеогенеза, а также определение оптической плотности костной ткани. Исследованы острые края альвеол, удаленных по медицинским показаниям при экстракции зубов у 24 женщин и 26 мужчин в возрасте от 25 до 60 лет, страдающих хроническим гранулематозным и гранулирующим периодонтитом. Оптическую плотность межальвеолярных перегородок определяли на радиовизиограммах этих пациентов, выполненных до операции, используя компьютерную программу Trophy Windows 5.05. Для сравнительного анализа аналогичные измерения проведены в контрольной группе из 60 пациентов с практически здоровыми зубами, радиовизиография которым проводилась по ортодонтическим и ортопедическим показаниям. Обнаружено нарушение микроциркуляции в кортикальной кости вследствие сужения просвета сосудов из-за утолщения их стенок и образования тромбов. Выявлена гибель части остеоцитов и остеоцитарный остеолиз с увеличением диаметров костных лакун. Активация остеокластической резорбции проявлялась плоскостным рассасыванием костной ткани и увеличением резорбционных (гаушиповых) полостей. Выявлены обширные зоны гладкого рассасывания костного матрикса вокруг сосудов в центральных каналах остеонов и фолькмановских каналах. Остеогенез в зонах резорбции завершался формированием незрелой волокнистой костной ткани. Полостные образования в зонах резорбции обуславливают разрежение (рарефикацию) кортикальной кости, что достоверно снижает ее оптическую плотность. Хроническая одонтогенная интоксикация нарушает ремоделирование альвеолярной кости путем интенсификации процессов патологической резорбции при несовершенном остеогенезе.

Ключевые слова: хроническая одонтогенная интоксикация, альвеолярная кость, ремоделирование, патологическая резорбция, несовершенный остеогенез.

## ALVEOLAR BONE REMODELING DISRUPTION UNDER THE INFLUENCE OF CHRONIC ODONTOGENIC INTOXICATION

*Lebedyantseva T. V., Shevlyuk N. N., Kochkina N. N.*

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia (460000, Orenburg, Sovetskaya St., 6), e-mail: orgma@esoo.ru

The aim of the work is identification of features of remodeling of alveolar bone and related structural changes influenced by chronic odontogenic intoxication. The objectives include microscopic examination of the state of blood vessels, osteocytes, resorption and osteogenesis processes, measurement of bone tissue optical density. The sharp edges of the alveoli of 24 women and 26 men aged 25 to 60 suffering from chronic granulomatous and granulating periodontitis were removed for medical reasons during the teeth extraction and examined. The optical density of the patients' interalveolar septa was evaluated before the operation using Trophy Windows 5.05. The similar measurements were performed in the control group of 60 patients with practically healthy teeth. Microcirculatory disorders in the cortical bone due to vasoconstriction have been found. Death of a part of osteocytes and osteocytic lysis with the bone lacunae diameter increase have been identified. Activation of osteoclastic resorption was accompanied by resorption of bone tissues and formation of Howship's lacunae. Resorption of bone matrix around the vessels in central canals of osteons and Volkmann canals have been noted. Osteogenesis in resorption zones ended with formation of immature fibrous tissue. Cavity formations in resorption zones determined rarefaction of the cortical bone, that reliably reduced its optical density. To conclude, chronic odontogenic intoxication disrupts alveolar bone physiological remodeling due to intensification of pathological resorption in imperfect osteogenesis.

Keywords: chronic odontogenic intoxication, Alveolar bone, Remodeling, Pathological resorption, imperfect osteogenesis.

## Введение

Физиологическое ремоделирование костной ткани необходимо для сохранения ее структуры и функций при меняющихся влияниях внутренней и внешней среды. Дезорганизация ремоделирования с нарушениями процессов резорбции и остеогенеза служит основой для возникновения разнообразных морфофункциональных изменений в кости [1, 2]. Структурные нарушения в альвеолярном отростке или альвеолярной части обуславливают главные трудности выполнения дентальной имплантации и зубного протезирования [3]. Новые сведения о возможных причинах и механизмах развития морфофункциональных нарушений альвеолярной кости могут способствовать совершенствованию профилактики и лечения ряда заболеваний пародонта.

В эксперименте показано, что различные эндогенные токсины, циркулируя в кровеносной системе, вызывают в трубчатых костях появление зон резорбции, деминерализации матрикса [4]. У человека наиболее распространенными источниками эндогенной микробной интоксикации являются хронические одонтогенные очаги инфекции [5]. Среди них особенно часто встречается апикальный (верхушечный) периодонтит, распространенность которого среди пациентов, обращающихся в стоматологические поликлиники, в некоторых регионах достигает 100 процентов [6]. При хроническом апикальном периодонтите в корневых каналах зубов и очаге воспаления вегетирует разнообразная аэробная и анаэробная микрофлора [7, 8]. Альвеолярная кость при этом заболевании подвергается интенсивному воздействию токсических продуктов, проникающих в кровь и лимфу из периапикального очага инфекции. Это обусловлено тем, что сосуды периодонта и альвеолярной кости образуют единую систему. Капиллярная сеть в ней чрезвычайно интенсивна, что обуславливает малое диффузионное расстояние между кровью и клетками костной ткани [9].

Нарушения ремоделирования альвеолярной кости, расположенной вне зоны локального воспаления при хроническом периодонтите, но испытывающее воздействие циркулирующих в ее сосудистой системе токсинов, практически не изучены.

Целью работы явилось выяснение нарушений ремоделирования альвеолярной кости и особенностей возникающих в ней структурных изменений под влиянием одонтогенной интоксикации при хроническом апикальном периодонтите. По международной классификации стоматологических болезней на основе МКБ-10 это заболевание имеет код «K04.5: хронический апикальный периодонтит. Апикальная гранулема». По МКБ-11 (2022) хронический апикальный периодонтит обозначен кодом DA09.71 [10]. Задачи работы включали изучение гистологическими методами состояния сосудов, остеоцитов, характера процессов резорбции и остеогенеза в альвеолярной кости при наличии хронического периодонтита, а также определение оптической плотности костной ткани.

## Материал и методы

Работа является поисковой. Исследованы острые края альвеол, которые откусывались костными кусачками при удалении зубов для профилактики постэкстракционной боли. Кусочки кости получены от 50 пациентов (24 женщины и 26 мужчин) в возрасте от 27 до 62 лет, выбранных случайным образом.

У 28 больных диагностирован хронический гранулирующий, у 22 – хронический гранулематозный периодонтит. Показанием к удалению зубов послужило значительное разрушение их коронок при невозможности консервативного лечения. У 46 человек зубы удалены в период ремиссии заболевания, у 4 – в связи с обострением воспалительного процесса. Исследованы 23 костных кусочка из альвеол верхней челюсти и 27 из нижней челюсти. Материал фиксировали в 10%-ном растворе формалина, декальцинировали в растворе трилона Б, заливали в парафин,готавливали парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином-эозином, изучали в световом микроскопе. При этом определяли изменения в сосудах центральных каналов остеонов и фолькмановских каналов, выявляли зоны костной резорбции и остеогенеза, оценивали их характер. Для оценки резорбционных процессов в стенках центральных каналов остеонов определяли вариацию размеров их диаметров, определяемых в 5 полях зрения микроскопа подсчитывали количество костных лакун, содержащих и не содержащих остеоциты. Изменчивость размеров костных лакун выявляли путем определения их наибольших диаметров. Все измерения проводили с помощью окулярмикрометра МОВ-1-15\*У.4.2 производства ЛОМО.

На внутриротовых радиовизиограммах обследованных пациентов (радиовизиограф IRIX 70 компании TROPHY), выполненных перед удалением зубов, определялась оптическая плотность межальвеолярных перегородок моляров и премоляров обеих челюстей на уровнях верхних краев альвеол, средин и верхушек их корней. Из значений трех измерений определялась средняя величина для использования в статистическом анализе. Оптическая плотность измерялась в условных единицах dpi (dots per inch) – количество точек на линейный дюйм – в компьютерной программе Trophy Windows 5.05. Для сравнительного анализа аналогичные измерения проведены в контрольной группе из 60 пациентов с практически здоровыми зубами, радиовизиография которым проводилась по ортодонтическим и ортопедическим показаниям. Статистический анализ цифровых данных проведен в компьютерной программе IBM SPSS Statistics 26.

## Результаты исследования

В сосудах центральных каналов остеонов выявляются утолщение стенки и значительное сужение просвета, в ряде из них формируются тромботические массы (рис. 1А). Аналогичные изменения возникают в сосудах фолькмановских каналов. Многие центральные каналы остеонов были существенно расширены, имели неровные контуры вследствие резорбции их стенок (рис. 1Б). В обобщенных результатах наблюдений (102 измерения) величины диаметров каналов изменялись от 35 до 132 мкм.

В надкостнице при хроническом апикальном периодонтите выявляются расширение сосудов, интерстициальный отек и большое содержание клеточных элементов, преимущественно фибробластов и лимфоцитов. Клеточная инфильтрация наиболее выражена у пациентов с гранулирующим периодонтитом и при обострении воспалительного процесса. На границе надкостницы и кортикальной кости обнаруживаются остеокласты, об их активном функциониро-

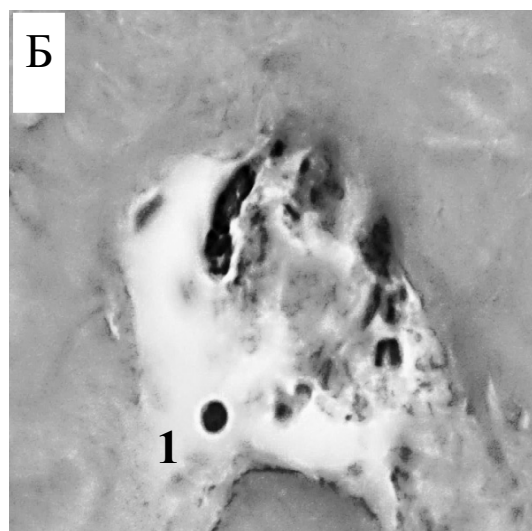
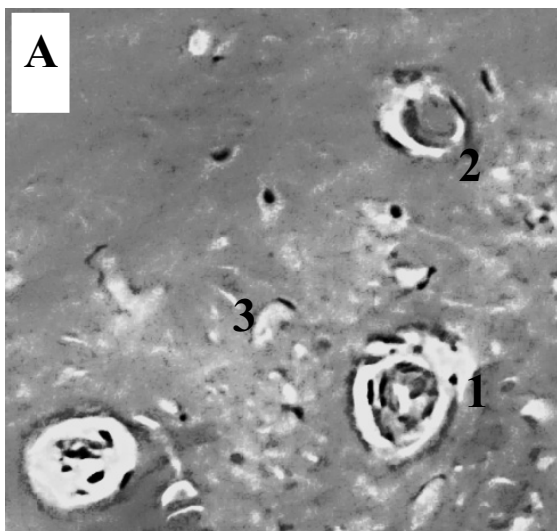


Рис. 1А. Пациентка П. 52 года. Диагноз: обострение хронического гранулирующего периодонтита зуба 15. Кортикальная пластинка альвеолярного отростка. 1 – утолщение стенок и сужение просвета сосуда, 2 – тромб в просвете сосуда, 3 – костные лакуны без остеоцитов. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение: ок. 10, об. 20

Рис. 1Б. Пациентка А. 51 год. Диагноз: хронический гранулематозный периодонтит зуба 27. Кортикальная пластинка альвеолярного отростка. 1 – резорбция стенок и расширение центрального канала остеона. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение ок. 10, об. 40

вании свидетельствует появление плоскостной зоны резорбции в прилегающем участке костной ткани (рис. 2А). Кроме того, на периостальной поверхности альвеолярной кости появляются резорбционные (гаушиповы) лакуны, в которых содержатся остеокласты, остатки костного вещества и отдельные фибробласты.

В глубоких отделах костного матрикса компактной кости обширные зоны резорбции без остеокластов образуются внутри остеонов вокруг их центральных сосудов, в которых часто обнаруживались тромбы (рис. 2Б). Аналогичные зоны резорбции возникают и вокруг фолькмановских каналов. В костных трабекулах губчатой кости на фоне их истончения появляются костные лакуны без остеоцитов, гомогенизация матрикса.

При исследовании 898 костных лакун в препаратах пациентов 36% (323) из них не содержали остеоцитов, а в сохраняющихся клетках отмечался пикноз ядер (рис. 1А). Диаметры отдельных лакун существенно отличались друг от друга и варьировали от 15 до 52 мкм.

Анализ численных значений диаметров костных лакун и центральных каналов остеонов по одновыборочному критерию Колмогорова–Смирнова с добавлениями Лиллиефорса показал, что их выборки не подчиняются закону нормального распределения ( $p < 0,05$ ). Поэтому применены непараметрические методы статистического исследования, его результаты представлены в таблице 1. Полученные данные показывают широкий разброс значений вариант, значительный межквартильный диапазон,

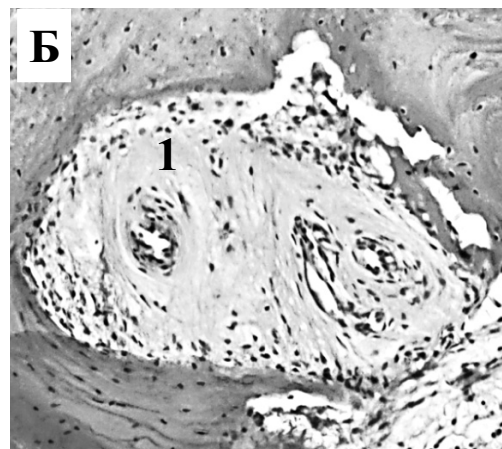
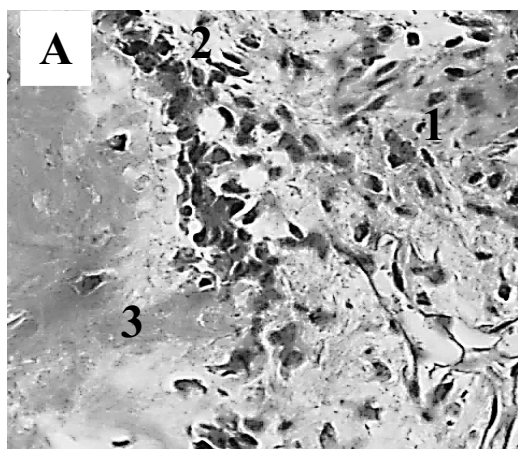


Рис. 2А. Пациентка В. 42 года. Диагноз: хронический гранулирующий периодонтит зуба 36. Надкостница и кортикальная пластинка альвеолярной части. 1 – надкостница, 2 – остеобласты, 3 – зона плоскостной резорбции кортикальной пластинки. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение: ок. 10; об. 40

Рис. 2Б. Пациентка П. 41 год. Диагноз: хронический гранулирующий периодонтит зуба 18. Кортикальная пластинка альвеолярного отростка. 1 – резорбционная полость. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение ок. 10, об. 20



высокие показатели коэффициента вариации, отрицательные значения эксцесса. Они свидетельствуют о выраженной изменчивости диаметров костных лакун и центральных каналов остеонов. Правосторонняя асимметрия распределения величин диаметров центральных каналов остеонов демонстрирует наличие отчетливой тенденции к увеличению вариантов с большими значениями этого признака. Тенденция к увеличению диаметров костных лакун менее выра-

жена, поскольку асимметрия распределения является левосторонней с преобладанием меньших значений их диаметров в выборке. Процессы увеличения диаметров костных лакун и центральных каналов остеонов сопряжены друг с другом и характеризуются наличием прямой корреляционной связи, хотя и слабо выраженной. Об этом свидетельствует значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена, которое равно 0,263 при двусторонней значимости 0,125.

Таблица 1

**Показатели центральной тенденции и изменчивости величин диаметров костных лакун и центральных каналов остеонов**

Изучаемые объекты	Показатели и их значения					
	Диапазон значений	Медиана	Межквартильный диапазон	Коэффициент вариации	Коэффициент асимметрии	Эксцесс
Диаметры костных лакун (мкм)	15–52	32	22–36	29%	-0,19	-0,51
Диаметры центральных каналов остеонов (мкм)	35–132	76	54–92	33%	+0,22	-0,47

Репаративные процессы проявлялись миграцией клеточных элементов, включая остеобласты и фибробласты, в очаги резорбции с образованием в них грануляционной ткани (рис. 3А). В части зон резорбции формировалась незрелая костная ткань. Эта ткань у большей части пациентов имела тонковолокнистое строение, содержала небольшое количество остеоцитов (рис. 3Б). Реже обнаруживалось заполнение резорбционных полостей незрелой костной тканью с грубоволокнистым типом строения.

Оптическая плотность костной ткани альвеолярных отростков верхней челюсти у мужчин в контрольной группе равнялась  $128.6 \pm 4.6$  dpi, у больных –  $97.4 \pm 6.5$  dpi, у женщин  $116.6 \pm 5.1$  и  $93.4 \pm 6$  dpi соответственно. На нижней челюсти оптическая плотность у мужчин в контрольной группе составила  $135 \pm 5.2$  dpi, у больных –  $103.2 \pm 5.8$  dpi, соответственно у женщин  $132.8 \pm 6.8$  и  $92.4 \pm 6.4$  dpi. Различия значений

оптической плотности костной ткани в исследуемой и контрольной группах по t-критерию Стьюдента статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

#### Обсуждение

Известно, что физиологическое ремоделирование костной ткани заключается в разрушении (резорбции) ее точечных участков остеокластами и заполнении возникающих дефектов новообразованной остеобластами тканью на периостальной, эндооссальной поверхностях кости и в системе центральных каналов остеонов. При равновесии этих процессов объем костной ткани и ее структура остаются неизменными. Под воздействием различных повреждающих факторов в кости активируются процессы остеокластической и остеоцитарной резорбции, могут появляться патологические типы резорбции, такие как гладкое и пазушное рассасы-

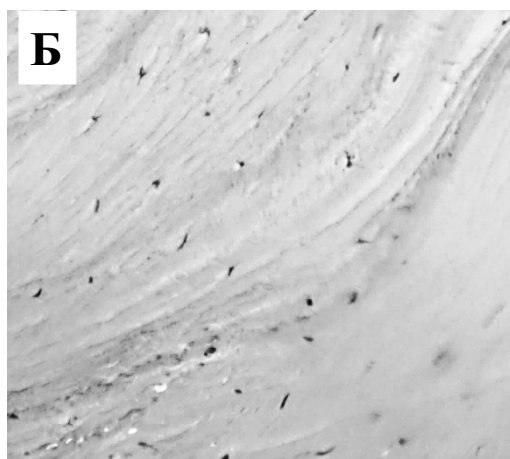
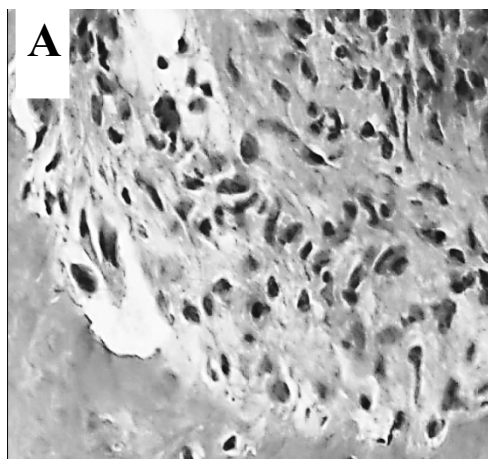


Рис. 3А. Пациентка Б. 41 год. Диагноз: хронический гранулирующий периодонтит зуба 36. Грануляционная ткань в резорбционной лакуне

Рис. 3Б. Пациентка А. 60 лет. Диагноз: хронический гранулематозный периодонтит зуба 45. Незрелая волокнистая костная ткань в зоне резорбции

вание костной ткани. Патологическое ремоделирование проявляется разнообразными вариантами структурных нарушений кости [11, 12]. Результаты нашего исследования показывают, что хроническая интоксикация при апикальном периодонтите является причиной нарушений ремоделирования альвеолярной кости не только в зоне воспаления, но и в отдаленных от нее участках. Токсины, поступающие в сосудистую систему костной ткани, активизируют процессы ее резорбции. Активизацию остеокластической резорбции альвеолярной кости демонстрирует появление в ней не только гаушиповых лаун, но и областей плоскостного рассасывания на периостальной поверхности в зонах накопления остеокластов. Наличие неравномерности контуров, значительного расширения каналов остеонов и фолькмановских каналов, образование в их окружности обширных резорбционных полостей без присутствия остеокластов является следствием патологического гладкого рассасывания костных стенок этих структур. Обнаружение участков в кортикальной пластинке с пустыми и значительно расширенными костными лаунами является признаком интенсификации процессов остеоцитарного остеолита и гибели части остеоцитов [13].

Системность процессов резорбции стенок центральных каналов остеонов и костных лаун подтверждает статистический анализ количественных значений их диаметров. Он показал закономерности в широком разбросе этих показателей и тенденцию к увеличению диаметров в выборке из исследованного материала. Прямая корреляционная (хотя и слабо выраженная) взаимосвязь между изменениями диаметров костных лаун и центральных каналов остеонов свидетельствует о том, что хроническая одонтогенная интоксикация является общей причиной этих нарушений. Подтверждением выраженности резорбционных процессов служит обнаруженное уменьшение оптической плотности альвеолярной кости у больных с хроническим апикальным периодонтитом. Оптическая плотность снижается из-за образования в костной ткани полостных образований в форме резорбционных полостей, расширения существующих каналов и костных лаун.

По нашим наблюдениям, другим аспектом влияния одонтогенной хронической интоксикации на ремоделирование альвеолярной кости является нарушение процессов физиологического остеогенеза. Об этом свидетельствовало заполнение резорбционных полостей грануляционной или незрелой волокнистой костной тканью.

Сопоставление результатов исследования со сведениями из литературы позволяет выделить некоторые патогенетические факторы нарушений костного ремоделирования в альвеолярном отростке под влиянием хронической одонтогенной интоксикации. В наших наблюдениях обнаружено сужение просвета сосудов в центральных каналах остеонов и фолькмановских каналах из-за утолщения их стенок, образование тромбов вследствие повреждения сосудистого эндотелия микробными токсинами. Уменьшение кровотока в артериях приводит к нарушению микроциркуляции и возникновению тканевой гипоксии, а эти явления активируют процессы костной резорбции [14, 15]. Нами обнаружено, что в альвеолярной кости при хроническом апикальном периодонтите 36% костных лаун не содержали

остеоциты. По литературным данным, бактериальные токсины и продукты воспаления вызывают усиление старения и апоптоза остеоцитов. Стареющие и апоптотические остеоциты экспрессируют ряд биологически активных веществ, который усиливает резорбцию кости за счет остеокластов и ингибирует ее новообразование остеобластами [16].

Обнаруженные нарушения ремоделирования костной ткани при наличии хронического апикального периодонтита имеют черты сходства с изменениями при других вариантах хронической эндогенной интоксикации. В частности, в эксперименте при почечной и печеночной недостаточностях в трубчатых костях отмечены, как и в наших наблюдениях, уменьшение количества остеоцитов, активация остеокластов, убыль костной ткани, появление островков соединительной ткани [4]. Однако одонтогенная микробная интоксикация на фоне сосудистых нарушений в кости не только активизирует остеокластический и остеоцитарный типы резорбции, но и вызывает патологическое гладкое рассасывание с образованием обширных резорбционных полостей в окружности костных каналов. Из-за несовершенного остеогенеза эти полости заполняются или грануляционной, или незрелой волокнистой костной тканью.

## Заключение

Хроническая одонтогенная интоксикация при хроническом периодонтите нарушает физиологическое ремоделирование альвеолярной кости за счет как интенсификации процессов резорбции, так и нарушения костеобразования. На фоне сосудистых нарушений, гибели части остеоцитов значительно активизируются процессы остеокластической резорбции с образованием не только гаушиповых лаун, но и плоскостного рассасывания костной ткани. Интенсификация остеоцитарного остеолита, возникновение процессов гладкого рассасывания приводят к увеличению диаметров костных лаун и костных каналов, образованию обширных резорбционных полостей в костном матриксе. Из-за несовершенного остеогенеза эти полости заполняются или грануляционной, или незрелой волокнистой костной тканью. Возникновение различных типов патологической резорбции приводит к образованию микрополостей в костном матриксе и его разрежению (рарефикации). Эти структурные нарушения обуславливают снижение оптической плотности альвеолярной кости, определяемой на радиовизиограмме.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Камиллов Ф.Х., Фаршатова Е.Р., Еникеев Д.А. Клеточно-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани и ее регуляция // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 7–4. С. 836–842. [Kamilov F.Kh., Farshatova E.R., Enikeev D.A. Cellular and molecular mechanisms of bone tissue remodeling and its regulation. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 7–4: 836–842. (In Russ.)]
2. Лебеядцева Т.В., Шевлюк Н.Н., Кочкина Н.Н. Нарушения структуры альвеолярной кости в условиях

хронической одонтогенной интоксикации / Сборник тезисов V Международного конгресса стоматологов «Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии; Ташкент, 3–4 июня 2022 года. С. 401–402. [Lebedyantseva T.V., Shevlyuk N.N., Kochkina N.N. Narusheniya struktury al'veolyarnoi kosti v usloviyakh khronicheskoi odontogennoi intoksikatsii / Sbornik tezisev V Mezhdunarodnogo kongressa stomatologov «Aktual'nye problemy stomatologii i chelyustno-litsevoi khirurgii. Tashkent, June 3–4, 2022. P. 401–402. (In Russ.)]

3. Янушевич О.О., Козлова М.В., Мкртумян А.М., Белякова А.С., Козлова Л.С. Качественная оценка челюстных костей у пациентов при комплексной антиостеопоретической терапии // Российская стоматология. 2014. Т. 7. № 4. С. 34–40. [Yanushevich O.O., Kozlova M.V., Mkrtumayn A.M., Belyakova A.S., Kozlova L.S. Qualitative assessment of jaw bones in patients with complex antiosteoporotic therapy. *Rossiiskaya stomatologiya*. 2014; 7 (4): 34–40. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.17116/rosstomat20147434-40>

4. Новочадов В.В., Гайфуллин Н.М., Фролов Д.М., Бачурин А.В. Ремоделирование костной ткани в условиях эндогенной интоксикации // Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 11: Естественные науки. 2012. Т. 2. № 4. С. 4–10. [Novochadov V.V., Gaifullin N.M., Frolov D.M., Bachurin A.V. Remodeling of bone tissue in conditions of endogenous intoxication. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 11: Estestvennye nauki*. 2012; 2 (4): 4–10. (In Russ.)]

5. Патрушев А.В., Сухарев А.В., Иванов А.М., Самцов А.В. Теория очаговой инфекции: прошлое и настоящее // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. № 4. С. 36–40. [Patrushev A.V., Sukharev A.V., Ivanov A.M., Samtsov A.V. The theory of focal infection: past and present. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2015; 4: 36–40. (In Russ.)]

6. Березин К.А., Греков А.Х., Зарипова Э.М., Старцева Е.Ю. Статистические аспекты изучения распространенности хронического апикального периодонтита у взрослого населения // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2–1. С. 119. [Berezin K.A., Grekov A.Kh., Zaripova E.M., Startseva E.Yu. Statistical aspects of studying the prevalence of chronic apical periodontitis in the adult population. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 2–1: 119. (In Russ.)]

7. Кукушкин В.Л., Дутова А.А., Кукушкина Е.А., Смирницкая М.В. Анаэробная микрофлора эндодонта при хроническом апикальном периодонтите // Эндодонтия Today. 2017. № 1. С. 13–15. [Kukushkin V.L., Dutova A.A., Kukushkina E.A., Smirnitskaya M.V. Anaerobic endodontic microflora in chronic apical periodontitis. *Endodontiya Today*. 2017; 1: 13–15. (In Russ.)]

8. Hegde R., Awan K. Effects of periodontal disease on systemic health. *Disease-a-Month*. 2019; 65 (6): 185–192. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.https://doi.org/10.1016/j>

9. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Полутова Н.В., Бизенкова М.Н. Лекция 8 Анатомо-физиологические особенности альвеолярной кости // Научное обозрение. Реферативный журнал. 2018. № 1. С. 81–83. [Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Polutova N.V., Bizenkova M.N. Lecture 8 Anatomical and physiological features of the alveolar bone. *Nauchnoe obozrenie*. 2018; 1: 81–83. (In Russ.)]

10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Одиннадцатый пересмотр. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). 2022. Официальный сайт: [icd.who.int/browse11/l-m/ru](http://www.icd.who.int/browse11/l-m/ru) [Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em. The eleventh revision. (WHO).2022. (In Russ.)] Available at: <http://www.icd.who.int/browse11/l-m/ru>

11. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии // Нефрология. 2015. Т. 19. № 1. С. 8–17. [Smirnov A.V., Romyantsev A.Sh. Stroenie i funktsii kostnoi tkani v norme i pri patologii. *Nefrologiya*. 2015; 19 (1): 8–17. (In Russ.)]

12. Galler K.M., Grätz E.M., Widbiller M. et al. Pathophysiological mechanisms of root resorption after dental trauma: a systematic scoping review. *BMC Oral Health*. 21, 163 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01510-6>

13. Аврунин А.С., Тихилов Р.М. Остеоцитарное ремоделирование костной ткани: история вопроса, морфологические маркеры // Морфология. 2011. Т. 139. № 1. С. 86–94. [Avrunin A.S., Tikhilov R.M. Osteocytic remodeling of bone tissue: background, morphological markers. *Morfologiya*. 2011; 139 (1): 86–94. (In Russ.)]

14. Пизов Н.А., Пизов А.В., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии // Медицинский совет. 2019. № 6. С. 154–159. [Pizov N.A., Pizov A.V., Skachkova O.A., Pizova N.V. Endothelial function in normal and pathological conditions. *Meditsinskii sovet*. 2019; 6: 154–159. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-154-159>

15. Литвицкий П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020. Т. 19. № 1. С. 82–92. [Litvitskiy P.F. Disorders of regional blood flow and microcirculation. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2020; 19 (1): 82–92. (In Russ.)] DOI: [10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92](https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92).

16. Huang X., Xie M., Xie Y. et al. The roles of osteocytes in alveolar bone destruction in periodontitis. *J. Transl. Med.* 18, 479 (2020). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02664-7>.

УДК 616.12-008.331.1-085+615.252.349.7

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-9-13

## КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19, КОМПЛЕКСОМ L-АРГИНИН+ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

<sup>1</sup>Налётов С.В., <sup>1,2</sup>Налётова Е.Н., <sup>1</sup>Сердюк Е.Б., <sup>1</sup>Налётова О.С., <sup>1</sup>Алесинский М.М., <sup>1</sup>Галаева Я.Ю.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия (283003, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, 16), e-mail: [sergiy.nalyotov@gmail.com](mailto:sergiy.nalyotov@gmail.com)

<sup>2</sup>ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака» Минздрава России, (283003, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, Ленинский пр., 47), e-mail: elenanalyotova@mail.ru

**Цель работы:** оценить динамику эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных гипертонической болезнью, перенесших COVID-19, при включении в комбинированную антигипертензивную фармакотерапию комплекса L-аргинин + дигидрокверцетин. В статье приведены данные о состоянии в разные периоды реконвалесценции (3 и 6 месяцев) вазодилатирующей функции эндотелия сосудов больных гипертонической болезнью II стадии, перенесших COVID-19. Продемонстрировано, что перенесенный COVID-19 способствует развитию дисфункции эндотелия сосудов, проявляющейся низкой дилатацией плечевой артерии в ответ на вызванное внешней окклюзией ускорение кровотока. Показано, что восстановление эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса отмечается после 12 недель лечения, включающего комбинированную антигипертензивную фармакотерапию и комплекс L-аргинин (таблетки по 500 мг 1 раз в сутки) + дигидрокверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки), а изменение диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение кровотока после внешней окклюзии становится аналогичным изменению ее диаметра у здоровых добровольцев.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, COVID-19, эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса, L-аргинин, дигидрокверцетин.

## CORRECTION OF ENDOTHELIAL REGULATION OF VASCULAR TONE IN HYPERTENSIVE PATIENTS WHO UNDERWENT COVID-19 WITH L-ARGININE + DIHYDROQUERCETIN COMPLEX AS PART OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE PHARMACOTHERAPY

<sup>1</sup>Nalyotov S. V., <sup>1,2</sup>Nalyotova E. N., <sup>1</sup>Serdyuk E. B., <sup>1</sup>Nalyotova O. S., <sup>1</sup>Alesinskiy M. M., <sup>1</sup>Galaeva Ya. Yu.

<sup>1</sup>M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia (283003, Donetsk People's Republic, Donetsk, Ilyicha Ave., 16), e-mail:sergiy.nalyotov@gmail.com

<sup>2</sup>Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, Donetsk, Russia (283003, Donetsk People's Republic, Donetsk, Leninskiy Ave., 47), e-mail: elenanalyotova@mail.ru

**The aim of the work was to evaluate the dynamics of endothelial regulation of vascular tone in hypertensive patients who underwent COVID-19 when the L-arginine + dihydroquercetin complex was included in combined antihypertensive pharmacotherapy. The article presents data on vascular tone endothelial regulation in patients with stage II hypertension after COVID-19 in different periods of convalescence (3 and 6 months). It has been shown that COVID-19 contributes to endothelial dysfunction development, which is manifested by low dilatation of the brachial artery in response to blood flow tension caused by external occlusion. Restoration of endothelial regulation of vascular tone is observed after 12 weeks of treatment that includes combined antihypertensive pharmacotherapy and L-arginine complex (tablets 500 mg once a day) + dihydroquercetin (tablets 25 mg 2 times a day). The change in the diameter of the brachial artery in response to blood flow tension after an external occlusion in patients with stage II hypertension after 12 weeks of treatment is similar to the change in its diameter in healthy patients.**

Keywords: arterial hypertension, COVID-19, vascular tone endothelial regulation, L-arginine, dihydroquercetin.

### Введение

В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной одноцепочечным РНК-вирусом SARS-CoV-2. Имеющийся на сегодняшний день клинический опыт показывает, что при COVID-19 страдает не только дыхательная, но и сердечно-сосудистая система (ССС), поражение которой может проявляться развитием острого инфаркта миокарда, инсульта, миокардита и т.д. Помимо этого достаточно часто также развиваются нарушения со стороны системы гемостаза, приводящие к развитию венозных и артериальных тромбозов. В случае тяжелого течения COVID-19 возможно развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [1]. Ряд исследователей указывает на то, что при тяжелом течении COVID-19 выявляется статистически достоверная связь между поражением эндотелия сосудов, нарушениями коагуляционного баланса и формированием микротромбов в сосудах легких [2–6].

Особую группу составляют больные гипертонической болезнью (ГБ), т.к. у них эндотелиальная

функция сосудов нарушена исходно вследствие развития атеросклеротического поражения. Дополнительное вирусное воздействие усугубляет имеющуюся эндотелиальную дисфункцию. Важным маркером дисфункции эндотелия сосудов является снижение продукции им оксида азота (NO). Известно, что NO синтезируется различными изоформами NO-синтазы (NOS) из L-аргинина в присутствии ряда ко-факторов и кислорода. В эндотелии этот процесс контролирует эндотелиальная NO-синтаза (eNOS). У больных COVID-19 происходит снижение экспрессии eNOS, что проявляется закономерным снижением синтеза NO, в результате чего снижаются связанные с NO вазодилатирующая, антикоагулянтная и противовоспалительная функции эндотелия сосудов [7].

В имеющейся литературе рассматриваются вопросы фармакологической коррекции нарушений эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса (ЭРСТ), обусловленных COVID-19. Среди предлагаемых фармакологических классов лекарственных средств (ЛС) ведущее место занимают препараты, используемые в остром периоде COVID-19 (моноклональные антитела, дексаметазон, блокаторы эндотелиновых рецеп-

торов и др.), а также в период реконвалесценции (препараты эссенциальных фосфолипидов) [8]. В то же время нет работ, которые рассматривали бы вопрос коррекции нарушений функций эндотелия сосудов в отдаленном периоде. Отсутствуют также данные о том, восстанавливается ли функция эндотелия сосудов после перенесенного COVID-19 и как долго это восстановление происходит.

Цель работы: оценить динамику ЭРСТ у больных ГБ, перенесших COVID-19, при включении в комбинированную антигипертензивную фармакотерапию (АГТФ) комплекса L-аргинин + дигидрокверцетин.

### Материал и методы

В исследование были включены проживающие в г. Донецке больные ГБ II стадии. Обследование больных проводилось в поликлиническом отделении Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО). Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации и было утверждено на заседании этического комитета ФГБОУ ВО «ДонГМУ имени М. Горького», протокол № 69/5-1 от 24 ноября 2021 года.

В исследование было включено 109 больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19 в течение последних трёх (56 человек) или шести (53 человека) месяцев. Исследование состояло из двух этапов. На 1-м этапе (неделя 0-я) проводилась оценка исходного состояния эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса (ЭРСТ) в зависимости от сроков реконвалесценции (три или шесть месяцев). В ходе 2-го этапа исследования (неделя 12-я) выполнена оценка динамики ЭРСТ после окончания периода лечения.

На 1-м этапе (неделя 0-я) нами был оценен клинический статус больных, перенесших среднетяжелое течение COVID-19, проанализирована получаемая больными антигипертензивная фармакотерапия, а также внесены необходимые изменения в режим приема препаратов.

На 1-м этапе (неделя 0-я) все больные, включенные в исследование, были распределены в две группы. В 1а группу вошли больные, перенесшие COVID-19 три месяца назад. Больные, перенесшие COVID-19 шесть месяцев назад, составили 2а группу.

На 1-м этапе (неделя 0) для оценки ЭРСТ из числа больных 1а и 2а групп были сформированы группы 1.1а и 2.1а, включающие по 30 человек. Использовалась методика D. Celermajer и соавт. [9], предполагающая наличие группы контроля (здоровые добровольцы). Группа контроля также состояла из 30 человек.

Оценку ЭРСТ проводили на плечевой артерии с помощью линейного датчика 10 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы «Toshiba Aplio-400» (Япония). Артерия лоцировалась в продольном сечении на 2–15 см выше локтевого сгиба. Диаметр артерии измеряли на фиксированном расстоянии от анатомических ориентиров с помощью измерителей ультразвукового прибора. Оригинальная методика, предложенная D. Celermajer и соавт. [9], предполагает окклюзию плечевой артерии в течение 5 минут, что является травматичным и плохо переносится больными. В настоящем исследовании данная методика использовалась в модификации, разработанной в ИНВХ (рационализаторское пред-

ложение, удостоверение № 103 от 30.09.99), согласно которой время окклюзии составляет 2,5 минуты [7]. Непосредственно после выпуска воздуха из манжеты в течение первых 15 секунд (фаза реактивной гиперемии) измеряли скорость кровотока в артерии. Через 60–90 секунд оценивали ее диаметр. Именно в такой временной промежуток происходит максимальная дилатация сосудов в норме. У больных с нарушенной вазодилатирующей функцией эндотелия через 60–90 секунд реактивной гиперемии диаметр артерии или не меняется, или наблюдается парадоксальная вазоконстрикция [7, 9].

По окончании 1-го этапа исследования проведен математический анализ полученных результатов, который не выявил статистически значимых различий показателей ЭРСТ между группами (сроки реконвалесценции три или шесть месяцев), что позволило объединить больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19, в одну группу.

На 2-м этапе (неделя 12-я) были сформированы две группы больных:

- 1б группа (54 человека) – больные ГБ II стадии, перенесшие COVID-19, принимающие на протяжении всего периода наблюдения комбинированную АГТФ;
- 2б группа (55 человек) – больные ГБ II стадии, перенесшие COVID-19, принимающие на протяжении всего периода наблюдения комплекс L-аргинин (таблетки по 500 мг 1 раз в сутки) + дигидрокверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки) в составе комбинированной АГТФ.

Комбинированная АГТФ в обеих группах пациентов была представлена ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина 1-го типа (БАР), блокаторами кальциевых каналов (БКК),  $\beta$ -адреноблокаторами ( $\beta$ -АБ), а также тиазидными и тиазидоподобными диуретиками.

На 2-м этапе исследования (неделя 12-я) были сформированы группы 1.1б и 2.1б, включающие по 30 человек, из числа больных 1б и 2б групп, которые принимали участие в 1-ом этапе исследования для оценки ЭРСТ. Группа контроля состояла из 30 человек.

Все результаты исследования обрабатывались с помощью специализированных пакетов статистических программ Statistica 6, MedicalStatistics. Для представления результатов приводилось значение среднего арифметического ( $\bar{X}$ ) и ошибки среднего ( $m$ ) показателей [3].

### Результаты и их обсуждение

Результаты, приведенные в таблице 1, свидетельствуют о том, что в разные периоды реконвалесценции (три и шесть месяцев) у больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19, а также в контрольной группе скорость кровотока в плечевой артерии после внешней окклюзии увеличивалась, различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о нормальной реакции плечевой артерии в ответ на внешнюю окклюзию у больных обеих групп.

В контрольной группе в ответ на ускорение кровотока наблюдалось увеличение ( $p < 0,05$ ) диаметра плечевой артерии, что свидетельствует о нормальной реакции плечевой артерии в ответ на ускорение кровотока (табл. 1).

**Показатели скорости кровотока в плечевой артерии (см/с) после внешней окклюзии и диаметра плечевой артерии в разные периоды реконвалесценции у больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19,  $\bar{X} \pm m$**

Показатель	Скорость кровотока в плечевой артерии (см/с) после внешней окклюзии	
	До окклюзии	После окклюзии
Контрольная группа (n=30)	21,4±1,5	26,6±1,3*
1.1a группа (n=30)	20,2±1,3	24,5±1,5*
2.1a группа (n=30)	20,5±1,4	24,9±1,4*
Диаметр плечевой артерии (см) в ответ на ускорение кровотока		
Контрольная группа (n=30)	0,553±0,002	0,661±0,003*
1.1a группа (n=30)	0,527±0,002	0,534±0,003
2.1a группа (n=30)	0,529±0,002	0,536±0,003

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ), в сравнении с показателем до окклюзии.

У больных ГБ II стадии 1.1a и 2.1a групп ускорение кровотока в плечевой артерии после внешней окклюзии не приводило к значимому увеличению ( $p > 0,05$ ) диаметра плечевой артерии (табл. 1). Это свидетельствует об отсутствии нормальной реакции плечевой артерии в ответ на ускорение кровотока у больных этих групп. Не выявлено статистически значимого различия по показателям диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение кровотока между обеими группами пациентов. Это свидетельствует о том, что независимо от сроков перенесенного COVID-19 (три/шесть месяцев) плечевая артерия не отвечает должным образом на увеличение скорости кровотока.

Нами было проведено сравнение полученных данных с результатами проведенных ранее исследований вазодилатирующей функции эндотелия сосудов у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, которые проводились до пандемии COVID-19 [7]. Было установлено, что диаметр плечевой артерии в ответ на ускорение кровотока у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, после окклюзии (в период до начала лечения) на 10,4% ( $p < 0,05$ ) выше, чем у больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19 (три месяца назад) и на 11,0% ( $p < 0,05$ ) выше, чем у больных, перенесших COVID-19 шесть месяцев назад (1a и 2a группы больных в настоящем исследовании).

Нами было проведено сравнение дисперсий двух независимых выборок (группы 1.1a и 2.1a).

Определяли критерий Фишера, значение которого составило  $F=1,78$ ; различие дисперсий не является статистически значимым,  $p=0,81$ . Отсутствие статистически значимого различия изменения диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение кровотока у больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19 (в разные периоды реконвалесценции – три и шесть месяцев), свидетельствует о том, что эти сроки являются недостаточными для восстановления вазодилатирующей функции эндотелия сосудов у обследованного контингента больных, а также позволяет в дальнейшем не разделять больных на группы наблюдения по срокам реконвалесценции.

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что в ответ на прием нитроглицерина у всех больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19, и в группе контроля возникает естественная реакция – вазодилатация, различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Действуя непосредственно на гладкие мышцы сосудов экзогенные нитраты, например нитроглицерин, во всех случаях вызывают эндотелийнезависимую вазодилатацию. Полученные результаты свидетельствуют о том, что нормальная сосудорасширяющая реакция у всех обследованных исключает возможность дисфункции гладкомышечных клеток артерии. Таким образом, выявленные нарушения регуляции сосудистого тонуса в обеих группах больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19, в начале наблюдения обусловлены изменением функционального состояния эндотелия сосудов.

**Показатели диаметра плечевой артерии (см) после дилатации, вызванной нитроглицерином, в разные периоды реконвалесценции у больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19,  $\bar{X} \pm m$**

Показатель	Диаметр плечевой артерии (см) в ответ на ускорение кровотока	
	До окклюзии	После окклюзии
Контрольная группа (n=30)	0,553±0,002	0,681±0,003*
1.1a группа (n=30)	0,527±0,002	0,679±0,003*
2.1a группа (n=30)	0,529±0,002	0,676±0,003*

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ), в сравнении с показателем до окклюзии.

На протяжении 12 недель больные ГБ II стадии, перенесшие COVID-19, независимо от сроков реконвалесценции, принимали комбинированную АГТФ (1.1б группа), а также комплекс L-аргинин (таблетки по 500 мг 1 раз в сутки) + дигидрокверцетин (таблет-

ки по 25 мг 2 раза в сутки) в составе комбинированной АГТФ (2.1б группа).

Результаты, представленные в таблице 3, свидетельствуют о том, что комбинированная АГТФ улучшает показатель ЭРСТ, но не позволяет дос-

тичь значений, сопоставимых с группой контроля. Использование L-аргинина и дигидрокверцетина в составе комбинированной АГТФ на протяжении 12 недель, способствует восстановлению ЭРСТ, что

проявляется увеличением диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение кровотока аналогично показателям группы здоровых добровольцев.

Таблица 3

**Показатели скорости кровотока в плечевой артерии (см/с) после внешней окклюзии и диаметра плечевой артерии в разные периоды реконвалесценции у больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19,  $\bar{X} \pm m$**

Показатель	Скорость кровотока в плечевой артерии (см/с) после внешней окклюзии	
	До окклюзии	После окклюзии
Контрольная группа (n=30)	21,5±1,4	25,9±1,4*
1.1б группа (n=30)	20,3±1,4	25,4±1,4*
2.1б группа (n=30)	20,2±1,3	25,1±1,4*
Диаметр плечевой артерии (см) в ответ на ускорение кровотока		
Контрольная группа (n=30)	0,555±0,002	0,663±0,003*
1.1б группа (n=30)	0,543±0,003	0,617±0,003*
2.1б группа (n=30)	0,542±0,002	0,662±0,003*§

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ), в сравнении с показателем до окклюзии; § – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) между 1.1б и 2.1б группами больных.

## Выводы

1. Таким образом, впервые установлено, что у больных ГБ II стадии восстановление ЭРСТ наблюдается после 12 недель лечения, включающего комбинированную АГТФ и комплекс L-аргинин (таблетки по 500 мг 1 раз в сутки) + дигидрокверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки). Изменение диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение кровотока после внешней окклюзии в группе больных ГБ II стадии после 12 недель лечения аналогично изменению ее диаметра у здоровых добровольцев.

2. Принимая во внимание тот факт, что комбинированная АГТФ была сходной в обеих группах больных (ИАПФ, БАР, БКК,  $\beta$ -АБ и диуретики), можно утверждать, что восстановление ЭРСТ происходило прежде всего за счет включения в неё комплекса L-аргинин + дигидрокверцетин.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

- Levi M., Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? *Intern Emerg. Med.* 2021; 16: 309-312. DOI: 10.1007/s11739-020-02601-y
- Воробьев П.А., Момот А.П., Зайцев А.А. и др. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19 // *Терапия.* 2020. Т. 6. № 5. С. 25–34. [Vorob'ev P.A., Momot A.P., Zaitsev A.A. et al. Disseminated intravascular coagulation syndrome in COVID-19 infection. *Terapiya.* 2020; 6 (5): 25–34. (In Russ.)] doi: 10.18565/therapy.2020.5.25-34

- Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: Издво ДонНМУ. 2006. 214 с. [Lyakh Yu. Ye., Gur'yanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. Analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat. Donetsk: DonNMU; 2006. 214 p. (In Russ.)]

- Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J. Clin. Virol.* 2020; 1–4. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104362

- Han H., Yang L., Liu R. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58 (7): 1116-1120. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188

- Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M., Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation J.* 2009; 3: 411-415.

- Налетова О.С. Гипертоническая болезнь, сочетанная с расстройством адаптации: клиника, диагностика и лечение. Донецк: Цифровая типография. 2019. 221 с. [Naletova O.S. Gipertonicheskaya bolezn', sochetannaya s rasstroistvom adaptatsii: klinika, diagnostika i lechenie. Donetsk: Tsifrovaya tipografiya; 2019. 221 p. (In Russ.)]

- Налётов С.В., Налётова Е.Н., Сидоренко И.А. и др. Индуцированная COVID-19 дисфункция эндотелия и возможные пути фармакологической коррекции // *Университетская Клиника.* 2021. № 4(41). С. 117–123. [Nalyotov S.V., Nalyotova E.N., Sidorenko I.A. et al. COVID-19-induced endothelial dysfunction and possible ways of pharmacological correction. *Universitetskaya Klinika.* 2021; 4-41: 117–123. (In Russ.)]

- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340: 1111–1115.

## ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА E ПРИ ПУЗЫРНЫХ ДЕРМАТОЗАХ

*Дрождина М. Б., Кошкин С. В.*

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: drozhdina@yandex.ru

Пузырные дерматозы – группа тяжелых дерматологических заболеваний, значительно влияющих на качество жизни пациентов, проявляющихся яркой клинической симптоматикой в виде распространенных высыпаний с потенциальным риском инфицирования и фатальными последствиями. Выделяют аутоиммунные и неаутоиммунные пузырьные дерматозы. Цель исследования: установить закономерности реализации отдельных звеньев иммунопатогенеза аутоиммунных и неаутоиммунных пузырьных дерматозов на примере вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида и доброкачественной семейной пузырчатки с использованием определения уровня общего IgE; научно обосновать полученные результаты. Обследован 101 пациент в возрасте 35–90 лет с верифицированными диагнозами пузырьных дерматозов (вульгарная пузырчатка, доброкачественная семейная пузырчатка, буллезный пемфигоид) в стадию обострения и ремиссии, в соответствии с МКБ-10. Давность заболевания – 1–27 лет. Мужчины – 33 (32,67%), женщины – 68 (67,33%). I группа – общая (n = 101), II группа – пациенты с вульгарной пузырчаткой (n=49), III группа – пациенты с доброкачественной семейной пузырчаткой (n=24), IV группа – пациенты с буллезным пемфигоидом (n=28). Степень тяжести процесса оценивали с применением международных индексов PDAI и BPDAI. Уровень общего IgE определяли автоматическим электрохемилюминесцентным иммуноанализом, количественным определением NCCLS в сыворотке и плазме на модульной платформе для биохимического и иммунохимического анализа с принадлежностями Cobas 8000 ROCHE. Результаты сравнивали с контрольной группой, состоящей из 101 здорового добровольца, сопоставимых по возрасту и полу. Статистический анализ осуществлялся непараметрическими методами. Критерий Стьюдента и критерий Манна–Уитни использовались для категориальных и количественных переменных. Определено статистически значимое повышение уровня общего IgE у пациентов с ДСП и БП, данный показатель коррелирует со степенью тяжести патологического процесса.

Ключевые слова: вульгарная пузырчатка, доброкачественная семейная пузырчатка, буллезный пемфигоид, иммуноглобулин E.

## THE SIGNIFICANCE OF DETERMINING THE LEVEL OF SERUM IMMUNOGLOBULIN E IN BULLOUS DERMATOSES

*Drozhdina M. B., Koshkin S. V.*

Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: drozhdina@yandex.ru

Bullous dermatoses are a group of severe dermatological diseases that significantly affect the quality of life of patients, manifested by vivid clinical symptoms in the form of widespread rashes with a potential risk of infection and fatal consequences. Autoimmune and non-autoimmune bullous dermatoses are isolated. The purpose of the study: To establish the regularities of the implementation of individual links in the immunopathogenesis of autoimmune and non-autoimmune vesicular dermatoses on the example of pemphigus vulgaris, bullous pemphigoid and benign familial pemphigus using the determination of the level of total IgE; to scientifically substantiate the results obtained. 101 patients aged 35–90 years with verified diagnoses of cystic dermatoses (vulgar pemphigus, benign familial pemphigus, bullous pemphigoid) in the stage of exacerbation and remission, in accordance with ICD-10, were examined. The duration of the disease is 1–27 years. Men – 33 (32.67%), women – 68 (67.33%). Group I – general (n = 101), group II – patients with vulgar pemphigus (n=49), group III – patients with benign familial pemphigus (n=24), group IV – patients with bullous pemphigoid (n=28). The severity of the process was assessed using the international PDAI and BPDAI indices. The level of total IgE was determined by automatic electro-chemiluminescent immunoassay, quantitative determination of NCCLS in serum and plasma on a modular platform for biochemical and immunochemical analysis with Cobas 8000 ROCHE accessories. The results were compared with a control group consisting of 101 healthy volunteers, comparable in age and gender, statistical analysis was carried out using nonparametric methods. The Student's criterion and the Mann-Whitney criterion were used for categorical and quantitative variables. A statistically significant increase in the level of total IgE was determined in patients with DSP and PD, this indicator correlates with the severity of the pathological process.

Keywords: pemphigus vulgaris, benign familial pemphigus, bullous pemphigoid, immunoglobulin E.



## Введение

Пузырные дерматозы – группа тяжелых дерматологических заболеваний, значительно влияющих на качество жизни пациентов. Основными клиническими признаками являются пузыри на коже и слизистых оболочках, после вскрытия которых формируются эрозии. По патогенетическим признакам выделяют аутоиммунные и неаутоиммунные буллезные дерматозы. При аутоиммунных буллезных заболеваниях – вульгарная пузырчатка (ВП), буллезный пемфигоид (БП), диагностика основывается на выявлении аутоантител к структурным белкам в эпидермисе и в зоне базальной мембраны, которые отвечают за межклеточный контакт между эпидермальными кератиноцитами и за адгезию базальных кератиноцитов к базальной мембране [1–3].

Диагностика доброкачественной семейной пузырчатки (ДСП) с учетом того, что данный патологический процесс не является аутоиммунным, базируется на характерной клинической и патоморфологической картине [4].

Принимая во внимание гетерогенность группы пузырных дерматозов, сложные, не до конца изученные и неоднозначные механизмы, лежащие в основе патогенеза этих заболеваний, значительное влияние их на качество жизни пациентов, существует необходимость поиска новых звеньев патогенеза, выявление которых может помочь в градации степени тяжести патологического процесса, выявить новые диагностические критерии и предложить современные методики терапии, потенциально оптимизирующие прогноз заболевания.

Цель исследования: установить закономерности реализации отдельных звеньев иммунопатогенеза аутоиммунных и не аутоиммунных пузырных дерматозов на примере вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида и доброкачественной семейной пузырчатки с использованием определения уровня общего IgE.

## Материал и методы

В проспективное открытое простое, сравнительное, научное исследование был включен 101 больной с нижеперечисленными пузырными дерматозами. Исследование проводилось с 2020 по 2023 гг., одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России.

Критерии включения в исследование: пациенты обоих полов в возрасте от 35 до 90 лет с верифицированными диагнозами пузырных дерматозов (ВП, ДСП, БП) в стадию обострения и ремиссии, в соответствии с МКБ-10.

Диагнозы, выставленные пациентам, распределились следующим образом: с ВП – 49 человек, с БП – 28 и ДСП – 24. Медиана возраста пациентов с пузырными дерматозами составила 63 года. Давность заболевания – от 1 до 27 лет. Мужчины – 33 (32,67%), женщины – 68 (67,33%).

Все пациенты были подробно проинформированы о целях и задачах исследования, каждый подписал информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты, не соответствовавшие критериям включения: недееспособные, страдающие психическими расстройствами, с наличием тяжелой сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, имеющие инфекционные заболевания (сифилис, ВИЧ, гепатит В и С, туберкулез), пациенты, страдающие алкоголизмом, наркоманией;

беременные и кормящие женщины, а также пациенты, не изъявившие желание участвовать в исследовании по каким-либо причинам.

Статистический анализ и расчет выполнен на персональном компьютере с использованием специального пакета прикладных программ для Microsoft Excel, версия 11.0 для Windows 7, программы Statistica версия 10, с применением методов общей статистики (M – средняя арифметическая величина, mх – средняя ошибка средней, процентное распределение), сравнения двух величин по t-тесту Стьюдента. Нормальность данных оценивали по критерию Колмогорова – Смирнова.

## Результаты и их обсуждение

В процессе сбора анамнестических данных у пациентов были выявлены следующие варианты сопутствующей патологии: заболевания нервной системы – 61 человек (60,4%), заболевания сердечно-сосудистой системы – 42 человека (41,6%), заболевания опорно-двигательной системы – 38 человек (37,6%), сахарный диабет – 26 человек (25,7%), заболевания желудочно-кишечного тракта – 17 человек (16,8%), другие заболевания – 14 человек (13,9%). Кроме того, были выявлены следующие особенности, связанные с дебютом заболевания: 5 пациентов (10%) с ВП начало патологического процесса связали с приемом лекарственных препаратов (фуросемид, амоксициллин), 6 пациентов (21%) с БП – с приемом ингибиторов дипептилпептидазы-4 и каптоприла.

В зависимости от тяжести заболевания 49 пациентов с ВП были разделены на 4 группы: легкая (n=8; 16,3%); умеренная (n=7; 14,3%); тяжелая степень (n=6; 12,2%); ремиссия (n=28; 57,2%). Степень тяжести патологического процесса оценивали с применением международного индекса оценки тяжести пузырчатки PDAI. Баллы PDAI варьировали от 6 до 10 – для легкого, от 9 до 24 – для умеренного и от 25 до 39 – для тяжелого. Среднее значение PDAI у всех пациентов с ВП в период обострения составило  $17,38 \pm 10,36$  (ДИ 12,66–22,10, ДВ 95%). Средний балл PGA – 2 (умеренное заболевание).

Аналогично на 4 группы были разделены и пациенты с ДСП в зависимости от степени тяжести патологического процесса: легкая (n=2; 8,3%); умеренная (n=9; 37,5%); тяжелая степень (n=9; 37,5%); ремиссия (n=4; 16,7%). Баллы PDAI варьировали от 1 до 8 для легкого, от 12 до 23 для умеренного и от 27 до 45 – для тяжелого. Среднее значение PDAI у всех пациентов с ДСП составило  $23,05 \pm 10,61$  (ДИ 18,08–28,02; ДВ 95%).

В зависимости от тяжести заболевания 28 пациентов с БП были разделены на 4 группы: тяжелая степень (n=8; 28,7%), умеренная (n=6; 21,4%), легкая (n=9; 32%), ремиссия (n=5; 17,9%). Для оценки степени тяжести патологического процесса использовали международный индекс оценки BPAI. Баллы BPAI варьировали от 6 до 19 для легкого, от 22 до 29 для умеренного и от 34 до 69 для тяжелого течения БП. Среднее значение BPAI у всех пациентов при включении в исследование составляло  $33,61 \pm 22,42$  (ДИ 23,91–43,30; ДВ 95%), а средний балл PGA – 2 (умеренное заболевание). Были использованы следующие значения для определения легкой степени тяжести ( $\leq 19$ ), умеренной ( $\geq 20$  и  $\leq 56$ ) и тяжелой ( $\geq 57$ ).

У всех исследуемых пациентов оценили уровень общего IgE (oIgE). Полученные результаты сравнивали

с анализом результатов контрольной группы, состоящей из 101 здорового добровольца, сопоставимых по возрасту и полу (61 женщина и 30 мужчин в возрасте 26–86 лет), проживающих в Центральной России.

Уровни IgE в сыворотке измеряли нефелометрическим методом с референсным диапазоном 0–100 МЕ/мл.

Данные были подвергнуты статистической оценке. Статистическую значимость отношения переменных считали при  $p < 0,05$ .

В нашем исследовании было определено статистически значимое повышение уровня общего IgE у пациентов с ДСП и БП, причем данный показатель коррелирует со степенью тяжести патологического процесса.

Среднее значение уровня общего IgE в группе больных с пузырьными дерматозами во время обострения составило  $301,25 \pm 87,52$  МЕ/мл ( $N=64$ ).

При этом в группе пациентов с тяжелым обострением процесса ( $PDAI \geq 25$ ;  $BPDAI \geq 30$ ) oIgE был равен  $606,64 \pm 227,98$  ( $N=23$ ;  $Me=171,20$ ); в группе пациентов с умеренно-тяжелым обострением ( $PDAI 11-24$ ;  $BPDAI 20-29$ ) oIgE составил  $147,79 \pm 34,54$  ( $N=22$ ;  $Me=86,13$ ) и  $109,26 \pm 44,35$  МЕ/мл ( $N=19$ ;  $Me=39,84$ ) в группе больных с легкой степенью тяжести обострения ( $PDAI \leq 10$ ;  $BPDAI \leq 19$ ). В общей группе пациентов с ремиссией среднее значение общего IgE составило лишь  $78,39 \pm 24,58$  МЕ/мл ( $N=37$ ;  $Me=17,64$ ). Напротив, при сравнении пациентов с пузырьными дерматозами в период ремиссии и контрольной группы отличия выявлены не были ( $p=0,918$ ). Также необходимо отметить, что максимальные значения oIgE выявлялись в нашем исследовании у больных ДСП и БП с самым тяжелым течением патологического процесса во время обострения.

Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнение уровней общего IgE у исследуемых пациентов и группы контроля

IgE общ, МЕ/мл	N	Среднее	Средне квадратическое отклонение	Средняя ошибка среднего значения	95% доверительный интервал для среднего значения		Минимум	Максимум
					Нижняя граница	Верхняя граница		
Опытная	101	219,61	573,21	57,03	106,45	332,77	1,69	4926,00
Контрольная	101	80,56	89,74	8,93	62,84	98,27	0,70	504,90
<b>Обострение</b>								
Опытная	64	301,25	700,20	87,52	126,34	476,15	1,69	4926,00
Контрольная	101	80,5621	89,74940	8,93040	62,8444	98,2797	0,70	504,90
<b>Ремиссия</b>								
Опытная	37	78,39	149,54	24,58	28,53	128,25	2,18	665,40
Контрольная	101	80,5621	89,74940	8,93040	62,8444	98,2797	0,70	504,90

По нозологиям полученные данные распределились следующим образом. В группе пациентов с вульгарной пузырчаткой среднее значение oIgE составило  $57,56 \pm 11,41$  МЕ/мл ( $N=49$ ); с тяжелым обострением  $122,40 \pm 29,49$  МЕ/мл ( $N=6$ ;  $Me=105,46$ ); с умеренно-тяжелым обострением  $102,57 \pm 49,55$  МЕ/мл ( $N=7$ ;  $Me=68,86$ ); с легким обострением –  $31,70 \pm 13,94$  МЕ/мл ( $N=8$ ;  $Me=18,41$ ); с ремиссией  $39,89 \pm 12,21$  МЕ/мл ( $N=28$ ;  $Me=13,78$ ). Расчеты с применением парного критерия Стьюдента не выявили достоверных различий по показателю oIgE при сравнении группы больных ВП с группой контроля ( $p=0,13$ ). Таким образом, корреляция уровня общего IgE с ВП и ее степенью тяжести выявлена не была.

В группе пациентов с ДСП среднее значение oIgE составило  $317,60 \pm 104,20$  МЕ/мл ( $N=24$ ; ДИ 102,04–533,16; ДВ 95%) вне зависимости от обострения и ремиссии. В группе с тяжелым обострением ДСП среднее значение oIgE составило  $669,93 \pm 233,02$  МЕ/мл ( $N=9$ ;  $Me=364$ ); с умеренно-тяжелым –  $132,70 \pm 60,38$  МЕ/мл ( $N=9$ ;  $Me=52,12$ ); с легким обострением –  $133,55 \pm 30,95$  МЕ/мл ( $N=2$ ); у пациентов с ремиссией  $32,92 \pm 15,64$  МЕ/мл ( $N=4$ ;  $Me=27,53$ ). Сравнение IgE по критерию Стьюдента между группой больных ДСП и контрольной группой выявило достоверные отличия ( $p < 0,001$ ).

Пациенты с буллезным пемфигоидом также продемонстрировали значительное повышение уровня oIgE. Так, в общей группе больных БП уровень oIgE составил  $419,21 \pm 177,89$  МЕ/мл ( $N=28$ );

с тяжелым обострением –  $898,63 \pm 601,19$  МЕ/мл ( $N=8$ ;  $Me=159,00$ ); с умеренно-тяжелым обострением  $223,19 \pm 67,06$  МЕ/мл ( $N=6$ ;  $Me=273,35$ ); с легким обострением –  $172,79 \pm 89,32$  МЕ/мл ( $N=9$ ;  $Me=98,67$ ); с ремиссией  $330,89 \pm 126,64$  МЕ/мл ( $N=5$ ;  $Me=210,10$ ). Сравнение по критерию Стьюдента выявило достоверные отличия с контрольной группой ( $p < 0,001$ ).

Сравнение показателей общего IgE в сыворотке крови у пациентов с пузырьными дерматозами представлено на рисунке 1.

В настоящее время работа по выявлению иммунных нарушений ведется достаточно активно не только в дерматологическом сообществе. Как показали много-

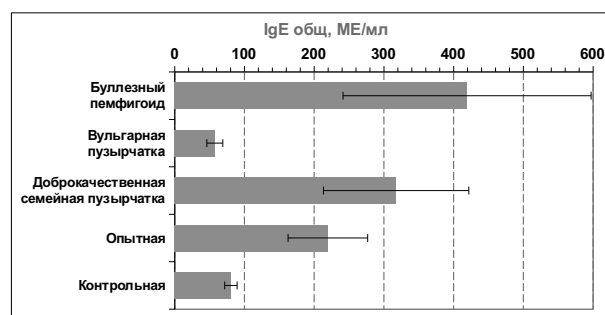


Рис. 1. Сравнение показателей общего IgE в сыворотке крови у пациентов с пузырьными дерматозами

Результаты анализа уровней общего IgE (МЕ/мл) у пациентов с пузырными дерматозами по нозологиям

	N	Среднее	Среднее квадратическое отклонение	Средняя ошибка среднего значения	Доверительный интервал 95% нижняя граница	Доверительный интервал 95% верхняя граница	Минимум	Максимум
БП	28	419,20	941,33	177,89	54,19	784,22	1,69	4926,00
ВП	49	57,56	79,89	11,41	34,61	80,50	2,23	380,80
ДСП	24	317,60	510,48	104,20	102,04	533,16	2,18	2015,00
Опытная	101	219,61	573,21	57,03	106,45	332,77	1,69	4926,00
Контрольная	101	80,5621	89,7494	8,9304	62,8444	98,2797	0,7	504,90

численные исследования, повышенная концентрация IgE не связана с более высокой распространенностью атопии и аллергии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Известно, что IgE-опосредованные механизмы способствуют дегрануляции тучных клеток и базофилов и стимулируют Th2-иммунитет. При аутоиммунных реакциях патологические механизмы IgE включают прямое повреждение тканей, активацию и миграцию базофилов в лимфатические узлы и индукцию интерфероновых реакций 1-го типа [5–8].

Напротив, генез повышения общего IgE при доброкачественной семейной пузырчатке имеет совершенно иной характер. В отличие от буллезного пемфигоида и вульгарной пузырчатки, ДСП не является аутоиммунным заболеванием. Однако анатомическая локализация патологического процесса, приуроченная к кожным складкам, перианальной и перигенитальной области, склонность к появлению трещин, мокнущих эрозивных поверхностей, повышенные влажность и температура в данных локациях, ограниченная аэрация создают благоприятные условия для присоединения вторичной инфекции в виде бактериальной и грибковой колонизации. Многочисленные токсины, вырабатываемые размножающимися в очагах микроорганизмами, активно всасываются в кровяное русло и вызывают I тип иммунных реакций в виде повышения IgE и уровня тучных клеток.

В настоящее время считается, что IgE-опосредованные реакции осуществляются путем взаимодействия IgE с высокоаффинным FcεRI-рецептором, в результате чего запускается каскад аллергических реакций. Связывание IgE с FcεRI в ряде случаев вызывает низкоуровневую рецепторную активацию и антигеннезависимые эффекты [9]. На сегодняшний день описаны и изучены два различных пути сигнализации с участием FcεRI и ингибирующие рецепторы, что позволяет развивать новые подходы к лечению аллергических, аутоиммунных и иных по генезу заболеваний с участием Ig E.

### Заключение

Таким образом, статистически значимое повышение уровня общего IgE у пациентов с ДСП и БП коррелирует с обострением и со степенью тяжести патологического процесса. Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что следует определять уровень общего IgE у пациентов с ДСП и БП, особенно во время рецидива заболевания. Оценка уровня данного маркера может стать дополнительным аргументом при принятии решения о выборе альтернативной терапии селективными иммунодепрессантами при отсутствии

эффекта от базисной терапии ДСП с использованием топических комбинированных лекарственных средств, системных антибактериальных и глюкокортикостероидных 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. Альбанова В. И., Нefeldова М. А. Аутоиммунные буллезные дерматозы. Дифференциальный диагноз // Вестник дерматологии и венерологии. 2017. № 3. С. 10–20. [Al'banova V. I., Nefedova M. A. Autoimmune bullous dermatoses. Differential diagnosis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2017; (3): 10–20. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2017-93-3-10-20>.
2. Дрожжина М. Б., Кошкин С. В. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение вульгарной пузырчатки. Презентация случаев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017. № 3. С. 68–74. [Drozhzhina M. B., Koshkin S. V. Modern view of the clinic, diagnosis and treatment of vulgar pemphigus. Presentation of cases. *International Journal of Immunopathology, allergology, infectology*. 2017; (4): 6–12. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14427/jipai.2017.3.68>.
3. Дрожжина М. Б., Кошкин С. В. Буллезный пемфигоид. Клиника, диагностика и лечение // Вестник дерматологии и венерологии. 2017. № 6. С. 47–52. [Drozhzhina M. B., Koshkin S. V. Bullous pemphigoid. Clinic, Diagnosis and Treatment. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017 (6): 47–52. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2017-93-6-47-52>.
4. Дрожжина М. Б., Кошкин С. В. Современные представления об этиопатогенезе, особенностях клиники, диагностики и лечения доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли. Описание редкого клинического случая // Вятский медицинский вестник 2018. № 3-(59). С. 79–84. [Drozhzhina M. B., Koshkin S. V. View of the etiopathogenesis, clinic features, diagnosis and treatment of familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). Description of rare clinical case. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2018; (3–59): 79–84. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-4-7-14>.
5. Lamri Y., Charles N. IgE in the Pathogenesis of SLE: From Pathogenic Role to Therapeutic Target. *Antibodies (Basel)*. 2020 Dec 8; 9(4): 69. <https://doi.org/10.3390/antib9040069>.

6. Itrichter S., Fok J. S., Jiao Q, Kolkhir P. et al. Total IgE as a Marker for Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021 Mar; 13 (2): 206–218. <https://doi.org/10.4168/aaair.2021.13.2.206>.

7. Wollenberg A., Thomsen S.F., Lacour JP., Jaumont X., Lazarewicz S. Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence. *World Allergy Organ J.* 2021 Mar 19; 14 (3): 100519. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100519>.

8. Дрожжина М.Б., Суслова Е.В. Иммунный ответ при атопическом дерматите. Основные патогенетические механизмы и корреляции стадийности в возрастном аспекте. Взаимосвязь с системными

процессами дерматологического и недерматологического профиля // Медицинская иммунология 2021. Т. 23. № 2. С. 237–244. [Drozhkina M. B., Suslova Ye. V. Immune response in atopic dermatitis: main pathogenetic mechanisms and stage-dependent correlations with age in regard to dermatological and non-dermatological systemic processes. *Meditsinskaya immunologiya.* 2021;23(2):237–244. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IRI-2138>.

9. Gregorio Gomez. Current Strategies to Inhibit High Affinity FcεRI-Mediated Signaling for the Treatment of Allergic Disease. *Frontiers in Immunology.* 2019; 10:175. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00175>.

УДК 616.12

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-18-23

## ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 75 ЛЕТ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Мальчикова С.В., Трушниковая Н.С., Максимчук-Колобова Н.С., Казаковцева М.В.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет Минздрава России», Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: malchikova@list.ru

**Цель:** исследовать выживаемость в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов старческого возраста и долгожителей в зависимости от гериатрического статуса. Проведено открытое, нерандомизированное, проспективное исследование пациентов старше 75 лет (n=92), перенесших ИМ. Для скрининговой диагностики синдрома старческой астении (ССА) и изучения гериатрического статуса применялся опросник «Возраст не помеха». С целью диагностики гериатрических синдромов использовались специальные шкалы: Mini Nutritional Assessment (MNA), индекс Бартел, шкала IADL, тест равновесия, скорости ходьбы, «Встань и иди», динамометрия, Mini Mental State Examination (MMSE), тест рисования часов, гериатрическая шкала депрессии. Математическая обработка – Statistica 12. В результате гериатрической оценки были сформированы 3 группы. В первую с высокой вероятностью ССА были включены 35 (38,0%) пациентов с ИМ, во вторую группу с преастеническим состоянием 16 (17,4%) человек и в третью группу 41 (44,6%) пациент без ССА. Через 3 месяца умерли 5 пациентов (5,4%) – по одному из групп без ССА и преастении и трое в группе с ССА. Через 12 месяцев в группе пациентов без ССА умерли 2 человека (4,9%), среди пациентов с преастенией – 2 (12,5%), в группе больных с ССА 11 (31,4%),  $\chi^2=9,0$ ,  $p=0,01$  (достоверные различия выявлены между группами без ССА и с высокой вероятностью ССА). Наличие ССА увеличивает относительный риск смерти в 4,5 раза (ДИ 1,5–12,9). Основной причиной фатального исхода была сердечно-сосудистая смерть (14,1%). Оценка гериатрического статуса перед выпиской из стационара тесно связана с функциональным восстановлением и позволяет идентифицировать пожилых людей, которые, несмотря на лечение, основанное на рекомендациях, имеют более высокую вероятность плохого прогноза.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, гериатрический статус, синдром старческой астении, выживаемость.

## SURVIVORSHIP STUDY IN ELDERLY AND FRAIL PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Mal'chikova S. V., Trushnikova N. S., Maksimchuk-Kolobova N. S., Kazakovtseva M. V.

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

The purpose of the research is to assess geriatric status survivorship in elderly patients and long-living persons with myocardial infarction (MI). An open, non-randomized, prospective study of patients over 75 years old (n=92) with the previous MI has been conducted. A questionnaire «Age is just a number» was conducted to screen for patients' frailty syndrome (FS) and assess their geriatric status. Mini Nutritional Assessment (MNA), Barthel's Index, Instrumental Activities of Daily Living (IADL), equilibration test, gait velocity, «Get up and go» test, isokinetic dynamometry, Mini Mental State Examination (MMSE), Clock Drawing Test, Geriatric Depression Scale were used to diagnose geriatric syndromes. Data analysis was performed using Statistica 12.0. As a result of the geriatric assessment, 3 groups were formed. Group 1 included 35 (38.0%) patients with a high probability of FS, Group 2 – 16 (17.4%) patients with a pre-frailty condition and Group

3 – 41 (44.6%) patients without FS. After 3 months, 5 patients (5.4%) died in one of the groups without either FS or pre-frailty, and three patients died in the FS group. After 12 months, in the group of patients without FS 2 people (4.9%) died, among the patients with pre-frailty - 2 (12.5%) persons, in the group of patients with FS – 11 persons (31.4%),  $\chi^2 = 9.0$ ,  $p=0.01$  (significant differences were found between groups without FS and those with a high probability of FS). Thus, presence of FS increases the relative risk of death by 4.5 times (CI 1.5–12.9). The main cause of fatal outcome was cardiovascular death (14.1%). Assessment of the patient's geriatric status before discharge from the hospital is closely related to functional recovery and allows for identification of older people with a poor survival prognosis despite the recommended treatment.

Keywords: myocardial infarction, geriatric status, frailty syndrome, survivorship.

## Введение

Синдром старческой астении (ССА) определяется как состояние уязвимости, при котором у человека снижается гомеостатический резерв, что приводит к большей вероятности неблагоприятного исхода при применении стрессорного события [1]. Общая распространенность ССА у взрослых в возрасте  $\geq 65$  лет оценивается в  $\approx 10\%$  [2]. Однако у пациентов со значительными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) распространенность может достигать 40% [3]. ССА был связан с увеличением основных неблагоприятных сердечных событий после инфаркта миокарда (ИМ) [4]. Механизмы, предрасполагающие к повышению риска, вероятно, являются многофакторными. По сравнению с пациентами без ССА пациенты с ССА имеют задержку в распознавании симптомов, позднее обращение за медицинской помощью, меньшую комплаентность терапии, риск делирия при полипрагмазии и терапевтический нигилизм по отношению к инвазивным процедурам [5]. Понимание влияния ССА на выбор терапии и результаты, особенно инвазивных методов лечения, является важным соображением в контексте быстро стареющего населения [6]. Хотя технические и процедурные инновации расширили терапевтические подходы, доступные для лечения пациентов, многие из этих методов лечения не были явно протестированы на пожилых пациентах с ССА. В последние годы несколько исследований изучали ССА у пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС) [7,8,9]. Несмотря на консенсус относительно необходимости поиска инструментов стратификации риска, ориентированных на пожилых пациентов, до настоящего времени оценка ССА не была интегрирована в повседневную клиническую практику [10]. Следовательно, у постели больного существуют определенные трудности, связанные с недостаточными знаниями о том, следует ли и как применять показатели гериатрического статуса для соотношения риска и выгоды при использовании этих вмешательств [11]. Эти результаты свидетельствуют о необходимости выявления ССА во время госпитализации с ИМ как потенциальной возможности для устранения конкурирующих рисков смертности в этой группе высокого риска.

Цель: исследовать выживаемость в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов старческого возраста и долгожителей в зависимости от гериатрического статуса.

## Материал и методы

В открытое, нерандомизированное, проспективное исследование были включены 92 пациента, перенесших ИМ, в возрасте от 75 до 93 лет (средний возраст  $81,6 \pm 4,2$ ). Критерии включения: возраст пациента от 75 лет, наличие документированного диагноза ИМ (на основании общепринятых критериев

клинической картины, данных ЭКГ, теста на тропонин), наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии невключения: несогласие участвовать в исследовании.

Продолжительность исследования составила 12 месяцев. Скрининг ССА проводился на 10–14-й день госпитализации (после стабилизации пациента) с помощью валидированного опросника «Возраст не помеха». Высокую вероятность ССА диагностировали при наличии  $>5$  баллов; пациентов, которые набирали  $<2$  баллов, относили в группу без ССА, пациентам с 3–4 баллами проводилась дополнительно Краткая батарея тестов физического функционирования (КБТФФ) – определение равновесия пациента, скорости ходьбы на 4 метра, подъема со стула. Результат  $\leq 7$  баллов является критерием диагностики ССА, 8–9 баллов – преастении. С целью диагностики гериатрических синдромов использовались специальные шкалы: Mini Nutritional Assessment (MNA), индекс Бартел, шкала IADL, тест равновесия, скорости ходьбы, «Встань и иди», динамометрия, Mini Mental State Examination (MMSE), тест рисования часов, гериатрическая шкала депрессии. Долгосрочные исходы (повторные госпитализации по сердечно-сосудистым и другим причинам, смерть) оценивали через 3 месяца при телефонном опросе и через 12 месяцев при очном визите.

Математическая обработка – Statistica 12. Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен тест Шапиро–Уилка. Сравнение групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента (для двух групп) и дисперсионного анализа с критерием Ньюмана–Кейлса (для трех групп). Сравнение по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10); при анализе многопольных таблиц сопряженности – хи-квадрат Пирсона. При сравнении двух групп различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ , для сравнения трех групп –  $p < 0,017$  [12]. Анализ выживаемости проводился с помощью построения кривых Каплана–Мейера, межгрупповое сравнение кривых выполнялось с помощью лог-ранг теста.

## Результаты и их обсуждение

В результате последовательной гериатрической оценки были сформированы 3 группы. В первую с высокой вероятностью ССА были включены 35 (38,0%) пациентов с ИМ, во вторую группу с пре-

астеническим состоянием 16 (17,4%) человек и в третью группу 41 (44,6%) пациент без ССА.

При сопоставлении социально-демографических данных (табл. 1) было выявлено, что среди пациентов с ССА преобладали женщины, эти пациенты были достоверно старшего возраста, реже имели высшее образование и значительно чаще – начальное. Они достоверно чаще были вдовами/вдовцами на момент исследования и жили в одиночестве.

Таблица 1

**Социально-демографическая характеристика пациентов (n=92)**

Показатель	Без ССА (n=41)	Пре-астения (n=16)	ССА (n=35)	$\chi^2$ , p
Женщины/мужчины, n (%)	18/23 (43,9/56,1)*	12/4 (75/25) <sup>#</sup>	29/6 (82,9/17,1)	$\chi^2=13,5$ p=0,002
Возраст, годы (M±σ)	80,0±3,0*	81,2±3,2*	83,7±4,8	p=0,001
Высшее образование, n (%)	12 (29,3)*	7 (43,8)*	2 (5,7)	$\chi^2=10,8$ p=0,01
Среднее образование, n (%)	23 (56,1)	6 (37,5)	18 (51,4)	$\chi^2=1,6$ p=0,45
Начальное образование, n (%)	6 (14,6)*	3 (18,8)	15 (42,9)	$\chi^2=6,8$ p=0,009
Одинокое проживание, n (%)	10 (24,4)*	5 (31,2)	18 (51,4)	$\chi^2=5,9$ p=0,015
В доме-интернате, n (%)	–	–	1 (2,9)	$\chi^2=1,6$ p=0,44
Вдовы/вдовцы, n (%)	21 (51,2)*	10 (62,5)	31 (88,6)	$\chi^2=10,5$ p=0,001
Замужем/женаты, n (%)	20 (48,8)*	6 (37,5)	4 (11,4)	$\chi^2=12,2$ p=0,003
Продолжают работать, n (%)	1 (2,4)	–	–	$\chi^2=1,3$ p=0,53
Наличие инвалидности, n (%)	26 (63,4)	11 (68,8)	27 (77,1)	$\chi^2=1,7$ p=0,43

Примечание: n – число больных; % – число больных в процентном отношении к общему количеству больных в группе; M±σ – среднее значение ± стандартное отклонение, \* – различия с группой «ССА» статистически значимы, # – различия с группой «Без ССА» статистически значимы.

Анализ анамнеза, объективного осмотра и дополнительных методов обследования позволили выявить основные факторы сердечно-сосудистого риска (ФР) и имеющиеся ССЗ у пациентов, включенных в исследование (табл.2).

Таблица 2

**Факторы сердечно-сосудистого риска и сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с инфарктом миокарда старческого возраста и долгожителей (n=92)**

Показатель	Без ССА (n=41)	Пре-астения (n=16)	ССА (n=35)
Курение, n (%)	2 (4,9)	–	–
Курение в прошлом, n (%)	12 (29,3)	–	3 (8,6) #
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,8±4,2	28,6±3,9	28,7±4,3#
Ожирение, n (%)	8 (19,5)	6 (37,5)	17 (48,6) #
Артериальная гипертония, n (%)	40 (97,6)	16 (100)	34 (97,1)

Показатель	Без ССА (n=41)	Пре-астения (n=16)	ССА (n=35)
Сахарный диабет, n (%)	7 (17,1)	5 (31,3)	16 (45,7) <sup>#</sup>
Гиперхолестеринемия, n (%)	16 (39,0)	6 (37,5)	16 (45,7)
СКФСКД-ЕРІ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	16 (39,0)	11 (68,8)	30 (85,7) <sup>#</sup>
Анемия, n (%)	17 (41,5)	7 (43,8)	20 (57,1)
Анамнез инсульта, n (%)	3 (7,3)	2 (12,5)	9 (25,7)
Перебегающая хромота, n (%)	6 (14,6)	3 (18,8)	8 (22,9)
Значимый атеросклероз БЦА, n (%)	9 (22,0)	6 (37,5)	7 (20,0)
Фибрилляция предсердий, n (%)	9 (22,0)	4 (25,0)	12 (34,3)
Анамнез ИМ, n (%)	12 (29,3)	7 (43,8)	18 (51,4)
ХСН I стадия	24 (58,5)	6 (37,5)	6 (17,1)
IIa стадия	15 (36,6)	10 (62,5)	26 (74,3)
IIb стадия	2 (4,9)	–	3 (8,6)
1 ФК	24 (58,5)	6 (37,5)	6 (17,1)
2 ФК	11 (26,8)	10 (62,5)	18 (51,4)
3 ФК	6 (14,6)	–	11 (31,4)

Примечание: n – число больных; % – число больных в процентном отношении к общему количеству больных в группе; M±σ – среднее значение ± стандартное отклонение, # – различия с группой «Без ССА» статистически значимы, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, БЦА – брахиоцефальные артерии, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ИМ – инфаркт миокарда.

Пациенты с ССА реже курили в прошлом (p=0,049). Однако среди них чаще регистрировались ожирение (p=0,014) и, соответственно, больший индекс массы тела (ИМТ) (p=0,001), сахарный диабет

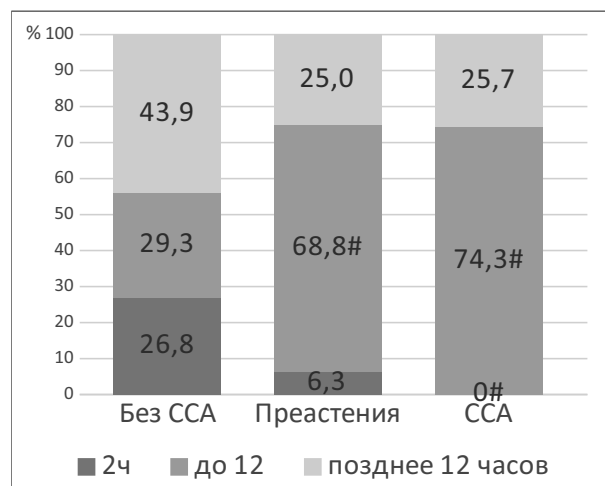


Рис. 1. Распределение пациентов с инфарктом миокарда по срокам обращения за медицинской помощью в зависимости от гериатрического статуса.

Примечание: % – число больных в процентном отношении к общему количеству больных в группе; # – различия с группой «Без ССА» статистически значимы

(СД) 2-го типа ( $p=0,012$ ) и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p=0,000$ ).

При возникновении ИМ боль за грудиной отмечали большинство пациентов – 36 (87,8%) без ССА, 14 (87,5%) с преаестенией и 32 (91,4%) с ССА. Установлено, что 2/3 пациентов чаще обращались за помощью в первые сутки от начала клинических проявлений ИМ (рис. 1).

При этом, больные без ССА раньше обращались за помощью (в первые 2 часа – 26,8% пациентов ( $\chi^2=7,8$ ,  $p=0,005$ )). Большинство пациентов с преаестенией и ССА вызвали медицинскую помощь позднее, но 68,8% и 74,3% соответственно – в первые 12 часов ( $\chi^2=15,6$ ,  $p=0,012$ ).

Тип ИМ не зависел от гериатрического статуса (табл. 3).

Таблица 3

### Характеристика инфаркта миокарда у пациентов в зависимости от гериатрического статуса (n=92)

Показатель	Без ССА (n=41)	Преаестения (n=16)	ССА (n=35)
ИМпСТ, n (%)	17 (41,5)	8 (50,0)	18 (51,4)
ИМбпСТ, n (%)	24 (58,5)	8 (50,0)	17 (48,6)
Сердечная недостаточность, Killip, n (%) I/ II/ III/ IV	36 (87,8) / 3 (7,3) / 2 (4,9)* / –	13 (81,2) / 2 (12,5) / 0* / 1 (6,3)	24 (68,6) / 3 (8,6) / 8 (22,9) / –
Осложнения, n (%)	4 (9,8)	4 (25,0)	9 (25,7)
Тромболизис, n (%)	4 (9,8)	1 (6,3)	5 (14,3)
КАГ, n (%)	28 (68,3)	10 (62,5)	19 (54,3)
ЧКВ, n (%)	13 (31,7)	2 (12,5)	13 (37,1)
1 стент без л/п	8 (19,5)	2 (12,5)	9 (25,7)
2 стента без л/п	5 (12,2)	0	4 (11,4)

Примечание: n – число больных; % – число больных в процентном отношении к общему количеству больных в группе. КАГ – коронароангиография, ССА – синдром старческой астении, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, \* – различия с группой «ССА» статистически значимы.

Среди осложнений ИМ: у 22,9% с ССА – отек легких, у 1 (2,4%) без ССА и 2 (5,7%) с ССА пациентов – развитие полной атрио-вентрикулярной блокады, требующей имплантации временного электрокардиостимулятора; у 2 (5,7%) с ССА – рецидив ИМ, а также – у 1 (2,9%) – острое повреждение почек. Нарушения ритма сердца – фибрилляция предсердий (ФП) возникли у 3 (7,1%) в группе «Без ССА» и у 4 (11,4%) в группе «ССА». Наряду с регистрацией данной аритмии у 3 (18,8%) пациентов с преаестенией, у 1 (6,3%) ИМ осложнился фибрилляцией желудочков.

Частота выполнения тромболизиса при ИМпСТ не превышала 14,3%. Коронароангиография (КАГ) проведена у 57 (62,0%) пациентов. Причинами невыполнения КАГ стал отказ самих пациентов в 12,3% случаев и невозможность ее проведения по причине выраженного снижения СКФ у 8,8% человек. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) осуществлено у 28 (30,4%) с использованием 1 или 2 стентов без лекарственного покрытия. ЧКВ не было проведено чаще всего из-за многососудистого поражения коронарного русла и высокого периоперационного риска.

Ангиографические показатели пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 4

### Сравнительная характеристика ангиографии коронарных артерий у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от гериатрического статуса (n=57)

Показатель	Без ССА (n=28)	Преаестения (n=10)	ССА (n=19)
Нет ангиографически значимых поражений КА, n (%)	1 (3,6)	2 (20,0)	2 (10,5)
1 или 2 КА, n (%)	10 (35,7)	1 (10,0)	4 (21,1)
3 и более КА, n (%)	17 (60,7)	7 (70,0)	13 (68,4)

Примечание: n – число больных, которым была проведена коронароангиография; % – число больных в процентном отношении к общему количеству больных в группе. КА – коронарная артерия.

По данным КАГ значимых различий выявлено не было. Основные показатели гемодинамики, ЭХОКС, лабораторные показатели у пациентов с ИМ не зависели от гериатрического статуса.

Всем пациентам оказывалась помощь по стандарту ведения ИМ. В структуре назначений широко представлены статины – 100%, ББ – 88,0%, БКК – 66,3%, петлевые диуретики – 44,6%. Большинство больных 96,7% были назначены парентеральные антикоагулянты, внутривенные нитраты получили 29,3% больных и 23,9% перорально, морфин в качестве обезболивания использовали в 19,6% случаев. При анализе группы по проводимой терапии в стационаре статистически значимых различий не выявлено, кроме более частого использования петлевых диуретиков у пациентов с ССА – 62,9% против 34,1% в группе «Без ССА» и 31,3% в группе «Преаестения» ( $\chi^2=6,24$ ,  $p=0,013$ ).

В качестве краткосрочных неблагоприятных исходов оценивали случаи смерти от любых причин и нового, развившегося после индексного ИМ за время пребывания в стационаре. Двое пациентов с ССА умерли от рецидива ИМ.

Через 3 месяца со всеми пациентами, выписанными из стационара, была предпринята попытка установления телефонного контакта. Всего к тому моменту умерло 5 пациентов (5,4%) – по одному из групп без ССА и преаестении и трое в группе с ССА. Согласно опросу за 3-месячный период произошло 9 госпитализаций (2 больных без ССА и 6 пациентов с ССА), 15 раз больные вызвали бригаду скорой медицинской помощи (1 пациент без ССА, 2 больных с преаестенией и 9 пациентов с ССА).

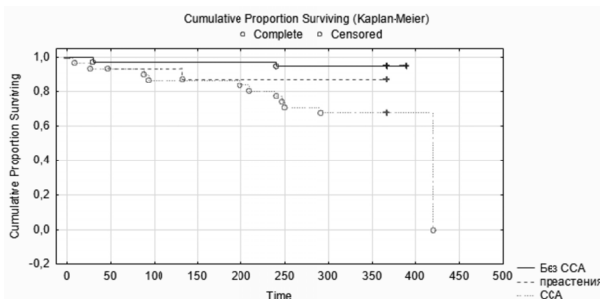


Рис. 2. Кумулятивная доля выживших за 12 месяцев пациентов старческого возраста и долгожителей в зависимости от гериатрического статуса

Через 12 месяцев после включения в исследование пациенты были приглашены на очный визит. В группе пациентов без ССА умерли 2 человека (4,9%), среди пациентов с преаестенией – 2 (12,5%), в группе больных с ССА – 11 (31,4%),  $\chi^2=9,0$ ,  $p=0,01$  (достоверные различия выявлены между группами без ССА и с высокой вероятностью ССА). Наличие ССА увеличивает относительный риск смерти в 4,5 раза (ДИ 1,5–12,9). Кумулятивная доля выживших представлена на рисунке 2.

За период наблюдения было зарегистрировано 15 фатальных (19,0%) и 64 нефатальных исхода (81,0%). Наиболее распространенной причиной смерти явился повторный ИМ, зарегистрированный у 8 пациентов (53,3%). Среди нефатальных событий преобладали госпитализации по поводу ССЗ (29 случаев, 45,3%), среди них – нестабильная стенокардия (14,0%) и декомпенсация ХСН (12,5%). Четверть пациентов были госпитализированы с повторным ИМ в течение года. Данные о структуре фатальных и нефатальных событий представлены в таблице 5.

Таблица 5

**Причины фатальных и нефатальных исходов у больных старческого возраста и долгожителей в течение 12 месяцев**

Причина смерти	Все случаи (n=15)	Нефатальные события	Все случаи (n=64)
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	13 (86,7%)		
Мозговой инсульт, n (%)	1 (6,7%)	Нефатальный мозговой инсульт, n (%)	1 (1,6%)
Повторный ИМ, n (%)	7 (46,7%)	Нефатальный ИМ, n (%)	16 (25,0%)
ПИКС, n (%)	3 (20,0%)	Госпитализация по поводу ССЗ (ГК, ФП, плановая реваскуляризация, декомпенсация ХСН, НС, n (%))	29 (45,3%)
ХСН, n (%)	2 (13,3%)	Переломы, n (%)	2 (3,2%)
ЖКТ-кровотечение, n (%)	1 (6,7%)	Госпитализация по поводу кровотечения, n (%)	2 (3,2%)
Онкологическое заболевание, n (%)	1 (6,7%)	Госпитализации по поводу других заболеваний, n (%)	11 (17,2%)

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ГК – гипертонический криз, ФП – фибрилляция предсердий, НС – нестабильная стенокардия.

Таким образом, основной причиной смерти и повторной госпитализации у пациентов старческого возраста и долгожителей, перенесших ИМ, является повторный ИМ.

Нами не было выявлено статистически значимых различий в социально-демографических показателях пациентов, которые умерли и остались живы в течение 12 месяцев. Среди факторов сердечно-сосудистого риска и сердечно-сосудистых заболеваний у умерших пациентов пожилого возраста значимо

чаще встречались: наличие стенокардии напряжения до ИМ ( $p=0,008$ ), ФП ( $p=0,013$ ), снижение СКФ ( $p=0,003$ ). Приверженность терапии за год значимо не изменилась и не зависела от гериатрического статуса.

При изучении проявления ССА и других гериатрических синдромов в зависимости от исходов в течение 12 месяцев установлено, что умершие пациенты изначально характеризовались более выраженными нарушениями (табл. 6).

Таблица 6

**Проявления ССА и других гериатрических синдромов в зависимости от исходов в течение 12 месяцев**

Параметры	Живы (n=77)	Умерли (n=15)	p
ССА, баллы, Me (Q1; Q3)	2 (1; 3)	4 (3; 5)	0,001
Базовая функциональная активность, баллы, Me (Q1; Q3)	100 (100; 100)	95 (90; 100)	0,031
Повседневная инструментальная активность, баллы, (M±σ)	6,8±1,9	5,7±2,1	0,036
Оценка питания, баллы, (M±σ)	25,5±2,1	23,1±3,5	0,001
Оценка когнитивных функций, баллы, Me (Q1; Q3)	26 (24; 28)	25 (20,5; 26)	0,089
Скорость ходьбы, м/с, (M±σ)	0,72±0,29	0,53±0,22	0,024
Время выполнения теста «Встань и иди», секунды, Me (Q1; Q3)	13,2 (10,5; 18,6)	18,6 (16,4; 21,9)	0,021
Мышечная сила, кг, Me (Q1; Q3)	13,5 (9; 18)	10 (6,5; 15)	0,229
Депрессия, баллы, (M±σ)	6,1±3,7	7,6±3,8	0,173

Примечание: n – число больных; % – число больных в процентном отношении к общему количеству больных в группе; M±σ – среднее значение ± стандартное отклонение, Me (Q1; Q3) – медиана, 25-й и 75-й процентиль.

В частности, среди выживших пациентов изначально ниже средний балл по опроснику «Возраст не помеха», лучше базовая функциональная и повсе-

дневная инструментальная активность, нутритивный статус и скоростные показатели (скорость ходьбы и время выполнения теста «Встань и иди»).



**Ограничения исследования**

Пациенты в группах сравнения «с ССА» и «без ССА» значимо различались по сопутствующей патологии, это могло влиять на исход. Оценка сопоставимости групп сравнения по проводимой лекарственной терапии не проводилась. Требуется дополнительный анализ исходов при сопоставимости групп сравнения.

**Заключение**

Таким образом, общая смертность через год составила 16,3%, в группе пациентов без ССА – 4,9%, среди пациентов с преаестенией – 12,5%, в группе больных с ССА – 31,4%. При этом основной причиной фатального исхода была сердечно-сосудистая смерть (14,1%). Среди умерших пациентов чаще встречалась ССА, что, возможно, наряду с другими факторами (ИБС в анамнезе, фибрилляция предсердий, ХБП) влияло на риск неблагоприятного исхода. Степень влияния ССА в настоящее время оценить затруднительно, требуются дополнительные исследования.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

**Литература/References**

- Clegg A., Young J., Iliffe S., Rikkert M. O., Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013; 381 (9868): 752–62.
- He B., Ma Y., Wang C., Jiang M., Geng C., Chang X., Ma B., Han L. Prevalence and Risk Factors for Frailty among Community-Dwelling Older People in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Nutr. Health Aging*. 2019; 23(5):442–450.
- Yu Q., Guo D., Peng J., Wu Q., Yao Y., Ding M., Wang J. Prevalence and adverse outcomes of frailty in older patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary interventions: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2023;46(1):5–12.
- García-Blas S., Bonanad C., Fernández-Cisnal A. et al. Frailty Scales for Prognosis Assessment of Older Adult Patients

after Acute Myocardial Infarction. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (18): 4278.

5. Nowak W., Kowalik I., Kuzin M. et al. Comparison of the prognostic value of frailty assessment tools in patients aged  $\geq 65$  years hospitalized in a cardiac care unit with acute coronary syndrome. *J. Geriatr. Cardiol.* 2022;19(5):343–353.

6. Patel A., Goodman S. G., Yan A. T. et al. Frailty and Outcomes After Myocardial Infarction: Insights From the CONCORDANCE Registry. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (18): e009859.

7. Dou Q., Wang W., Wang H. et al. Prognostic value of frailty in elderly patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2019; 19 (1): 222.

8. Blanco S., Ferrières J., Bongard V. et al. Prognosis Impact of Frailty Assessed by the Edmonton Frail Scale in the Setting of Acute Coronary Syndrome in the Elderly. *Can J. Cardiol.* 2017, 33 (7): 933–939.

9. Graham M. M., Galbraith P. D., O’Neill D. et al. Frailty and outcome in elderly patients with acute coronary syndrome. *Can J. Cardiol.* 2013, 29 (12): 1610–5.

10. Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. и др. Комплексная гериатрическая оценка у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспертное мнение Российской Ассоциации геронтологов и гериатров // Кардиология. 2021. № 61 (5). С. 71–78. [Tkacheva O. N., Kotovskaya Yu. V., Runikhina N. K. et al. Comprehensive geriatric assessment in elderly and senile patients with cardiovascular diseases. Expert opinion of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. *Kardiologiya*. 2021; 61(5):71–78 (In Russ.)]

11. Campo G., Maietti E., Tonet E. et al. The Assessment of Scales of Frailty and Physical Performance Improves Prediction of Major Adverse Cardiac Events in Older Adults with Acute Coronary Syndrome. *The Journals of Gerontology*. 2020; 75 (6) 20: 1113–1119.

12. Наркевич А. Н., Виноградов К. А., Гржибовский А. М. Множественные сравнения в биомедицинских исследованиях: проблема и способы решения // Экология человека. 2020. № 10. С. 55–64. [Narkevich A. N., Vinogradov K. A., Grjibovski A. M. Multiple Comparisons in Biomedical Research: the Problem and its Solutions. *Human Ecology*. 2020; 10: 55–64. (In Russ.)]

УДК613.24:577.161.22]-053.2

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-23-27

**ОЦЕНКА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕДЛОЖЕННОЙ СХЕМЫ ЕГО САПЛЕМЕНТАЦИИ У ДЕТЕЙ-ВЕГЕТАРИАНЦЕВ**

<sup>1</sup>Марченко Н. А., <sup>1</sup>Налётов А. В., <sup>2</sup>Мацынина М. А.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия (283003, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, 16), e-mail: nalyotov-a@mail.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия (195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47)

**Цель:** оценить уровень обеспеченности витамином D и определить эффективность применения предложенной схемы его саплементации у детей-вегетарианцев. **Обследовано 58 детей школьников-вегетарианцев (группа I).** Группу контроля составили 30 школьников, не соблюдающих ограничительные диеты. На первом этапе исследования у детей-вегетарианцев была оценена обеспеченность витамином D путем определения кальцидиола в сыворотке крови. На втором этапе, исходя из полученных результатов, нами была предложена схема саплементации витамина D в холодный период года, которая заключалась в приеме ребенком холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки курсом 1 месяц, с последующим переходом на прием препарата в дозе 1000 МЕ/сутки в течение холодного периода года. Группу Ia составили

32 школьника-вегетарианца, которые получали саплементацию холекальциферола по предложенной схеме. В группу Ib вошло 26 детей-вегетарианцев, которым саплементация холекальциферола не проводилась. Оценка обеспеченности витамином D повторно проводилась через 4 месяца наблюдения – в весенние месяцы. Так, доля детей-вегетарианцев с недостаточностью витамина D составила 62,1%, что было статистически значимо больше ( $p < 0,001$ ) относительно долей детей с нормальной концентрацией или дефицитом витамина D в сыворотке крови. Нормальные показатели уровня кальцидиола среди школьников-вегетарианцев были установлены лишь у 20,7%. После проведения курса саплементации холекальциферола по предложенной схеме среди детей группы Ia недостаточность витамина D была обнаружена лишь у 12,5%. Нормальная обеспеченность микронутриентом установлена у 87,5%. В свою очередь, среди детей группы Ib доля детей с нормальной обеспеченностью витамином D на контрольном визите весной составила 19,2%, что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) меньше относительно соответствующего показателя в группе Ia. Недостаточная обеспеченность витамином D выявлена у 61,5% детей, что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) больше относительно группы Ia. Для школьников-вегетарианцев характерным является наличие недостаточной обеспеченности витамином D. Предложенная схема саплементации витамина D показала свою эффективность использования в холодное время года в отношении нормализации уровня кальцидиола в сыворотке крови у школьников-вегетарианцев.

Ключевые слова: вегетарианская диета, витамин D, саплементация, дети.

## ASSESSMENT OF VITAMIN D LEVEL AND EFFECTIVENESS OF ITS SUPPLEMENTATION IN VEGETARIAN CHILDREN

*Marchenko N. A., <sup>1</sup>Nalyotov A. V., <sup>2</sup>Matsynina M. A.*

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University named after M. Gorkiy, Donetsk, Russia (283003, Donetsk People's Republic, Donetsk, Ilyicha Ave., 16), e-mail: nalyotov-a@mail.ru

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Peterburg, Russia (195067, St. Peterburg, Piskarevskiy Pr., 47)

The aim is to assess the level of vitamin D and effectiveness of its supplementation in vegetarian children. 58 vegetarian schoolchildren (group 1) were examined. The control group consisted of 30 schoolchildren who did not follow a restrictive diet. At the first stage of the research, vitamin D level in vegetarian children was assessed by determining calcidiol level in the blood. Then, based on the results obtained, we recommended wintertime vitamin D supplementation which included cholecalciferol at a dose of 2000 IU / daily for a month, followed by the drug dose of 1000 IU /daily in wintertime. Group Ia consisted of 32 vegetarian schoolchildren who received cholecalciferol supplementation as recommended. Group Ib included 26 vegetarian children who did not take cholecalciferol supplements. Vitamin D level was assessed in spring after 4 months of follow-up. Results. The proportion of vegetarian children with vitamin D deficiency was 62.1%, which was statistically significantly higher ( $p < 0.001$ ) than the proportion of children with normal concentration or deficiency of vitamin D in the blood serum. Normal calcidiol levels were found only in 20.7% of vegetarian schoolchildren. After a course of cholecalciferol supplementation, vitamin D deficiency was found only in 12.5% of group Ia children. Normal micronutrient content was found in 87.5% of the children. In group Ib, the proportion of children with normal vitamin D level was 19.2% in spring, which was statistically significantly ( $p < 0.001$ ) less than that in group Ia. Insufficient micronutrient supply was detected in 61.5% of the children, which was statistically significantly ( $p < 0.001$ ) more than in group Ia. In conclusion, we must say that vegetarian schoolchildren have insufficient vitamin D level. The proposed scheme of vitamin D supplementation has proved its effectiveness in vegetarian schoolchildren.

Keywords: vegetarian diet, vitamin D, supplementation, children.

### Введение

Оптимальная обеспеченность детей витаминами, эссенциальными макро- и микроэлементами определяет их нормальный рост, умственное и физическое развитие. Человек в любом возрасте для полноценной жизни и сохранения здоровья должен ежедневно получать с пищей основные пищевые вещества (белки, жиры, углеводы) и более 50 микронутриентов. Микронутриенты – пищевые вещества, требующиеся организму в очень небольших количествах (от нескольких микрограмм до десятков миллиграмм), которые, в отличие от других незаменимых пищевых веществ (незаменимые аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты), не являются пластинчатым материалом или источником энергии и участвуют в обмене веществ преимущественно как необходимые компоненты ряда биохимических и физиологических процессов, оказы-

вая влияние на все виды обмена веществ, регуляцию различных функций, осуществление процессов роста, адаптацию и развитие организма [1, 2].

В настоящее время идея исключения из рациона питания мяса животных стала необычайно популярной в большинстве стран Европы и Северной Америки и трансформировалась с учетом социальных реалий конкретного общества, воплощая в себе модные тенденции [3]. Не осталась в стороне от применения нетрадиционных типов питания и детская часть населения нашей планеты. Среди наиболее распространенных причин выбора нетрадиционного типа питания выделяют идею оздоровления и профилактики различных заболеваний, этические, экологические, религиозные, а также социальные идеи [4].

Исключение из рациона различных видов пищи животного или растительного происхождения не мо-

жет гарантировать адекватную обеспеченность организма человека необходимыми нутриентами [5]. Следование вегетарианским типам питания означает в разной степени исключение продуктов животного происхождения. В зависимости от категории исключаемых продуктов выделяют различные нетрадиционные типы питания. При лакто-/ово вегетарианстве из рациона исключаются все мясо, рыба и морепродукты, при сохранении яиц (ово-) и/или молочных (лакто-) продуктов. Самыми ограничительными являются рационы при таких типах вегетарианства, как веганство и сыроедение, при которых применяется полное исключение из пищи продуктов животного происхождения. Данные о влиянии вегетарианства на здоровье человека в настоящее время остаются достаточно противоречивыми. Возможность использования вегетарианского типа питания у детей раннего возраста вызывает дискуссии у специалистов [5, 6]. Кроме того, важным аспектом в отношении опасности для здоровья населения соблюдения различных ограничительных типов питания является тот факт, что решение об их использовании происходит в большинстве случаев без предварительной консультации с лечащим врачом, а рацион питания здорового или больного человека может не соответствовать по энергетической ценности и составу необходимых нутриентов потребностям организма, что в особенности важно в отношении детского организма, когда происходит становление функций органов и систем, физического и психомоторного развития [4].

Недавние исследования с включением различных по величине когорт пациентов свидетельствуют о низкой обеспеченности витамином D как практически здоровых детей вне зависимости от региона их проживания, так и детей с различной патологией [7, 8]. На сегодняшний день разработка эффективных схем саплементации витамина D при различной патологии у детей и взрослых является актуальным вопросом современной медицины [9].

Цель исследования: оценить уровень обеспеченности витамином D и определить эффективность применения предложенной схемы его саплементации у детей-вегетарианцев.

## Материал и методы

На базе ООО «Медицинский центр Гастро-лайн г. Донецка» и ГБУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» обследовано 58 детей младшего школьного возраста, соблюдающих вегетарианский (лактовегетарианский) тип питания (группа I). Группу контроля составили 30 детей аналогичного возраста, не соблюдающих ограничительные диеты.

На первом этапе исследования у детей-вегетарианцев была оценена обеспеченность витамином D путем определения кальцидиола в сыворотке крови согласно рекомендациям Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [10]. Исходя из концентрации кальцидиола в сыворотке крови ребенка, адекватный уровень витамина D определяется как концентрация кальцидиола более 30 нг/мл, недостаточность – 21–30 нг/мл, дефицит – менее 20 нг/мл [10]. Определение уровня кальцидиола в сыворотке крови у детей, учитывая доказанную сезонную вариабельность данного показателя от времени года (летом концентрация кальцидиола максимальна, а зимой и весной – минимальна),

проводили в осенние месяцы. Забор крови у детей контрольной группы проводили при плановом профилактическом осмотре.

На втором этапе, исходя из полученных результатов, нами была предложена схема саплементации витамина D в холодный период года, которая заключалась в приеме ребенком холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки курсом 1 месяц, с последующим переходом на прием препарата в дозе 1000 МЕ/сутки в течение холодного периода года. Группу Ia составили 32 школьника-вегетарианца, которые получали саплементацию холекальциферола по предложенной схеме. В группу Ib вошло 26 детей-вегетарианцев, которым саплементация холекальциферола не проводилась. Оценка обеспеченности витамином D повторно проводилась через 4 месяца наблюдения – в весенние месяцы.

Изучение уровня кальцидиола проводили хемилюминесцентным анализом на микрочастицах (СМИА) количественным методом в сыворотке крови пациента с использованием теста «ARCHITEST 25-OH Vitamin D» на иммунохимическом анализаторе «IMMULITE 2000 XPi» (производства Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США).

Исследование отвечало всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, и проводилось с разрешения этического комитета Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Перед обследованием все родители (законные представители ребенка) были проинформированы о характере клинического исследования. Исследования проводились после получения информированного согласия на участие в нем у родителей/законных представителей ребенка.

Для статистического анализа данных был использован пакет Statistica 13.0. Для качественных характеристик приводится значение показателя частоты признака (P, в %) и ее стандартная ошибка (m). При сравнении частот дихотомических признаков применяли многофункциональный  $\phi^*$ -критерий (угловое преобразование Фишера с учетом поправки Йейтса). Для оценки результатов количественных характеристик в работе приводится значение среднего арифметического ( $\bar{X}$ ) оцениваемого параметра и значение ошибки среднего (m), медианы (Me), минимума (Min) и максимума (Max) значений. Сравнения групп количественных данных осуществляли с использованием критерия Краскела–Уоллиса.

## Результаты и их обсуждение

На первом этапе анализ обеспеченности витамином D детей, соблюдающих вегетарианскую диету, показал преобладание пациентов со сниженным уровнем данного микронутриента. В результате сравнений долей детей с различной степенью обеспеченности витамином D можно говорить, что для школьников-вегетарианцев наиболее характерным является наличие недостаточности микронутриента.

Так, доля детей с недостаточностью витамина D в группе I составила  $62,1 \pm 6,4\%$ , что было статистически значимо больше ( $p < 0,001$ ) относительно долей детей с нормальной концентрацией или дефицитом витамина D в сыворотке крови. Нормальные показатели уровня кальцидиола среди школьников, соблюдающих лактовегетарианскую диету, были установлены лишь у  $20,7 \pm 5,3\%$ . В свою очередь, дефицит

витамина D среди детей группы I регистрировали у 17,2±5,0% (табл. 1).

Вместе с тем в группе контроля превалировали дети с нормальной обеспеченностью витамином D – 83,3±6,9%, что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) больше относительно детей группы I. Доля детей с недостаточностью витамина D в группе контроля составила 16,7±6,9%. При этом среди школьников, не придерживающихся ограничений в питании, дефицита витамина D не было выявлено (табл. 1).

Таблица 1  
Степень обеспеченности витамином D детей в обследованных группах

Обеспеченность витамином D	Группа 1 (n=58) P±m, %	Группа контроля (n=30) P±m, %
Недостаточность	62,1±6,4	16,7±6,9
Норма	20,7±5,3	83,3±6,9
Дефицит	17,2±5,0	0 (0)

Анализ средних значений концентрации кальцидиола в сыворотке крови детей в группах показал, что у пациентов группы I уровень данного показателя составил 25,5±0,7 нг/мл, что было статистически значимо ниже ( $p < 0,001$ ) относительно детей группы контроля – 32,7±6,2 нг/мл (табл. 2).

Таблица 2  
Концентрация кальцидиола в сыворотке крови пациентов в обследованных группах

Группа	$\bar{X} \pm m$ , нг/мл	Me, нг/мл	Min – Max, нг/мл
Группа I	25,5±0,7	25,3	16,0–36,4
Группа контроля	32,7±0,6	33,7	23,5–36,5

На втором этапе исследования анализ концентрации кальцидиола в сыворотке крови, сделанный при контрольном визите, позволил установить эффективность использования предложенной схемы саплементации витамина D у школьников-вегетарианцев. Так, среди детей группы Ia (n=32) недостаточность витамина D была обнаружена лишь у 12,5±5,8% детей. Нормальная обеспеченность микронутриентом установлена у 87,5±5,8% детей, что было даже выше соответствующего показателя в группе контроля – 83,3±6,9%. Дефицита витамина D среди детей-вегетарианцев, получавших саплементацию холекальциферола по предложенной схеме, обнаружено не было (табл. 3).

Таблица 3  
Степень обеспеченности витамином D детей в обследованных группах

Обеспеченность витамином D	Группа Ia (n=32) P±m, %	Группа Ib (n=26) P±m, %	Группа контроля (n=30) P±m, %
Недостаточность	12,5±5,8	61,5±9,5	16,7±6,9
Норма	87,5±5,8	19,2±7,7	83,3±6,9
Дефицит	0	19,2±7,7	0

В свою очередь, среди детей группы Ib (n=26) доля детей с нормальной обеспеченностью витамином D при контрольном визите весной составила 19,2±7,7%, что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) меньше от-

носительно соответствующего показателя в группе Ia и в группе контроля. Недостаточная обеспеченность микронутриентом выявлена у 61,5±9,5% детей, что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) больше относительно группы Ia и группы контроля.

Анализ средних значений концентрации кальцидиола в сыворотке крови детей в обследованных группах на контрольном визите показал, что у пациентов группы Ia уровень данного показателя составил 34,8±0,7 нг/мл, что было статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ) относительно детей группы Ib – 25,5±1,0 нг/мл (табл. 4).

Таблица 4  
Концентрация кальцидиола в сыворотке крови пациентов в обследованных группах при контрольном визите

Группа	$\bar{X} \pm m$ , нг/мл	Me, нг/мл	Min – Max, нг/мл
Группа Ia	34,8±0,7	35,3	24,6–41,5
Группа Ib	25,5±1,0	25,5	16,0–34,8

### Заключение

Таким образом, для детей школьного возраста, придерживающихся вегетарианства, характерным является наличие недостаточной обеспеченности витамином D. Предложенная схема саплементации витамином D показала свою эффективность использования в холодное время года в отношении нормализации уровня кальцидиола в сыворотке крови у школьников-вегетарианцев.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

- Махмутов Р.Ф., Лихобабина О.А., Налетов А.В. Современный взгляд на роль витамина D в патогенезе развития заболеваний у детей (Обзор литературы) // Медико-социальные проблемы семьи. 2022. Т. 27. № 3. С. 117–123. [Makhmutov R. F., Likhobabina O. A., Nalyotov A. V. Modern view on the role of vitamin D in the pathogenesis of diseases in children (review). *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i*. 2022; 27 (3): 117–123. (In Russ.)]
- Махмутов Р.Ф., Лихобабина О.А., Налетов А.В. Современный взгляд на эффективность применения витамина D в профилактике и лечении аллергических заболеваний // Медико-социальные проблемы семьи. 2022. Т. 27. № 4. С. 80–84. [Makhmutov R. F., Likhobabina O. A., Nalyotov A. V. Modern view on the effectiveness of vitamin D in the prevention and treatment of allergic diseases. *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i*. 2022; 27 (4): 80–84. (In Russ.)]
- Свиридова Т.В., Фисенко А.П., Ясаков Д.С. и др. Вегетарианство как социально обусловленный феномен. Социальный портрет современной вегетарианской семьи с детьми // Медицинский алфавит. 2022. № 16. С. 76–83. [Sviridova T. V., Fisenko A. P., Jasakov D. S. et al. Vegetarianism as a socially conditioned phenomenon. A social portrait of a modern vegetarian family with children. *Meditsinskii alfavit*. 2022; 16: 76–83. (In Russ.)]
- Налетов А.В. Ограничительные типы питания в детском возрасте – вред или польза? // Health, Food & Biotechnology. 2022. Т. 4. № 1. С. 16–23.

[Nalyotov A. V. Restrictive types of nutrition in childhood – harm or benefit? *Health, Food & Biotechnology*. 2022; 4(1): 16–23. DOI: 10.36107/hfb.2022.i1.s128 (In Russ.)]

5. Ясаков Д. С., Макарова С. Г., Фисенко А. П. и др. Обеспеченность детей вегетарианцев железом и витамином В<sup>12</sup>: одномоментное контролируемое исследование // Российский педиатрический журнал. 2019. Т. 22. № 3. С. 144–152. [Yasakov D. S., Makarova S. G., Fisenko A. P. i dr. Iron and vitamin B<sup>12</sup> sufficiency in vegetarian children: cross-sectional controlled study of children in terms of the quality of life. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2019; 22 (3): 144–152. (In Russ.)] DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-3-144-152

6. Коденцова В. М., Макарова С. Г., Ясаков Д. С. Пищевой статус и здоровье вегетарианцев: что известно из научных исследований последних лет? // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2019. Т. 98. № 4. С. 221–228. [Kodentsova V. M., Makarova S. G., Yasakov D. S. Nutritional status and health of vegetarians: what is known from scientific studies in recent years? *Pediatrics. Jurnal named after G. N. Speranskiy*. 2019; 98 (4): 221–228. (In Russ.)]

7. Кондратьева Е. И., Лoshkova Е. В., Одинаева Н. Д. и др. Сезонные колебания уровня витамина D у детей

при различных заболеваниях // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. Т. 202. № 6. С. 5–13. [Kondratyeva E. I., Loshkova E. V., Odinaeva N. D. et al. Seasonal fluctuations in vitamin D levels in children with various diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022; 202 (6): 5–13. (In Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-5-13

8. Налетов А. В., Тутова К. С., Мацынина М. А. Эффективность саплементации витамина D у детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба // Вятский медицинский вестник. 2022. № 3 (75). С. 21–24. [Nalyotov A. V., Tutova K. S., Matsynina M. A. Effectiveness of vitamin D supplementation in children with congenital cleft upper lip and palate. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2022; 3–75: 21–24. DOI: 10.24412/2220-7880-2022-3-21-24 (In Russ.)]

9. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. 2018. 96 с. [Natsional'naya programma Nedostatochnost' vitamina D u detei i podrostkov Rossiiskoi Federatsii: sovremennyye podkhody k korrektsii. Soyuz pediatrov Rossii. 2018. 96 p. (In Russ.)]

УДК 616.37-002.2:616-056.25

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-29-32

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ ПРИ СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ

Пестерева О. В., Симонова Ж. Г.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: olya180352@list.ru

**Цель:** оценить особенности клинического статуса у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим ожирением. Сформированы две группы больных с хроническим панкреатитом. Группу I (n=48) составили больные с хроническим панкреатитом при сочетании с ожирением, группу II (n=47) – без ожирения. Диагноз хронического панкреатита был верифицирован с помощью клинических и инструментальных методов в соответствии с клиническими рекомендациями. У всех больных оценены результаты исследования клинического и биохимического анализов крови, экзокринной функции поджелудочной железы (эластаза-1 в кале, альфа-амилаза и липаза крови) и эндокринной функции (инсулин). Больные обеих групп отмечали наличие болевого синдрома. При этом в группе I болевой синдром отметили 87,5% больных, а в группе II – 57,45% (p<0,001). При этом частота встречаемости выраженного болевого синдрома в группе I составила 56,25% против 27,66% в группе сравнения (p<0,005). Диспепсические симптомы отмечались у больных группы I с более значимой частотой, чем у больных группы II. Частота встречаемости отрыжки воздухом составила среди больных группы I – 95,83%, против 65,96% в группе II (p<0,05). С более значимой частотой в группе I был отмечен синдром диареи (66,67% vs 2,13%, p<0,05). Снижение уровня эластазы-1 в кале установлено в обеих группах (95,29% и 94,64% больных соответственно). У 95,8% больных группы I был выявлен стеатоз поджелудочной железы, в то время как в группе сравнения этот показатель составил 4,2% (p<0,001). Наличие признаков жирового гепатоза в группе I составило 93,75%, а в группе II – 14,6% случаев (p<0,001). У больных с хроническим панкреатитом при сочетании с ожирением в сравнении с больными без ожирения определяется более выраженный болевой синдром, установлена более значимая частота встречаемости диспепсических симптомов. Течение хронического панкреатита в сочетании с ожирением по результатам ультразвукового исследования сопровождается увеличением размеров поджелудочной железы и признаками ее стеатоза при сочетании с признаками жирового гепатоза, что делает целесообразным проведение скрининга рассматриваемого контингента больных на наличие НАЖБП.

**Ключевые слова:** ожирение, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы.

## FEATURES OF CLINICAL STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS WITH CONCOMITANT OBESITY

*Pestereva O. V., Simonova J. G.*

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: olya180352@list.ru

The purpose of the research is to assess the features of clinical status in patients with chronic pancreatitis with concomitant obesity. Two groups of patients with chronic pancreatitis have been formed. Group I (n=48) included patients with chronic pancreatitis in combination with obesity, group II (n = 47) – without obesity. The diagnosis of chronic pancreatitis was verified by clinical and instrumental methods according to clinical guidelines. In all patients, the results of the study of clinical and biochemical blood tests, exocrine function of the pancreas (elastase-1 in feces, alpha-amylase and blood lipase) and endocrine function (insulin) were evaluated. Patients of both groups noted the presence of pain syndrome. At the same time, 87.5% of patients noted pain syndrome in group I, and 57.45% in group II ( $p<0.001$ ). At the same time, the incidence of severe pain syndrome in group I was 56.25% versus 27.66% in the comparison group ( $p<0.005$ ). Dyspeptic symptoms were observed in patients of group I with a more significant frequency than in patients of group II. The frequency of burping with air was 95.83% among patients of group I, versus 65.96% in group II ( $p<0.05$ ). Diarrhea syndrome was noted with a more significant frequency in group I (66.67% vs 2.13%,  $p<0.05$ ). A decrease in the level of elastase-1 in feces was found in both groups (95.29% and 94.64% of patients, respectively). A decrease of patients in group I had pancreatic steatosis, while in the comparison group this figure was 4.2% ( $p<0.001$ ). The presence of signs of fatty hepatosis in group I was 93.75%, and in group II – 14.6% of cases ( $p<0.001$ ). In patients with chronic pancreatitis in combination with obesity in comparison with patients without obesity, a more pronounced pain syndrome is determined, a more significant frequency of dyspeptic symptoms is established. The course of chronic pancreatitis in combination with obesity according to the results of ultrasound examination is accompanied by an increase in the size of the pancreas and signs of its steatosis in combination with signs of fatty hepatosis, which necessitates screening for the considered patients to check for presence of NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease).

Keywords: obesity, chronic pancreatitis, pancreatic exocrine, insufficiency.

### Введение

Согласно современным статистическим данным, рост числа заболеваний хроническим панкреатитом увеличился вдвое за последние 30 лет. У этой группы пациентов имеется высокий риск развития осложнений данного заболевания – около 30%, и летальности – 5%. При наличии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ) постепенно в патологический процесс вовлекается и внутрисекреторная недостаточность, что определяет развитие инсулинорезистентности и, как следствие, сахарного диабета II типа. В свою очередь, сахарный диабет, как правило, сопровождается метаболическим синдромом и ожирением [1].

При хроническом панкреатите, как правило, отмечается наличие болевого синдрома, экскреторной и инкреторной недостаточности поджелудочной железы [2]. В информационном пространстве имеются сведения о том, что ожирение оказывает отрицательное влияние на структурно-функциональное состояние поджелудочной железы [3]. Ожирение сопровождается гиперлипидемией, что приводит к развитию жировой инфильтрации ПЖ, а чрезмерное потребление жирной пищи приводит к избыточной продукции холецистокинина и ферментов поджелудочной железы, что вызывает нарушение оттока панкреатического сока. Все перечисленное увеличивает вероятность патологических изменений поджелудочной железы и развития как острого, так и хронического панкреатита, а также рака ПЖ [4].

Актуальность изучения клинического статуса у больных с хроническим панкреатитом на фоне ожирения обусловлена взаимным отягощением заболеваний, что значительно снижает качество жизни больных. При этом возникают трудности в проведении лечебно-диагностического процесса, повышается риск обострений, ухудшается прогноз, возрастает летальность.

Цель работы: оценить особенности клинического статуса у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим ожирением.

### Материал и методы

В процессе научного исследования нами сформированы две группы больных с хроническим панкреатитом. Группу I (n=48) (группа наблюдения) составили больные с хроническим панкреатитом при сочетании с ожирением. Группу II (n=47) (группа сравнения) – без ожирения. Диагноз «хронический панкреатит» верифицировали согласно рекомендациям РГА по диагностике и лечению хронического панкреатита (2014). Оценка внешнесекреторной функции ПЖ производилась с использованием анамнестических данных, результатов стандартного копрологического исследования и измерения активности эластазы-1 в кале [5]. Оценку инкреторной функции поджелудочной железы проводили по количеству инсулина периферической крови. Определение фекальной панкреатической эластазы-1 проводилось иммунологическим методом. Верификацию ожирения проводили на основании следующих критериев: данных физикального обследования – индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup>. Для диагностики абдоминального (висцерального) ожирения измерялась окружность талии: окружность талии (ОТ)  $\geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин. Всем обследованным проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ) на аппарате «Philips Epiq 5» (США). Критерии включения в исследование: возраст от 18 лет до 70 лет, подтвержденный диагноз «хронический панкреатит», согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения явились: сахарный диабет I и II типов, сердечно-сосудистая патология, хроническая почечная недостаточность, гипотиреоз,

тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем. Обследование больных проводилось на основе информированного добровольного согласия с соблюдением этических принципов.

Статистический анализ выполнен при помощи Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc. USA). Близкие к нормальному распределению в совокупности количественные данные представляли с помощью средней арифметической, стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Распределение в совокупности представлено 95%-ным доверительным интервалом (CI 95%). Полученный фактический материал обрабатывали путем сравнения средних величин ( $M$ ) по  $t$ -критерию Стьюдента и сравнения долей с помощью  $Z$ -критерия.

### Результаты и их обсуждение

В нашем исследовании приняли участие 95 больных с хроническим панкреатитом, из них – 25 мужчин (26,32%) и 70 женщин (73,68%). Сформированные группы больных оказались сопоставимы по полу, возрасту и длительности течения хронического панкреатита. Средний возраст больных в группе наблюдения составил  $53,5 \pm 16,4$  года, в группе сравнения –  $55,1 \pm 14,3$  года. В группе I средняя длительность основного заболевания составила  $10,8 \pm 4,2$  года, в группе сравнения –  $9,7 \pm 3,5$  года (табл. 1).

Таблица 1

#### Клиническая характеристика больных с хроническим панкреатитом

Параметры	Группа I (n=48)	Группа II (n=47)	p	z
Мужчины, абс, %	10 (21)	15 (32)	0,2235	1,217
Женщины, абс, %	38 (79)	32 (68)		
Возраст, годы ( $M \pm \sigma$ )	$53,5 \pm 16,4$	$55,1 \pm 14,3$	0,44	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ( $M \pm \sigma$ )	$29,12 \pm 0,7$	$21,78 \pm 0,7$	0,14	

Параметры	Группа I (n=48)	Группа II (n=47)	p	z
Длительность ХП, годы, ( $M \pm \sigma$ )	$10,8 \pm 4,2$	$9,7 \pm 3,5$	0,99	
Дефицитная МТ, абс, %	0	5 (10,6)	0,02	2,31
Нормальная МТ, абс, %	0	42 (89,4)	0,0001	8,772
Избыточная МТ, абс, %	28 (58,3)	0	0,0001	6,231
Ожирение, абс, %	20 (41,6)	0	0,0001	4,972

Примечание:  $p$  – уровень статистической значимости различий между группами;  $z$  –  $z$ -критерий

В нашем исследовании больные обеих групп отмечали наличие болевого синдрома. При этом в группе I болевой синдром отметили 87,5% (42) больных, а в группе II – 57,45% (27) больных ( $z=3,284$ ;  $p=0,001$ ). Интенсивность болевого синдрома у больных группы I оказалась более выражена, чем в группе II. В группе I частота встречаемости выраженного болевого синдрома составила 56,25% против 27,66% в группе сравнения ( $z=2,816$ ,  $p=0,0048$ ).

Диспепсические симптомы отмечались у больных с хроническим панкреатитом с сопутствующим ожирением чаще, чем у больных с изолированным панкреатитом. Частота встречаемости такого симптома, как отрыжка воздухом, составила среди больных группы I – 95,83%, в то время как в группе сравнения – 65,96% ( $z=3,714$ ,  $p=0,0002$ ). Горечь во рту определялась у 43,75% больных группы наблюдения и у 14,89% пациентов группы сравнения ( $z=3,084$ ,  $p=0,002$ ). В группе сравнения (группа II) лишь у 2,13% отмечалась диарея, а в группе наблюдения (группа I) этот симптом отмечался почти у 66,67% больных ( $z=6,605$ ,  $p=0,0001$ ) (табл. 2).

Таблица 2

#### Клиническая картина болевого и диспепсического синдрома у больных с хроническим панкреатитом

Показатели	Группа I (n=48)		Группа II (n=47)		p	z
	Абс.	%	Абс.	%		
Интенсивность болевого синдрома:						
выраженная	27	56,25	13	27,66	0,0048	2,816
умеренная	15	31,25	14	29,79	0,8689	0,165
Отсутствие боли	6	12,5	20	42,55	0,0001	3,284
Тошнота	14	29,17	7	14,89	0,0935	1,677
Рвота	10	20,83	5	10,64	0,173	1,361
Отрыжка воздухом	46	95,83	31	65,96	0,0002	3,714
Горечь во рту	21	43,75	7	14,89	0,002	3,084
Урчание в животе	5	10,42	1	2,13	0,095	1,3666
Вздутие живота	20	41,67	14	29,79	0,227	1,207
Неоформленный стул	32	66,67	1	2,13	0,0001	6,605

Примечание:  $p$  – уровень статистической значимости различий между группами;  $z$  –  $z$ -критерий.

Как известно, стеатоз поджелудочной железы чаще развивается при наличии инсулинорезистентности и критериев метаболического синдрома (повы-

шенного уровня систолического и диастолического артериального давления, триглицеридов, глюкозы крови, гиперхолестеринемии, повышение уровня холестерина

липопротеидов низкой плотности) [5]. Исследование крови считается самым эффективным способом информации о заболевании. При ХП на протяжении болезни характеристика показателей ОАК имеет следующий характер: уровень лейкоцитов сохраняет незначительно повышенное значение, а СОЭ чаще ниже нормы, наблюдается анемия [6]. Согласно данным одного из отечественных исследований, гипертриглицеридемия отмечается у 20,8% больных хроническим панкреатитом с сопутствующим ожирением. Нарушение жирового обмена при ХП с ожирением приводит к гиперлипидемии. Избыток липидов в крови снижает регенераторные процессы в поджелудочной железе. А при повреждении или воспалительном процессе в органе нарушенный липидный обмен способствует развитию панкреатогенного сахарного диабета [7].

В нашем исследовании у больных с ХП при оценке внешнесекреторной функции ПЖ была отмечена тенденция к повышению альфа-амилазы и липазы сыворотки крови в обеих группах, что согласуется с имеющимися данными в информационном поле о выраженности воспалительного процесса [1, 8]. При этом показатели альфа-амилазы и липазы у больных группы наблюдения (группа I) оказались более значимы по сравнению с группой сравнения, соответственно, (61,6±7,24 vs 47,3±3,9 Ед/л, p=0,001; 46,3±6,73 vs 13,89±3,71 Ед/л, p=0,00013). Оценка лабораторных показателей выявила статистически значимые различия между рассматриваемыми группами в отношении показателей углеводного обмена (табл. 3). Несмотря на то, что данные показатели у больных обеих групп оказались в пределах референсных значений, у больных группы I в сравнении с контрольной группой значимо более выражены показатели: глюкоза плазмы крови натощак (5,33±0,24 vs 4,21±0,33 ммоль/л, p=0,001), инсулин (12,7±1,64 vs 7,01±0,55 мк Ед/л, p=0,0001), индекс НОМА (4,67±0,21 vs 1,31±0,11, p=0,0001). Известно, что у лиц с ожирением и ХП часто диагностируются нарушения углеводного обмена. Этиологический фактор развития панкреатита у таких пациентов, как правило, билиарнозависимый [9]. К тому же длительное течение ХП постепенно может привести к инкреторной недостаточности ПЖ. При ожирении этот процесс усугубляется инсулинорезистентностью, что является фактором риска нарушения эндокринной системы и развития НТГ или сахарного диабета II типа [10].

Таблица 3

**Характеристика лабораторных показателей сыворотки крови у больных с хроническим панкреатитом (M±σ)**

Показатели	Группа I (n=48)	Группа II (n=47)	p
Глюкоза плазмы ммоль/л (натощак)	5,33±0,24	4,21±0,33	0,001
Инсулин, мк ЕД/л	12,7±1,64	7,01±0,55	0,0001
Индекс НОМА	4,67±0,21	1,31±0,11	0,0001
Триглицериды, ммоль/л	1,79±0,17	0,68±0,04	0,0001
Холестерин, ммоль/л	5,85±0,45	4,51±0,33	0,0001
Альфа-амилаза, ЕД/л	61,6±7,24	47,3±3,9	0,001
Липаза, ЕД/л	46,3±6,73	13,89±3,71	0,00013
АЛТ, ЕД/л	39,5±5,6	41,36±4,1	0,056
АСТ, ЕД/л	34,6± 6,3	35,73±5,1	0,176

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами.

В нашем исследовании более выраженный уровень триглицеридов установлен среди больных группы I по сравнению с группой контроля (1,79±0,17 vs 0,68±0,04 ммоль/л, p=0,0001), что также находит отражение в имеющихся научных публикациях [11].

При копрологическом исследовании у больных с ХП с сопутствующим ожирением обнаружены копрологические синдромы – амилорея (82,3%), стеаторея (87,51%), и креаторея (82,14%). В группе II (группа сравнения) стеаторея наблюдалась у 54,11%, креаторея – у 57,64% больных. Копрологическое исследование позволяет выявить нарушение в процессе ферментной выработки. При панкреатите меняется структура кала, встречаются кусочки непереваренной пищи и частицы жиров, меняется цвет и запах. Отмечается снижение эластазы-1 [12]. Снижение уровня эластазы-1 в кале отмечено в обеих группах больных (95,29% и 94,64% случаев соответственно).

В нашей работе для выявления и подтверждения наличия изменений структуры поджелудочной железы мы применяли ультразвуковое исследование органа. В литературе представлены сведения, согласно которым, по данным УЗИ у больных с ожирением отмечается стеатоз ПЖ, наблюдается картина неравномерного повышения эхогенности, незначительного нарушения визуализации внутренней структуры органа, нечеткость или смазанность контуров, неоднородность паренхимы ПЖ, ретенционные кисты и псевдокисты, а также увеличенные размеры ПЖ, дилатация главного панкреатического протока более 2 мм [13]. С помощью УЗИ-диагностики можно выявить патологические изменения поджелудочной железы. Исследуют структурную и морфологическую характеристики органа, его ткани и границы. Увеличение жировых отложений в перипанкреатической зоне и брюшинном пространстве способствует увеличению риска некроза перипанкреатической клетчатки, приводящему к осложнениям и летальному исходу. У таких больных течение ХП может сочетаться с поражением печени (НАЖБП) [14].

Таблица 4

**Характеристика ультразвукового исследования органов брюшной полости у больных с хроническим панкреатитом**

Выявленные изменения при УЗИ	Группа I (n=48)	Группа II (n=47)	p	z
Повышенная эхогенность паренхимы поджелудочной железы, абс. (%)	39 (81,25)	26 (54,17)	0,0045	2,838
Неровность контуров поджелудочной железы, абс. (%)	29 (60,42)	25 (52,1)	0,413	0,818
Увеличение части или всего органа, абс. (%)	48 (100)	41 (87,5)	0,0123	2,504
Стеатоз печени, абс. (%)	45 (93,75)	7 (14,6)	0,0001	7,749
Липоматоз поджелудочной железы, абс. (%)	46 (95,8)	2 (4,2)	0,00001	8,928



Выявленные изменения при УЗИ	Группа I (n=48)	Группа II (n=47)	p	z
Органическая патология билиарного тракта (признаки холецистита, билиарный сладж, камни), абс. (%)	27 (56,25)	17 (35,4)	0,0421	2,032

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами; z – z-критерий

Эхогенность ткани зависит от соотношения жидкой и твердой частей. Снижение эхогенности органа – признак отека или воспаления, а рост говорит об увеличении плотности. При ожирении чаще регистрируется изменение состава желчи – увеличение ее литогенности, развитие билиарного сладжа и холелитиаза, а также жировой инфильтрации поджелудочной железы и печени. Это состояние приводит к развитию патологии билиарного тракта [3].

В группе I у 39 (81,25%) больных, по данным УЗИ, выявлена повышенная эхогенность поджелудочной железы, что значимо более выражено, чем в группе сравнения (26 (54,17%) больных,  $z=2,838$ ,  $p=0,0045$ ). Неровность и нечеткость контуров поджелудочной железы в контрольной группе наблюдалась у 25 человек (52,1%), а в группе наблюдения – у 29 (60,42%) ( $z=0,818$ ,  $p=0,413$ ). Органическая патология билиарного тракта нами была выявлена у 27 (56,25%) больных группы наблюдения, что оказалось значимо различимо в сравнении с группой контроля (17 (35,4%), соответственно ( $z=2,032$ ,  $p=0,0421$ ). У 46 больных (95,8%) из группы наблюдения был выявлен стеатоз поджелудочной железы, в то время как в группе сравнения этот показатель составил 4,2% ( $z=8,928$ ,  $p=0,00001$ ).

Наличие признаков жирового гепатоза в группе I составило 93,75% (45), а в группе II – 14,6% (7) случаев ( $z=7,749$ ,  $p=0,0001$ ). Полученные результаты не противоречат ранее проведенным исследованиям, где были установлены поражения печени по типу жирового гепатоза (НАЖБП) при ожирении. При этом согласно данным УЗИ органов брюшной полости у больных с высоким ИМТ отмечались увеличение размеров поджелудочной железы, признаки ее липоматоза [14].

Наличие взаимосвязи между ожирением и поражением поджелудочной железы не вызывает сомнений. У больных ХП постепенно развивается инкреторная недостаточность поджелудочной железы. А при ожирении это усугубляется нарушением углеводного (НТГ или сахарный диабет 2 типа) и липидного обмена (гипертриглицеридемия, гиперлипидемия) [15]. В свою очередь развитие инсулинорезистентности осложняет течение ХП. Для больных хроническим панкреатитом с ожирением характерно увеличение жировых отложений в перипанкреатической зоне и забрюшинном пространстве, что может увеличивать риск некроза перипанкреатической клетчатки, нагноительных осложнений заболевания и летальных исходов. У таких больных течение ХП может сочетаться с поражением печени (НАЖБП). Таким образом, необходимость дальнейшего изучения проблемы сочетанного течения хронического панкреатита и ожирения обусловлена поиском предикторов развития осложнений заболеваний ПЖ. В целях улуч-

шения качества и прогноза жизни пациентов с ХП имеется необходимость в продолжении изучения проблемы сочетанного течения хронического панкреатита и ожирения, корректировке методов лечения пациентов с рассматриваемой синтропией, разработке оптимальной схемы обследования [16].

## Выводы

1. У больных с хроническим панкреатитом при сочетании с ожирением имеет место более выраженный болевой синдром. Диспепсические симптомы, такие как тошнота, горечь во рту, вздутие живота, отрыжка воздухом, диарея, проявляются чаще у больных с хроническим панкреатитом с сопутствующим ожирением в сравнении с больными с хроническим панкреатитом без сочетания с ожирением.

2. Течение хронического панкреатита в сочетании с ожирением, по результатам ультразвукового исследования, сопровождается увеличением размеров поджелудочной железы и признаками ее стеатоза при сочетании с признаками жирового гепатоза, что делает целесообразным проведение скрининга рассматриваемого контингента больных на наличие НАЖБП.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

- Ивашкин В. Т., Шифрин О. С., Соколова И. А. Хронический панкреатит, стеатоз поджелудочной железы и стеатопанкреатит. Москва: Литтерра, 2014. 240 с. [Ivashkin V. T., Shifrin O. S., Sokolina I. A. Khronicheskii pankreatit, steatoz podzheludochnoi zhelezy i steatopankreatit. Moscow: Literra; 2014. 240 p. (In Russ.)]
- Полунина Т. Е. Хронический панкреатит: внешнесекреторная недостаточность и ее коррекция // Лечащий врач. 2018. № 6. С. 71–77. [Polunina T. Ye. Chronic pancreatitis: extrascretory insufficiency and its correction. *Lechashchiy vrach*. 2018; 6: 71–77. (In Russ.)]
- Ахмедов В. А., Гаус О. В. Поражение органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы при ожирении. Терапевтический архив. 2017. Т. 89(1). С. 128–133. [Akhmedov V. A., Gaus O. V. Involvement of the hepatobiliary system and pancreas in obesity. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017; 89 (1): 128–133. (In Russ.)]
- Косюра С. Д., Павловская Е. В., Стародубова А. В. и др. Поражение поджелудочной железы при ожирении // Лечебное дело. 2016. № 3. С. 100–104. [Kosyura S. D., Pavlovskaya E. V., Starodubova A. V. and al. Pancreatic lesion in obesity. *Lechebnoe delo*. 2016; 3: 100–104. (In Russ.)]
- Самсонова Н. Г., Звенигородская Л. А. Клинико-диагностические особенности стеатоза поджелудочной железы у пациентов с метаболическим синдромом // Вестник семейной медицины. 2015. № 1–2. С. 32–35. [Samsonova N. G., Zvenigorodskaya L. A. Clinical and diagnostic features of pancreatic steatosis in patients with metabolic syndrome. *Vestnik semeinoi meditsiny*. 2015; 1–2: 32–35. (In Russ.)]
- Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н. и др. Хронический панкреатит: новые подходы к диагностике и терапии. Учебно-методическое пособие для врачей. М.: ФКУЗ «ГКГ МВД России». 2014. 32 с. [Maev I. V., Kucheryavy Y. A., Andreev D. N. et al. Khronicheskii pankreatit: novye podkhody k diagnostike i terapii. Manual for doctors. Moscow: GKG MVD of Russia; 2014. 32 p. (In Russ.)]

7. Тарасова Ж. С., Бордин Д. С., Килейников Д. В., Кучерявый Ю. А. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога // Эффективная фармакотерапия. 2020. № 15–16. С. 92–100. [Tarasova J. S., Bordin D. S., Kileynikov D. V., Kucheryavy Yu. A. Pancreatogenic diabetes mellitus: an endocrinologist and gastroenterologist perspective. *Effective pharmacotherapy*. 2020; 15–16: С. 92–100. (In Russ.)]
8. Абрамян В. В., Кокуева О. В., Новоселя Н. В., Кадышев А. С. Диагностическая характеристика клинико-морфологических и биохимических показателей у больных раком поджелудочной железы и хроническим панкреатитом // Фундаментальные исследования. 2013. № 12–3. С. 400–407. [Abramyan V. V., Kokuyeva O. V., Novoselya N. V., Kadyshchev A. S. Diagnostic characteristics of clinical, morphological and biochemical parameters in patients with pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 12–3: 400–407. (In Russ.)]
9. Ильченко А. А. Билиарный панкреатит: клинические аспекты проблемы // Медицинский совет. 2011. № 11–12. С. 62–66. [Il'chenko A. A. Biliary pancreatitis: clinical aspects of the problem. *Medical Council*. 2011; 11–12: 62–66. (In Russ.)]
10. Валиева Д. К. Диагностические критерии метаболического синдрома и инсулинорезистентности у пациентов с ожирением // Вестник КазНМУ. 2013. Т. 4. № 1. [Valieva D. K. Diagnostic criteria of metabolic syndrome and insulin resistance in patients with obesity. *Vestnik KazSMU*. 2013; 4(1). (In Russ.)]
11. Егорова Е. Г., Звенигородская Л. А., Лазебник Л. Б. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // РМЖ. 2005. Т. 13. № 26. С. 1706–1712. [Egorova E. G., Zvenigorodskaya L. A., Lazebnik L. B. Metabolic syndrome from the position of gastroenterologist. *RMJ*. 2005; 13 (26): 1706–1712. (In Russ.)]
12. Плотникова Е. Ю. Лабораторная диагностика заболеваний поджелудочной железы // Клинический разбор в общей медицине. 2022. № 6. С. 24–29. [Plotnikova E. Yu. Laboratory diagnostics of pancreatic diseases. *Klinicheskii razbor v obshchei meditsine*. 2022; 6: 24–29. (In Russ.)]
13. Дусмухамедова З. Т., Фазилова А. А., Абзалова М. Я. Характерные особенности ультразвуковой картины хронического панкреатита // Молодой ученый. 2017. Т. 10. № 144. С. 133–136. [Dusmukhamedova Z. T., Fazilova A. A., Abzalova M. Ya. Characteristic features of the ultrasound picture of chronic pancreatitis. *Molodoi uchenyj*. 2017; 10 (144): 133–136. (In Russ.)]
14. Кучерявый Ю. А., Москалева А. Б., Маев И. В. и др. Взаимосвязь хронического панкреатита с жировой болезнью печени и нарушениями углеводного обмена у пациентов с ожирением // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011. № 2. С. 44–49. [Kucheryavy Yu. A., Moskaleva A. B., Maev I. V. et al. Interrelation of chronic pancreatitis with fatty liver disease and carbohydrate metabolism disorders in patients with obesity. *Efficient Pharmacotherapy. Gastroenterology*. 2011; 2: 44–49. (In Russ.)]
15. Зыкина Е. Ю., Симонова Ж. Г., Мухамедов В. В. и др. Особенности комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных сахарным диабетом II типа в сочетании с ожирением // Вятский медицинский вестник. 2020. № 2(66). С. 19–23. [Zykina E. Yu., Simonova Zh. G., Mukhamedov V. V. et al. Features of the intima media complex of the common carotid artery in patients with type II diabetes in combination with obesity. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2020. № 2–66: 19–23. (In Russ.)]
16. Пестерева О. В., Симонова Ж. Г. Хронический панкреатит и ожирение: есть ли точки соприкосновения? // Вятский медицинский вестник. 2022. № 4–76. С. 99–103. [Pestereva O. V., Simonova J. G. Chronic pancreatitis and obesity: are there points of contact? *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2022; 4 (76): 99–103. (In Russ.)]

УДК 616.348-007.61-053.2-036.87-089

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-32-36

## ЗНАЧЕНИЕ СИНЕРГИЗМА РАБОТЫ МЫШЕЧНЫХ СТРУКТУР СФИНКТЕРОВ ПРЯМОЙ КИШКИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА У ДЕТЕЙ

<sup>1,2</sup>Сварич В. Г., <sup>3</sup>Сварич В. А.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. П. Сорокина» Министерства науки и высшего образования России, Сыктывкар, Россия (167001, г. Сфктывкар, Октябрьский пр-т, 55), e-mail: ilkagan@rambler.ru

<sup>2</sup>ГУ «Республиканская детская клиническая больница», Сыктывкар, Россия (167000, Сыктывкар, ул. Пушкина 116/6), e-mail: svarichb1@mail.ru

<sup>3</sup>ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Коми» Минтруда и соцзащиты России, Сыктывкар, Россия (167000, Сыктывкар, ул. Интернациональная, 100)

**Цель:** показать значение исследования синергизма работы мышечных структур сфинктеров прямой кишки для контроля за лечением и реабилитацией при болезни Гиршпрунга у детей. Предлагаемое внимание неконтролируемое проспективное исследование было с прерванным временным рядом. Для исследования были выбраны 346 детей с болезнью Гиршпрунга. 203 пациента с суперкоротким вариантом болезни Гиршпрунга из вышперечисленных 346 детей были разделены на две группы: 1а и 1б. Оставшиеся 143 ребенка с более длинными сегментами аганглиоза, а именно с ректосигмоидной и ректальной формой заболевания, сформировали группы 2а и 2б. Комплексное обследование в дооперационном, раннем и отдаленном послеоперационном периодах включало, в том числе, и исследование синергизма работы мышечных структур сфинктеров прямой кишки. Его определяли путем вычисления коэффициента вариации С. При этом за основу эталона взято сильное разнообразие, принятое при величине  $C > 20\%$ ; среднее разнообразие при  $C 10–20\%$ ; слабое разнообразие при  $C < 10\%$ . Констатирован слабый синергизм работы мышечных структур сфинктерного аппарата прямой кишки у детей со всеми формами болезни Гиршпрунга в предоперационном периоде. Установлено, что наибольшая диссинергия работы мышечных структур сфинктеров прямой кишки наблюдается в возрасте от 5 до 7 лет. В ближайшем послеоперационном периоде сохранялся неполный синергизм работы мышечных структур сфинктерного аппарата

прямой кишки у детей со всеми формами болезни Гиршпрунга. Но в динамике последний увеличивался, по сравнению с дооперационными показателями. Полученные в ходе исследования данные отдаленного послеоперационного периода у детей со всеми вариантами заболевания показали значительное улучшение синергизма работы структур сфинктерного аппарата прямой кишки. Вышеуказанное напрямую связано с реабилитационными мероприятиями, проводимыми у каждого пациента в послеоперационном периоде. Полученные в ходе проведения колодинамического исследования у детей с различными вариантами болезни Гиршпрунга показатели синергизма работы мышечных структур наружного и внутреннего сфинктеров прямой кишки позволяют достоверно контролировать процесс лечения и реабилитации.

Ключевые слова: синергизм мышечных структур, наружный и внутренний сфинктер прямой кишки, болезнь Гиршпрунга.

## IMPORTANCE OF RECTUM SPHINCTERS SYNERGISM IN CHILDREN WITH HIRSCHSPRUNG'S DISEASE

<sup>1,2</sup>Svarich V. G., <sup>3</sup>Svarich V. A.

<sup>1</sup>Syktvykar state University named after Pitirim Sorokin, Syktvykar, Russia, (167001, Syktvykar, October Ave., 55), e-mail: ilkagan@rambler.ru

<sup>2</sup>Republican children's Clinical Hospital, Syktvykar, Russia (167000, Syktvykar, Pushkin St., 116/6), e-mail: svarich61@mail.ru

<sup>3</sup>Principal office a Medical Social Examination on the Komi Republic, Syktvykar, Russia (167000, Syktvykar, International St., 100)

The main objective is to show importance of studying the synergy of rectal sphincters work for monitoring treatment and rehabilitation of Hirschsprung's disease in children. The uncontrolled prospective study was conducted using interrupted time series. 346 children with Hirschsprung's disease were selected for the study. Among them 203 patients with supershort-segment Hirschsprung's disease were divided into two groups: 1a and 1b. The remaining 143 children with longer segments of aganglionosis, namely, with rectosigmoid and rectal forms of the disease were included into groups 2a and 2b. A comprehensive examination in the preoperative, early and long-term postoperative periods also included the study of the synergy of the rectal sphincters muscle. It was determined by calculating the coefficient of variation C. At the same time, strong diversity at a value of  $C > 20\%$  was taken as the standard; while average diversity – at  $C 10-20\%$ ; weak diversity – at  $C < 10\%$ . The weak synergism of the work of the muscular sphincter complex of the rectum in children with all forms of Hirschsprung's disease in the preoperative period was registered. The greatest dissynergy of the rectal sphincters was observed in children at the age of 5 to 7 years. In the immediate postoperative period, incomplete synergism of the sphincter apparatus remained in children with all forms of Hirschsprung's disease. But in dynamics, the latter increased in comparison with the preoperative indicators. The data obtained during the study of the long-term postoperative period in children with all forms of the disease showed a significant improvement in the synergy of the sphincter apparatus of the rectum due to patient postoperative rehabilitation. The indicators of synergism of the external and internal sphincters of the rectum obtained during the study allow for reliable control of treatment and rehabilitation options in children with various forms of Hirschsprung's disease.

Keywords: muscle synergism, external and internal rectal sphincter, Hirschsprung's disease.

### Введение

Предложено множество методов контроля на всех этапах лечения болезни Гиршпрунга у детей. Наиболее распространенным является рентгенологический метод [1–3]. При всей своей простоте и невысокой стоимости у него имеется существенный недостаток, ограничивающий его применение, а именно: воздействие ионизирующего излучения на растущий организм ребенка и медицинский персонал. С целью устранения вышеуказанной проблемы предлагаются различные варианты контроля за лечением и реабилитацией при болезни Гиршпрунга у детей, не связанных с использованием ионизирующей радиации [4, 5]. Нам представляется, что таким методом может служить исследование синергизма работы мышечных структур сфинктеров прямой кишки. В доступной литературе об использовании вышеуказанного исследования нами найдено только одно сообщение [6].

Цель: показать значение исследования синергизма работы мышечных структур сфинктеров прямой кишки для контроля за лечением и реабилитацией при болезни Гиршпрунга у детей.

### Материал и методы

Предлагаемое вниманию неконтролируемое проспективное исследование было с прерванным временным рядом. Группа из выбранных 346 детей с болезнью Гиршпрунга обладала необходимой репрезентативностью. В качестве критерия включения выбрали оперированных детей старше четырех лет для проводимого исследования, которое требовало осознанного участия в нем пациентов. В качестве критерия исключения выбрали детей с субтотальным и тотальным вариантом болезни. Двести три пациента с суперкоротким вариантом болезни Гиршпрунга из вышеперечисленных трехсот сорока шести детей были разделены на две группы: 1а и 1б. Течение заболевания у всех пациентов до операции было компенсированным. Сто девятнадцать пациентов были включены в группу 1а. В данной группе была выполнена операция Линна. В группу 1б включили остальных 84 пациентов. В данной группе была выполнена операция задней миэктомии. Оставшиеся 143 ребенка с более длинными сегментами аганглиоза, а именно: с ректосигмоидной и ректальной формой заболевания, сформировали группу 2а и 2б.

У 111 пациентов течение заболевания носило компенсированный характер. У остальных 32 пациентов имелось субкомпенсированное течение болезни. Группу 2а составили шестьдесят четыре пациента. Им была выполнена операция брюшно-промежностной протопластики Дюамеля–Баирова и Соаве–Ленюшкина. Группу 2б составили 79 пациентов. Им была выполнена лапароскопическая брюшно-промежностная протопластика. В послеоперационном периоде пациентам проводились комплексные реабилитационные мероприятия в течение года. Всем детям в дооперационном, раннем (через три месяца после операции) и отдаленном (через двенадцать месяцев после операции) послеоперационном периодах проведено комплексное обследование. Последнее включало в себя, в том числе, и исследование синергизма работы мышечных структур сфинктеров прямой кишки. Его определяли путем вычисления коэффициента вариации С. При этом за основу эталона взято сильное разнообразие, принятое при величине С >20%; среднее разнообразие при С равно 10–20%; слабое разнообразие при С <10%. Вышеуказанные данные получены при помощи колодинамического исследования на аппарате Dyno Smart Menfis bioMedica (Италия). С использованием метода вариационной статистики обрабатывались полученные параметры. Также для учета использовали величину простой средней арифметической (М) и ее среднеквадратического отклонения (σ). Персональный компьютер с приложением Microsoft Excel и пакетом статистического анализа данных Statistica 5.1 for Windows (StatInc., USA) использовали для обработки полученных результатов. Задавали уровень статистической значимости как  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение**

Проведенный математический анализ показателей профилометрии, полученных в ходе колодинамического исследования у детей старше четырех лет, до операции показал следующие результаты синергизма работы мышечных структур внутреннего и наружного сфинктеров у пациентов с суперкороткой формой болезни Гиршпрунга (табл. 1).

Таблица 1

**Степень синергизма (С, %) работы мышечных структур внутреннего и наружного сфинктеров у пациентов с суперкороткой формой болезни Гиршпрунга у детей до операции**

Показатель	Возраст больных, г.		
	2–4 (n=40)	5–7 (n=97)	8–17 (n=64)
Синергизм работы структур внутреннего сфинктера	38,1	46,5	29,9
Синергизм работы структур наружного сфинктера	37,3	45,0	28,2

**Степень синергизма (С, %) работы мышечных структур внутреннего и наружного сфинктеров у пациентов с суперкороткой формой болезни Гиршпрунга через 3 месяца после операции**

Показатель	Возраст больных, г.					
	Группа 1а (n=100)			Группа 1б (n=81)		
	2–4	5–7	8–17	2–4	5–7	8–17
Синергизм работы структур внутреннего сфинктера	16	17	22	14	18	23
Синергизм работы структур наружного сфинктера	22	27	14	24	25	12

Примечание:  $p < 0,05$  при сравнении исследуемых групп.

Полученные данные позволили сделать вывод о слабом синергизме работы мышечных структур сфинктерного аппарата прямой кишки у детей с суперкороткой формой болезни Гиршпрунга в предоперационном периоде. Установлено, что наибольшая диссинергия работы мышечных структур сфинктеров прямой кишки наблюдается в возрасте от 5 до 7 лет.

Так же аналогичное исследование в предоперационном периоде было проведено у всех детей с ректальным и ректосигмоидным вариантом заболевания (табл. 2).

Таблица 2

**Степень синергизма (С, %) работы мышечных структур внутреннего и наружного сфинктеров у пациентов с ректальной и ректосигмоидной формой болезни Гиршпрунга у детей до операции**

Показатель	Возраст больных, г.	
	2–4 (n=25)	5–7 (n=34)
Синергизм работы структур внутреннего сфинктера	30,6	35,8
Синергизм работы структур наружного сфинктера	28,6	31,9

Полученные данные позволили сделать вывод о слабом синергизме работы мышечных структур сфинктерного аппарата прямой кишки у детей с ректальной и ректосигмоидной формой болезни Гиршпрунга в предоперационном периоде. При этом наибольшая диссинергия работы волокон сфинктеров прямой кишки наблюдается в возрасте от 5 до 7 лет.

Проведенный математический анализ показателей профилометрии, полученных в ходе колодинамического исследования у детей старше четырех лет, в раннем послеоперационном периоде (через три месяца после операции) показал следующие результаты синергизма работы мышечных структур внутреннего и наружного сфинктеров у пациентов с суперкороткой формой болезни Гиршпрунга (табл. 3).

Анализ представленных в таблице 3 данных говорит о неполном синергизме работы структур сфинктерного аппарата прямой кишки у детей с суперкоротким вариантом болезни Гиршпрунга в ближайшем послеоперационном периоде в группах 1а и 1б. При этом отмечено в динамике увеличение синергизма, по сравнению с дооперационными показателями. Также наибольшая диссинергия работы структур сфинктерного аппарата прямой кишки отмечается в возрасте от 5 до 7 лет в наружном сфинктере.

Таблица 3

Таблица 4

**Степень синергизма (С, %) работы мышечных структур внутреннего и наружного сфинктеров у пациентов с суперкороткой формой болезни Гиршпрунга через 12 месяцев после операции**

Показатель	Возраст больных, г.					
	Группа 1а (n=100)			Группа 1б (n=81)		
	2-4	5-7	8-17	2-4	5-7	8-17
Синергизм работы структур внутреннего сфинктера	11	11	10	10	11	13
Синергизм работы структур наружного сфинктера	18	17	10	18	22	10

Примечание:  $p < 0,05$  при сравнении исследуемых групп.

В отдаленном послеоперационном периоде (через двенадцать месяцев) исследования были повторены (табл. 4).

Полученные в ходе исследования данные отдаленного послеоперационного периода у детей с суперкоротким вариантом заболевания показали значительное улучшение синергизма работы структур сфинктерного аппарата прямой кишки. Вышеуказанное напрямую связано с реабилитационными мероприятиями, проводимыми у каждого пациента в по-

слеоперационном периоде. Соответственно, в группе 1а работа структур сфинктерного аппарата прямой кишки отличалась на 6% и 10% большим синергизмом, чем в группе 1б.

Проведенное исследование у всех пациентов старше 4 лет с ректальной и ректосигмоидной формой болезни Гиршпрунга в раннем послеоперационном периоде (через три месяца) показало следующие результаты синергизма работы мышечных структур внутреннего и наружного сфинктеров (табл. 5).

Таблица 5

**Степень синергизма (С, %) работы мышечных структур внутреннего и наружного сфинктеров у пациентов с ректальной и ректосигмоидной формой болезни Гиршпрунга через 3 месяца после операции**

Показатель	Возраст больных, г.			
	Группа 2а (n=24)		Группа 2б (n=30)	
	2-4	5-7	2-4	5-7
Синергизм работы структур внутреннего сфинктера	14,8	14,2	24,6	16,9
Синергизм работы структур наружного сфинктера	12,4	19,2	16,9	22,7

В ближайшем послеоперационном периоде сохранялся неполный синергизм работы мышечных структур сфинктерного аппарата прямой кишки у детей с ректальной и ректосигмоидной формой болезни Гиршпрунга. Но в динамике последний увеличивался по сравнению с дооперационными показателями. При этом наибольшая диссинергия работы мышечных

структур сфинктеров прямой кишки отмечена в возрасте от 2 до 4 лет во внутреннем сфинктере в группе 2б.

В отдаленном послеоперационном периоде (через двенадцать месяцев) повторили определение синергизма работы мышечных структур сфинктерного аппарата прямой кишки (табл. 6).

Таблица 6

**Степень синергизма (С, %) работы мышечных структур внутреннего и наружного сфинктеров у пациентов с ректальной и ректосигмоидной формой болезни Гиршпрунга через 12 месяцев после операции**

Показатель	Возраст больных, г.			
	Группа 2а (n=24)		Группа 2б (n=30)	
	2-4	5-7	2-4	5-7
Синергизм работы структур внутреннего сфинктера	14,2	10,1	18,5	15,9
Синергизм работы структур наружного сфинктера	10,7	21,2	14,8	13,4

Результаты проведенных исследований в отдаленном послеоперационном периоде (через двенадцать месяцев после операции) у пациентов с ректальным и ректосигмоидным вариантом болезни Гиршпрунга показывали значительное улучшение синергизма работы мышечных структур сфинктерного аппарата прямой кишки в группах 2а и 2б. Такой эффект дало применение реабилитационных мероприятий, которые на протяжении года проводили у каждого ребенка, оперированного по поводу болезни Гиршпрунга.

### Обсуждение

Итогом лечения любого заболевания является полученный результат. Последний сравнивается с нормальными показателями и делается вывод о степени успешности проведенной терапии. Не является исключением и болезнь Гиршпрунга, лечение которой

должно быть проведено в детском возрасте. Для оценки лечения данной патологии применяются различные варианты рентгенологического исследования [6-9]. Его существенным недостатком является воздействие ионизирующего излучения на растущий организм ребенка и на медицинский персонал, несмотря на использование современных цифровых рентгеновских аппаратов. Ультразвуковое исследование является достаточно субъективным методом, завися от интерпретации полученной картины исследующим врачом [10-14]. Эндоскопические методы исследования являются достаточно инвазивными и не могут в полной мере дать оценку функции запирающего аппарата прямой кишки при болезни Гиршпрунга у детей [15]. Наиболее перспективным и современным для вышеуказанной цели представляется колодинамическое исследование. Оно является минимально инвазивным,

и в ходе его проведения можно получить оценку работы дистального отдела толстой кишки по многим параметрам. Одним из таких является определение синергизма работы мышечных структур наружного и внутреннего сфинктеров прямой кишки до операции, в раннем и в отдаленном послеоперационном периодах при болезни Гиршпрунга у детей. Ввиду того, что полученные в ходе исследования данные подвергаются математическому анализу и компьютерной обработке, т.е. исключен элемент субъективизма, полученные результаты являются максимально объективными и могут с успехом использоваться для оценки результатов лечения болезни Гиршпрунга у детей. Наш опыт успешного проведения нескольких сотен таких исследований подтвердил их качество и эффективность [16].

### Заключение

Полученные в ходе проведения колодинамического исследования у детей с различными вариантами болезни Гиршпрунга показатели синергизма работы мышечных структур наружного и внутреннего сфинктеров прямой кишки позволяют достоверно контролировать процесс лечения и реабилитации.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Морозов Д. А., Пименова Е. С. Диагностика и лечение болезни Гиршпрунга в Российской Федерации (подготовка проекта федеральных клинических рекомендаций) // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2018. № 1 (8). С. 9–10. [Morozov D. A., Pimenova E. S. Diagnosis and treatment of Hirschsprung's disease in the Russian Federation (preparation of draft federal clinical recommendations). *Rossiiskii vestnik detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2018; 1 (8): 9–10. (In Russ.)]
2. Холостова В. В., Дронов А. Ф., Смирнов А. Н. и др. Хирургическое лечение тотальной формы болезни Гиршпрунга у детей // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2014. № 7. С. 44–54. [Kholostova V. V., Dronov A. F., Smirnov A. N. et al. Surgical treatment of Hirschsprung's disease total form in children. *Zurnal im. N. I. Pirogova*. 2014; 7: 44–54. (In Russ.)]
3. Каган А. В., Котин А. Н., Караваева С. А., Кесаева Т. В. Проблемы диагностики болезни Гиршпрунга у новорожденных: клинические примеры // Педиатр. 2020. № 1 (11). С. 83–90. [Kagan A. V., Kotin A. N., Karavaeva S. A., Kesaeva T. V. Problems of diagnosis of Hirschsprung's disease in newborns: clinical examples. *Pediatr*. 2020; 1–11: 83–90. (In Russ.) doi.org/10.17816/PED11183–90.
4. Колисниченко М. М., Пыков М. И., Поддубный И. В. Ультразвуковая диагностика болезни Гиршпрунга у детей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 4 (116). С. 38–43. [Kolesnichenko M. M., Pykov M. I., Poddubnyy I. V. Ultrasound diagnosis of Hirschsprung's disease in children. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2015; 4–116: 38–43. (In Russ.)]
5. Akhmedov Yu. A., Juraev K. D. Ultrasound diagnosis of Hirschsprung's disease in children. *Central Asian J. of Med. and Natural Sciences*. 2022; 3 (2): 64–71.

6. Стендаль Ш. Практическое руководство по функциональным исследованиям желудочно-кишечного тракта. М., 1999. 111 с. [Stendal' Sh. *Prakticheskoe rukovodstvo po funktsional'nyum issledovaniyam zheludochno-kishechnogo trakta*. Moscow, 1999. 111 p. (In Russ.)]

7. Gupta P., Sakhi P., Nagar A., Julka K., Sheetal Singh S., Gupta M. A Prospective observational study to evaluate the cases of suspicious Hirschsprung's disease in neonates and children using radiologic investigation method. *J. of med. science and clinical research*. 2017. № 9 (5): 27612–27623.

8. Alehossein M., Roohi A., Pourgholami M., Mollaeian M., Salamati P. Diagnostic accuracy of radiologic scoring system for evaluation of suspicious Hirschsprung Disease in children. *Iranian J. of Radiology*. 2015. № 12(2): 1–5. doi.org:10.5812/iranjradiol.12451.

9. Сварич В. Г., Каганцов И. М., Сварич В. А. Ректоободочный индекс при болезни Гиршпрунга у детей // Вятский медицинский вестник. 2020. № 1 (65). С. 7–12. [Svarich V. G., Kagantsov I. M., Svarich V. A. The value of the anal canal in Hirschsprung's disease in children. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2020; 1–65: 7–12. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2220-7880-2020-10050.

10. Lim Y.-J., Jung H. K. Sonographic findings of total colonic aganglionosis in a neonate with Haddad syndrome: A case report. *J. Clin. Ultrasound*. 2022. № 50 (6): 810–813. doi.org: 10.1002/jcu.23147.

11. Ma Y., Jiang Q., Zhang Z., Xiao P., Yan Y., Liu J., Li Q., Wang Z. Diagnosis of Hirschsprung disease by hydrocolonic sonography in children. *Eur. radiol*. 2022. № 32 (3): 2089–2098. doi.org: 10.1007/s00330–021–08287-w.

12. Аверин В. И., Аксельров М. А., Дегтярев Ю. Г. и др. Кишечные стомы у детей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 112 с. [Averin V. I., Aksel'rov M. A., Degtyaryov Yu. G. et al. *Intestinal stomas in children*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 112 p. (In Russ.)] DOI: 10.33029/9704-5794-8-2020-DCP-1-112

13. Дегтярев Ю. Г., Аверин В. И., Никифоров А. Н. и др. Врожденные аноректальные аномалии: клиника, диагностика, лечение. Москва: «Литтера», 2023. 204 с. [Degtyaryov Yu. G., Averin V. I., Nikiforov A. N. et al. *Congenital anorectal anomalies: clinical picture, diagnosis, treatment*. Moscow: «Littera»; 2023. 204 p. (In Russ.)] DOI: 10.33029/4235-0386-4-REG-2023-1-204

14. Разин М. П., Скобелев В. А., Железнов Л. М., Смоленцев М. М., Смирнов А. В. Хирургия новорожденных. Учебное пособие. Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2020. 328 с. [Razin M. P., Skobelev V. A., Zheleznov L. M., Smolentsev M. M., Smirnov A. V. *Khirurgiya novorozhdennykh*. Textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 328 p. (In Russ.)] DOI: 10.33029/5387-2-SH-2020-1-328.

15. Luiz P., Lourenção T. de A., Ortolan E. V. P. et al. Colonoscopy as a useful tool in determining the transition zone in transanal endorectal pull-through in Hirschsprung's disease. *Int. J. Colorectal. Dis*. 2012. Nov; 27 (11): 1547–8. doi: 10.1007/s00384-012-1451-5.

16. Сварич В. Г. Оптимизация диагностики и хирургического лечения болезни Гиршпрунга у детей: автореф. дисс. <...> докт. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2016. [Svarich V. G. *Optimizatsiya diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya bolezni Girshprunga u detei* [dissertation]. Rostov-on-Don; 2016. (In Russ.)]

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 613.954.4/613.27/743.22

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-37-41

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С ПРЕНАТАЛЬНЫМ РАЗВИТИЕМ В УСЛОВИЯХ АКТИВНЫХ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ

*Ершова И. Б., Васендина М. В.*

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия (291045, г. Луганск, кв. 50 лет Оборона Луганска, 1г), e-mail: irina-ershova@mail.ru

**Цель данного исследования:** оптимизация макро-, микроэлементного баланса у детей, пренатальное развитие которых проходило на территории активных боевых действий, на основе изучения их элементного статуса.

Под нашим наблюдением находились 125 детей, которые были разделены на две группы. В основную группу вошли 72 ребенка раннего возраста, внутриутробное развитие которых проходило на территории активных боевых действий. В контрольную группу вошли 53 ребенка, матери которых во время беременности находились в мирных условиях. Для оценки уровня микроэлементов в организме детей использовался скрининговый метод спектрального анализа волос. При анализе волос детей из групп наблюдения был выявлен дисбаланс элементного состава, проявляющийся снижением таких элементов, как железо, медь, цинк, марганец, селен, магний, и повышением свинца, кадмия и хрома. Комплексная коррекция микроэлементного статуса у детей витаминно-минеральным комплексом способствовала оптимизации элементного баланса.

Ключевые слова: восстановление, микроэлементоз, коррекция, ребенок, витаминно-минеральный комплекс.

### PRENATAL DEVELOPMENT IN CONDITIONS OF ACTIVE HOSTILITIES. THE EFFECTIVENESS OF RESTORING THE ELEMENTAL STATUS IN NEWBORNS

*Ershova I. B., Vasendina M. V.*

Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russia (291045, Lugansk, 50th Anniversary of the Defense of Lugansk St., 1-G), e-mail: irina-ershova@mail.ru

**The purpose of this research is to study the microelement status in children whose prenatal development took place in conditions of active hostilities, as well as to evaluate the effectiveness of mineral and vitamin complexes for improving microelementoses. There were 125 children under our supervision, who were divided into two groups. The main group included 72 (57.14%) young children whose intrauterine development took place during active hostilities. The control group included 53 (42.40%) children, whose mothers were in peaceful conditions during pregnancy. To assess the level of trace elements in the body of children, a screening method of spectral analysis of hair was used. When analyzing the hair of children from the observation groups, an imbalance of the elemental composition was revealed, manifested by a decrease in elements such as iron, copper, zinc, manganese, selenium, magnesium and an increase in lead, cadmium and chromium. The complex correction of the microelement status in children with a vitamin-mineral complex contributed to the optimization of the microelement balance.**

Keywords: recovery, microelementosis, correction, child, vitamin and mineral complex.

#### Введение

В настоящее время изучение состояния здоровья и оказание помощи детям и их матерям, пережившим стрессовые ситуации, является крайне актуальным. Нахождение в условиях военных действий – это психологический, физический и экологический стресс для всего организма. Изменение окружающей среды, связанное с техногенной нагрузкой, вызванной боевыми действиями, а также однообразный рацион, ограничение водных поставок и продуктов питания создают условия недостаточного поступления в организм нутриентов и делают питание неполноценным. Дефицит жизненно важных микро- и макроэлементов, витаминов и полиненасыщенных жирных кислот мо-

жет возникать в условиях чрезмерного поступления в организм токсических веществ. Таковыми могут быть выбросы CO<sub>2</sub>, химические вещества, попадающие в окружающую среду (воздух, почва, грунтовые воды) от разрыва боеприпасов, взрывчатки, в процессе военных действий. Все это детерминирует качественный и количественный дисбаланс гомеостаза, в том числе и элементного. Особенно остро этот вопрос стоит в период киофории – жизненно важного периода, как для самой женщины, так и для будущего ребенка, находящегося в состоянии пренатального развития и зависящего от состояния организма будущей матери.

Дефицит минеральных элементов у детей приводит к выраженным нарушениям со стороны сомати-

ческого и психоневрологического здоровья. Недостаточность натрия сопровождается дисфункцией ЦНС, а калия – приводит к нарушениям проведения нервных импульсов, мышечной сократимости. Дефицит магния приводит к нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы, а также предрасполагает к повышенной подверженности стрессам. Недостаток меди сопровождается снижением показателей иммунного статуса, а железа – снижением у детей уровня иммунной резистентности. Также имеются данные о нарушениях интеллектуального и психомоторного развития у детей раннего возраста.

Современными исследованиями доказана нейротекторная роль ряда микронутриентов для головного мозга [1], что обусловлено защитным действием в отношении как нейронов, так и эндотелия сосудов ЦНС в результате проникновения нутриентов через гематоэнцефалический барьер [2]. Эти свойства были показаны не только во многих доклинических экспериментах, но и в клинических исследованиях [3].

Так, работами Тарасова А.Е. и соавт. (2015) показано, что дополнительное введение в рацион питания магния (в пределах физиологических норм) стабилизирует работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, купируя психологические проявления стресса (волнение, раздражительность, тревожность, депрессивные расстройства) [4].

Целым рядом работ продемонстрировано, что риск развития депрессии и подавленности снижается от 30 до 50% у тех, кто потребляет максимальное количество цинка с пищей [5, 6].

Portugal-Nunes et al (2020) в своих исследованиях продемонстрировал, что более низкий уровень железа связан с депрессивным настроением и функциональной усталостью [7].

Основываясь на большой доказательной базе, группа Европейского агентства по безопасности продуктов питания (EFSA) выделила витамины и минералы, необходимые для повышения иммунитета и устойчивости к стрессу. В рекомендации вошли шесть витаминов – D, C, A, B<sup>6</sup>, фолат и B<sup>12</sup>, а также четыре минерала – цинк, железо, медь и селен [8, 9].

Учитывая, что во время внутриутробного развития организм матери является единственным источником нутриентов, необходимых для плода, недостаток их в организме матери приводит к полигипоэлементозу у детей раннего возраста [10, 20].

Работами, проведенными ранее, мы продемонстрировали многочисленную патологию, развивающуюся у детей, рожденных от матерей, испытавших стресс военных действий [11].

В настоящее время достаточно четко сформулированы подходы к коррекции дефицита микроэлементов [12]. Наиболее физиологично восполнение и поддержание микроэлементного гомеостаза с приемом витаминно-корректирующих комплексов [13–15]. Устранение или уменьшение степени дефицита ряда важнейших микроэлементов у детей имеет широкие перспективы.

Применение препаратов, восстанавливающих макро- и микроэлементы является максимально эффективным у детей в неонатальном периоде и на первом году жизни для профилактики различных метаболических нарушений, таких как гипотрофия, железодефицитная анемия, рахит и др. [16–18].

Учитывая достаточно высокую частоту поступления в родильные дома г. Луганска рожениц, про-

живавших на территориях проведения активных боевых действий, целью нашей работы стало изучение особенностей и оптимизации элементного баланса детей.

## Материал и методы

Данное исследование проводилось на базе ГУ «Луганский перинатальный центр» ЛНР. Под нашим наблюдением находились 125 детей первого месяца жизни, которые были разделены на две группы. В основную (I) группу вошли 72 ребенка, внутриутробное развитие которых проходило на территории проведения активных боевых действий. В контрольную (II) группу вошли 53 ребенка, матери которых во время беременности находились в мирных условиях. Все обследуемые дети находились на естественном вскармливании.

Исследование проводилось в два этапа. Первоначально исследование элементного состава волос проводилось у новорожденных детей обеих групп в условиях родильного дома. Забор материала для исследования выполнялся на 3-и сутки жизни детей. Последующим этапом было определение микроэлементного статуса в возрасте 1 месяц у детей как основной группы, так и контрольной.

Для оценки уровня микроэлементов в организме детей использовался скрининговый метод спектрального анализа волос. Анализ элементного состава волос выполнен методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой на приборе VISTA PRO (Varian, USA). Подготовка проб волос к анализу выполнена в соответствии с методическими рекомендациями «Порядок забора, хранения и транспортировки биосубстратов для определения химических методов» [19].

В дальнейшем детям с выявленным дефицитом эссенциальных микроэлементов был назначен витаминно-минеральный комплекс, содержащий 11 витаминов и 8 минералов (цинк, селен, железо, магний, кальций, калий, йод и медь), в течение 30 дней по 5 мл сиропа (1 мерная ложка) 2 раза в день во время еды с добавлением во фруктовое пюре (интервал приема 12 часов).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в операционной системе Windows XP с использованием программы «Statistica 6.0». Для определения достоверности различий в альтернативных выборках в связи с распределением показателей, отличным от нормального, использовали U-критерий Манна–Уитни. Количественные признаки характеризовали с помощью среднего арифметического значения и среднего квадратичного отклонения ( $M \pm \sigma$ ), среднего арифметического значения и стандартной ошибки ( $M \pm SD$ ). Результаты исследования качественных признаков у детей I группы представлены в виде абсолютных (в %) частот. Изменения статистически значимые при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Анализ проведенного исследования показал, что у детей основной группы наблюдалось значительное снижение уровня магния, цинка, меди и селена, что отражено в таблице 1 и рисунках 1, 2. Важно отметить, что нормальный уровень этих элементов необходим не только для поддержания стрессоустойчивости, но и для предотвращения патологических последствий стресса.



Таблица 1  
Содержание элементов в волосах детей основной группы до и после коррекции (мкг/г), M±SD

Элемент	Группа		
	Основная (I) (n=72)		Контрольная (II) (n=53)
	до коррекции	после коррекции	
Fe	50,33±3,86	55,52±2,23 <sup>#</sup>	59,81±7,32
Cu	9,11±0,61**	12,97±0,92 <sup>#</sup>	17,42±0,31
Zn	212,73±16,12*	264,62±9,47 <sup>##</sup>	276,32±13,92
Mn	1,58±0,26*	1,69±0,87 <sup>##</sup>	1,89±0,29
Pb	7,11±1,16**	4,08±0,25 <sup>##</sup>	2,45±0,58
Cd	0,94±0,16**	0,36±0,04 <sup>#</sup>	0,06±0,002
Cr	3,95±0,98*	2,96±0,65 <sup>#</sup>	2,81±1,82
Se	0,552±0,08**	0,702±0,48 <sup>#</sup>	0,861±0,011
Mg	17,29±1,43**	22,31±0,98 <sup>##</sup>	25,25±1,31
Na	448,3±49,02	601,8±42,02	795,7±31,00
Ca	446,9±3,00	452,7±0,74	451,6±0,98
K	133,6±40,3*	159,7±29,8 <sup>###</sup>	171,5±31,4

Примечание: \* – значимость различий с показателями контрольной группы ( $p < 0,05$ ); \*\* – ( $p < 0,01$ ); \*\*\* – ( $p < 0,001$ );  
# – значимость различий с показателями до коррекции ( $p < 0,05$ ), ## – ( $p < 0,01$ ), ### – ( $p < 0,001$ ).

В ходе проведенного исследования нами были выявлены существенные отличия микроэлементного статуса у детей основной группы до и после коррекционной терапии.

У детей, внутриутробное развитие которых проходило на территории активных боевых действий, после коррекции выявлено достоверное повышение уровня железа на 14,58% ( $p < 0,05$ ).

Имеет место повышение меди у детей основной группы по сравнению с контрольной на 26,61%, цинка – на 44,62%.

При анализе данных наблюдается увеличение селена после коррекционной терапии. Так, средний уровень этого элемента у детей основной группы повысился на 39,59% по сравнению с контрольной группой. Одним из основных эссенциальных свойств селена является стимуляция иммунной системы, кроме того, селен является антагонистом нейротоксичных и тяжелых металлов, что безусловно будет иметь значение для формирования организма [12].

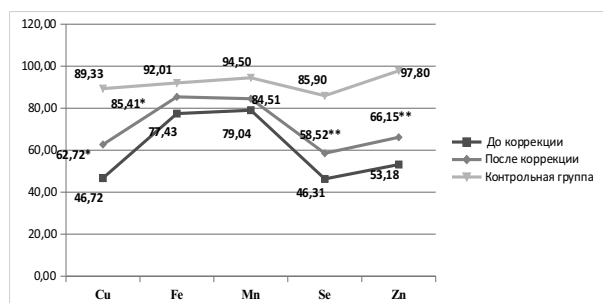


Рис. 1. Содержание микроэлементов в волосах детей до и после проведения коррекционной терапии. Примечание: \* – значимость различий с показателями контрольной группы ( $p < 0,05$ ); \*\* – ( $p < 0,01$ ); \*\*\* – ( $p < 0,001$ ) (по критерию Манна–Уитни).

Также важно отметить увеличение на 9,99% уровня марганца в волосах детей основной группы по сравнению с контрольной.

Обращает на себя внимание значительное снижение уровней токсичных микроэлементов у детей основной группы. Так, уровень кадмия снизился на 37,96%, хрома – на 40,66%, а уровень свинца снизился на 37,1% ( $p < 0,05$ ).

Анализируя приведенные данные, следует отметить, существенное отличие уровня исследуемых химических элементов у детей, дородовое развитие которых проходило на территории военного конфликта.

Так, содержание меди (Cu) в волосах детей из основной группы после коррекции (12,97±0,92 мкг/г) более чем в 1,4 раза выше, чем до коррекции (9,11±0,61 мкг/г). Медь участвует в синтезе гемоглобина и способствует переносу железа в костный мозг.

Статистически значимым оказалось и различие уровня цинка (Zn) у детей I группы в сравнении со II. Так, уровень этого химического элемента у детей основной группы до коррекции составил 212,73±16,12 мкг/г, а после коррекции – 264,62±9,47 мкг/г ( $p < 0,01$ ), что в 1,2 раза выше. Цинк играет важную роль в развитии мозга, в размножении и росте клеток. Кроме того, функционирование таких гормонов, как инсулин, кортикостероиды, невозможно без этого химического элемента.

Важно отметить повышение уровня магния (Mg) в 1,29 раза при сравнении показателей у детей основной группы до коррекции (17,29±1,43 мкг/г) и после введения в терапию корригирующих препаратов (22,31±0,98 мкг/г). Будучи ко-фактором множества ферментов и физиологическим антагонистом кальция, магний участвует в осуществлении энергетических процессов, активизации обмена веществ (включая гликолиз и синтез белка), обеспечении процессов возбуждения в нервных клетках и сокращения гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры.

В многочисленных исследованиях продемонстрирована связь между проявлениями реакции на стресс (тревога, проявления дезадаптации, воздействие военного конфликта, экологически нестабильная ситуация) и дефицитом магния. Так, психический и физический стресс приводит к повышенному выведению магния из организма. В свою очередь, дефицит магния усиливает реакцию на стресс, парадоксально усугубляя его последствия.

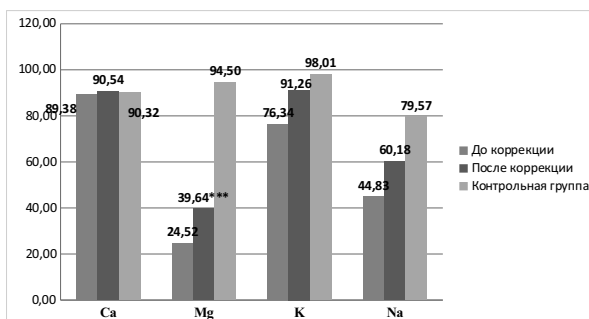


Рис. 2. Содержание макроэлементов в волосах детей до и после проведения коррекционной терапии. Примечание: \* – значимость различий с показателями контрольной группы ( $p < 0,05$ ); \*\* – ( $p < 0,01$ ); \*\*\* – ( $p < 0,001$ ) (по критерию Манна–Уитни).

Содержание селена (Se) в волосах детей основной группы также охарактеризовалось отличием. Так, после коррекции в основной группе уровень этого элемента повысился в 1,34 раза ( $0,552 \pm 0,08$  мкг/г до коррекции и  $0,702 \pm 0,48$  мкг/г – после). Селен в организме является важным антиоксидантным и иммуномодулирующим фактором, усиливает фагоцитарную активность макрофагов.

Также достоверны различия абсолютного уровня марганца (Mn) в волосах детей основной группы до и после коррекции. Так, у этих детей после коррекции уровень данного химического элемента в 1,07 раза выше, чем до коррекции ( $p < 0,01$ ).

Среднее значение уровня калия (K) у детей основной группы после коррекции увеличилось в 1,19 раза и составило  $159,7 \pm 29,8$  мкг/г, по сравнению с показателями до коррекционной терапии ( $133,6 \pm 40,3$  мкг/г).

Полученные данные о содержании токсических элементов в волосах детей, пренатальное развитие которых проходило на территории военных действий, показывают достоверное увеличение их уровня у детей основной группы. После проведенной коррекции, уровень свинца снизился в 1,4 раза и составил  $4,08 \pm 0,25$  мкг/г, уровень кадмия – в 1,53 раза ( $0,36 \pm 0,04$  мкг/г), хрома – в 1,3 раз ( $2,96 \pm 0,65$  мкг/г) (рис. 3).

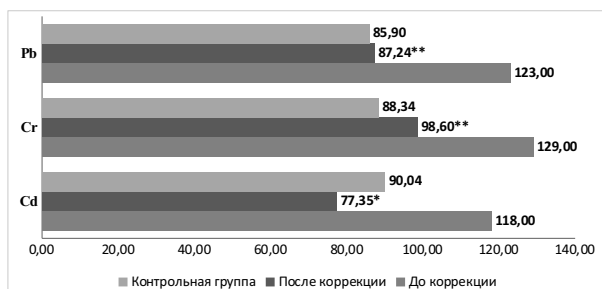


Рис. 3. Содержание токсических элементов в волосах детей до и после проведения коррекционной терапии  
Примечание: \* – значимость различий с показателями контрольной группы ( $p < 0,05$ ); \*\* – ( $p < 0,01$ ); \*\*\* – ( $p < 0,001$ ) (по критерию Манна–Уитни).

## Выводы

1. При анализе волос детей, дородовое развитие которых проходило на территории активных боевых действий, был выявлен дисбаланс элементного состава, проявляющийся снижением таких элементов, как железо, медь, цинк, марганец, селен, магний, и повышением свинца, кадмия и хрома.

2. Комплексная коррекция элементного статуса у детей основной группы витаминно-минеральным комплексом способствовала восстановлению баланса.

3. Полученные результаты свидетельствуют о возможности и необходимости внедрения коррекции элементного статуса в практической деятельности здравоохранения, а также в качестве профилактики у детей из группы риска.

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

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Литература/References

- Blondeau N. The nutraceutical potential of omega-3 alpha-linolenic acid in reducing the consequences of stroke. *Biochimie*. 2016; 120: 49–55. DOI: 10.1016/j.biochi.2015.06.005.
- Campos-Bedolla P., Walter F.R., Veszelka S., Deli M.A. Role of the blood-brain barrier in the nutrition of the central nervous system. *Arch Med Res*. 2014; 45 (8): 610–38. DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.11.018.
- Virmani A., Pinto L., Binienda Z., Ali S. Food, nutrigenomics, and neurodegeneration-neuroprotection by what you eat! *Mol. Neurobiol*. 2013; 48 (2): 353–62. DOI: 10.1007/s12035-013-8498-3.
- Тарасов Е.А., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Сандакова Е.А. Дефицит магния и стресс: вопросы взаимосвязи, тесты для диагностики и подходы к терапии // Терапевтический архив. 2015. № 87 (9). С. 114–122. [Tarasov E.A., Blinov D.V., Zimovina U.V., Sandakova E.A. Magnesium deficiency and stress: interrelation issues, diagnostic tests and approaches to therapy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; 87 (9): 114–122. (In Russ.)]
- Sawada T., Yokoi K. Effect of zinc supplementation on mood states in young women: a pilot study. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2010; 64 (3): 331–335. DOI: 10.1038/ejcn.2009.158.
- Li Z, Li B, Song X, Zhang D. Dietary zinc and iron intake and risk of depression: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2017; 251: 41–47. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.02.006.
- Portugal-Nunes C., Castanho T.C., Amorim L., Moreira P.S., Mariz J., Marques F., Sousa N. et al. Iron Status is Associated with Mood, Cognition, and Functional Ability in older Adults: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2020; 12 (11): 35–39. DOI: 10.3390/nu12113594.
- Da Silva L.E.M., de Santana M.L.P., Costa P.R.F., Pereira E.M., Nepomuceno C.M.M., Queiroz V.A.O. et al. Zinc supplementation combined with antidepressant drugs for treatment of patients with depression: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev*. 2021; 79 (1): 1–12. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa039.
- Turck D., Bohn T., Castenmiller J., de Henauw S., Hirsch-Ernst K.I., Knutson H.K. et al. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens), Scientific Opinion on the scientific advice related to nutrient profiling for the development of harmonised mandatory front-of-pack nutrition labelling and the setting of nutrient profiles for restricting nutrition and health claims on foods. *EFSA Journal*. 2022; 20 (4): 48. DOI: org/10.2903/j.efsa.2022.7259.
- Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.В., Блинов Д.В., Гончаренко О.В., Джобава Э.М. и др. Материнский стресс и здоровье в краткосрочной и долгосрочной перспективе // ПМЖ. Медицинское обозрение. 2019. № 3 (3). С. 26–32. [Akarachkova E.S., Artemenko A.R., Belyaev A.V., Blinov D.V., Goncharenko O.V., Jobava E.M. et al. Maternal stress and health in the short and long term. *RMJ. Meditsinskoe obozrenie*. 2019; 3 (3): 26–32 (In Russ.)]
- Ершова И.Б., Ширина Т.В., Гончарова Т.В. Особенности развития сенсорной функции детей в зависимости от вида вскармливания в условиях военных действий // Педиатр. 2017. № 8 (2). С. 44–49. [Ershova I.B., Shirina T.V., Goncharova T.V. Features of the development of the sensory function of children depending on the type of feeding in the conditions of military operations. *Pediatr*. 2017; 8 (2): 44–49 (In Russ.)] DOI: 10.17816/PED8244–49.
- Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г., Леоненко С.Н. Обеспеченность витаминами детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения в разных регионах (Московская область, г. Екатеринбург) // Педиатр. 2017. № 8 (5). С. 49–53. [Vrzheshinskaya O.A., Kodentsova V.M., Pereverzeva O.G., Leonenko S.N. Provision

of vitamins for children attending preschool educational institutions in different regions (Moscow region, Ekaterinburg). *Pediatr.* 2017; 8 (5): 49–53 (In Russ.) DOI: 10.17816/PED8549-53.

13. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике). Союз педиатров России. М.: «ПедиатрЪ», 2017. 58 с. [Natsional'naya programma po optimizatsii obespechennosti vitaminami i mineral'nymi veshchestvami detei Rossii (i ispol'zovaniyu vitaminnykh i vitaminno-mineral'nykh kompleksov i obogashchennykh produktov v pediatricheskoi praktike). Soyuz pediatrov Rossii. Moscow: Pediatr; 2017. 58 p. (In Russ.)]

14. Файзуллина Р.А., Закирова А.М. Значение витаминно-минеральных комплексов в педиатрии // Вестник современной клинической медицины. 2016. № 9 (2). С. 97–103. [Fayzullina R. A., Zakirova A. M. The importance of vitamin and mineral complexes in pediatrics. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsini.* 2016; 9 (2): 97–103 (In Russ.)] DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(2).97-103.

15. Старостина Л.С. Роль обеспечения детей витаминами и минеральными веществами с позиции педиатрии // РМЖ. Мать и дитя. 2020. № 3 (4). С. 319–325. [Starostina L. S. The role of providing children with vitamins and minerals from the perspective of pediatrics. *RMJ. Mat' i ditya.* 2020; 3 (4): 319–325 (in Russ.)] DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-319-325.

16. Ших Е.В. Роль микронутриентов в сохранении здоровья матери и профилактике патологических состояний новорожденного // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. № 14 (2). С. 37–42. [Shikh E. V. The role of micronutrients in the preservation of maternal health and prevention

of pathological conditions of the newborn. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2014; 14 (2): 37–42 (In Russ.)]

17. Поляшова А.С. Влияние отдельных нутриентов на развитие умственных способностей и сохранение остроты зрения у детей дошкольного и школьного возраста // Вопросы современной педиатрии. 2012. № 11 (4). С. 153–157. [Polyashova A. S. The influence of individual nutrients on the development of mental abilities and the preservation of visual acuity in preschool and school-age children. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2012; 11 (4): 153–157. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v11i4.376.

18. Муминова К.Т. Витаминно-минеральные комплексы и беременность: известные факты и доказательные данные // Медицинский совет. 2016. № 12. С. 24–32. [Muminova K. T. Vitamin and mineral complexes and pregnancy: known facts and evidence. *Medicinskii sovet.* 2016; 12: 24–32 (In Russ.)]

19. Правила сбора, хранения и транспортирования биоматериалов в центральную бактериологическую лабораторию. СПб ГБУЗ «Больница Боткина». ФГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии». М., 2010. [Pravila sbora, khraneniya i transportirovaniya biomaterialov v tsentral'nyu bakteriologicheskuyu laboratoriyu. SPB GBUZ «Bol'nitsa Botkina». Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut epidemiologii. Moscow, 2010. (In Russ.)]

20. Бутаев Т.М., Цирихова А.С., Дзулаева И.Ю., Бутаев А.П. Микроэлементозы у детей дошкольного возраста: причины и профилактика // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 3. С. 47–54. [Butaev T. M., Tsirikhova A. S., Dzulaeva I. Yu., Butaev A. P. Microelementoses in preschool children: causes and prevention. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2016; 3: 47–54. (In Russ.)]

УДК 616-001.45:616-036.88-091

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-41-45

## СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАНТОВ ТАНАТОГЕНЕЗА ПРИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ПЕРИОДА

<sup>1</sup>Збруева Ю.В., <sup>2</sup>Богомолов Д.В., <sup>3</sup>Семенов Г.Г.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», Астрахань, Россия (414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121), e-mail: post@astgmu.ru

<sup>2</sup>Российский центр судебно-медицинской экспертизы, Москва, Россия (125284, г. Москва, ул. Поликарпова, 12/13)

<sup>3</sup>Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы, Чебоксары, Россия (428017, г. Чебоксары, ул. Пирогова, 24)

**Цель – определить тип танатогенеза при смерти от различных видов огнестрельных повреждений. При исследовании в работе применялись стандартные методики секционного исследования, судебно-гистологические методы, морфолого-статистический анализ, дополненные полуколичественными методами танатогенетического анализа. В качестве материала для исследования были произвольно выбраны 85 наблюдений огнестрельных повреждений, из которых 21 (24,7%) пострадавший скончался в стационаре в различные сроки госпитального периода. Результаты танатогенетического исследования показали, что при огнестрельных повреждениях преобладает комбинированный тип – в 62 (72,9%) наблюдениях, который включал в себя маркеры трех компонентов – мозгового (20 (23,5%)), сердечного (1 (1,2%)) и легочного (2 (2,4%)). При изучении темпа наступления смерти было установлено преобладание молниеносного, который характеризовался агональным периодом не более 15–30 минут – 41 (48,2%) наблюдение. Анализ скорости наступления умирания в группе госпитальной летальности показал, что преобладающий темп был длительным (темп наступления смерти более 12 часов) и составлял 12 (57,2%) пострадавших. Отмечено, что у пациентов, скончавшихся в больнице, изолированная огнестрельная травма была основной (61,9%); травма головы была ведущей – 42,9%; проведение оперативного лечения составило 76,2%; комбинированный тип танатогенеза являлся основным – 85,7%, при этом мозговой + сердечный + легочный тип составлял 52,4%.**

Ключевые слова: танатогенез, огнестрельная травма, посттравматический период, причина смерти, темп наступления смерти.

## THE FORENSIC SIGNIFICANCE OF THE VARIANTS OF THANATOGENESIS IN GUNSHOT INJURIES AT VARIOUS TIMES OF THE POST-TRAUMATIC PERIOD

<sup>1</sup>Zbrueva Yu. V., <sup>2</sup>Bogomolov D. V., <sup>3</sup>Semenov G. G.

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia (414000, Astrakhan, Bakinskaya, 121), e-mail: post@astgmu.ru

<sup>2</sup>Russian Center of Forensic Medical Expertise, Moscow, Russia (125284, Moscow, Polikarpov St., 12/13)

<sup>3</sup>Republican Bureau of Forensic Medical Examination, Cheboksary, Russia (428017, Cheboksary, Pirogov St., 24)

The purpose is to determine the type of thanatogenesis in death from various types of gunshot injuries. During the study, standard methods of sectional examination, forensic histological methods, morphological and statistical analysis, supplemented by semi-quantitative technologies of thanatogenetic analysis, have been used. 85 observations of gunshot injuries were randomly selected as the material for the study, 21 victims died in hospital at various times of the hospital period. The results of the thanatogenetic study showed that the combined type prevails in gunshot injuries – in 62 (72.9%) cases, which included markers of three components of the brain (20 (23.5%)), cardiac (1 (1.2%)) and pulmonary (2 (2.4%)). They were manifested by the corresponding morphological signs. Studying the rate of death, the predominance of lightning was found, which was characterized by an agonal period of no more than 15–30 minutes, which corresponded to 41 (48.2%). Analysis of the rate of onset of death in the hospital mortality group showed that the prevailing rate was prolonged (the rate of death was more than 12 hours), amounting to 12 (57.2%) of victims. In patients who died in hospital, it was noted that isolated gunshot injury was the main one (61.9%); head injury was the leading one – 42.9%; surgical treatment was 76.2%; the combined type of thanatogenesis proved the main one – 85.7%, while the cerebral+cardiac+pulmonary type was 52.4%.

Keywords: thanatogenesis, gunshot injury, post-traumatic period, cause of death, rate of death.

### Введение

В структуре насильственной смерти огнестрельные повреждения составляют наименьший процент, однако данная экспертиза имеет определенные особенности, что является сложной и не всегда хорошо изученной проблемой [1, 2].

Проблема изучения продолжительности умирания в судебно-медицинской практике и оценка его наступления по морфологическим проявлениям остается в центре внимания судебно-медицинской танатологии [3, 4].

При разных типах насильственной смерти человека определение длительности его жизни является основным судебно-следственным фактором установления истины расследования и раскрытия преступлений [5–7].

Данный вопрос свидетельствует о том, что изучение типов и темпа танатогенеза в условиях огнестрельного повреждения до сих пор сохраняет свою практическую значимость, в том числе оценка временной динамики формирования тех или иных последствий данной травмы и их танатогенетической актуальности [8–10].

Цель исследования: определить типы танатогенеза в результате смерти от повреждений, причиненных различными видами огнестрельного оружия, в различные сроки посттравматического периода.

### Материал и методы

В данной работе использованы результаты общепринятых методик кросс-секционного, морфологостатистического, судебно-гистологического и танатогенетического анализа [11–13]. В качестве материала для исследования были произвольно выбраны 85 наблюдений огнестрельных повреждений. Из 85 случаев огнестрельных наблюдений 21 (24,7%) пострадавший скончался в стационаре в различные сроки госпитального периода, остальные 64 – умерли вне больницы.

Материал был распределен по полу, возрасту, локализации повреждения, типу и темпу танатогенеза, виду огнестрельного повреждения (пулевые и дробовые ранения), дистанции выстрела и длительности пребывания в стационаре.

Результаты антропометрического анализа показали, что мужской пол составил 77 чел. (90,6%), женский – 8 чел. (9,4%).

В возрастном аспекте преобладала группа 40–49 лет – 23 (27,1%), на втором месте находилась группа 30–39 лет – 22 (25,9%), на третьем месте – группа 20–29 лет – 21 (24,7%) пострадавший.

По характеру повреждающего снаряда было установлено, что дробовое оружие использовалось в 37 (43,5%) наблюдениях, пулевое – в 48 (56,5%). При изучении дистанции выстрела были получены следующие данные: при выстреле в упор отмечалось 30 (35,3%) случаев, в сфере действия дополнительных факторов выстрела – 48 (56,5%), вне сферы действия дополнительных факторов выстрела – 7 (8,2%).

При изучении локализации травмы материал распределился следующим образом. Изолированная огнестрельная травма зарегистрирована в 51 (60,0%) наблюдении. В то же время комбинированное (огнестрельное + колото-резаное) повреждение продемонстрировано в 1 (1,2%) случае, а сочетанная травма – в 33 (38,8%) наблюдениях.

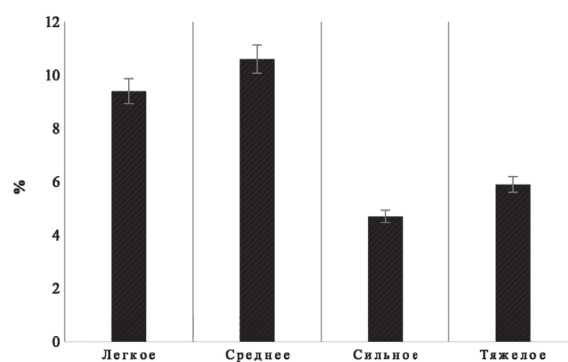


Рис. 1. Частота встречаемости состояния опьянения у пострадавших (%)

Алкоголемия отмечена в 26 наблюдениях, что соответствует 30,6%. В 11 (12,9%) наблюдениях судебно-химическое исследование крови на наличие этилового спирта не проводилось, так как смерть наступила в стационаре при длительности госпитализации более одних суток.

Легкое состояние опьянения выявлено у 8 (9,4%) пострадавших, среднее – у 9 (10,6) %, сильное – у 4(4,7%), тяжелое – у 5 (5,9%) (рис. 1).

Результаты обработаны статистически при помощи персонального компьютера и стандартных программных обеспечений Microsoft Office 2013, Excel Office 2013 и IBM SPSS Statistics 22.

**Результаты исследования**

В ходе танатогенетического анализа выявлено преобладание комбинированного типа танатогенеза, который был представлен сочетанием трех компонентов (мозгового + сердечного + легочного), что составило 27 (31,8%) наблюдений. Данная комбинация была представлена характерными маркерами (табл. 1).

Таблица 1

**Варианты танатогенеза при огнестрельных повреждениях**

Тип танатогенеза	Количество	
	абс.	%
Мозговой	20	23,5
Сердечный	1	1,2
Легочный	2	2,4
Легочный + сердечный	11	12,9
Мозговой + сердечный	6	7,1
Мозговой + легочный	18	21,2
Мозговой + сердечный + легочный	27	31,8
Всего	85	100,0

При наблюдении изолированной формы танатогенеза отмечено, что основной тип был мозговым – 20 (23,5%), который сопровождался кровоизлияниями под веществом и оболочками головного мозга, перипеллюлярным деструктивным отеком мозговой ткани, ишемическим явлением и набуханием нейронов, повреждением костной ткани, кариолизом, лизисом и глиозом неврцитов, разрушением вещества мозга. Описанный тип танатогенеза в данной группе характеризуется массивной кровопотерей с риском отека мозга.

Анализ скорости наступления умирания показал, что преобладающий темп – молниеносный – мгновенная смерть регистрировалась в 41 (48,2%) случае и характеризовалась агональным сроком не выше 15–30 минут (табл. 2).

Таблица 2

**Варианты темпа наступления смерти при огнестрельных повреждениях**

Вариант темпа наступления смерти	Количество	
	абс.	%
Молниеносный (15–30 минут)	41	48,2
Быстрый (от 30 минут до 2 часов)	28	32,9
Средний (более 2 до 6 часов)	4	4,7
Медленный (более 6 до 12 часов)	2	2,4
Длительный (более 12 часов)	10	11,8
Всего	85	100,0

Особое внимание в данном исследовании уделялось пострадавшим, которые скончались в стациона-

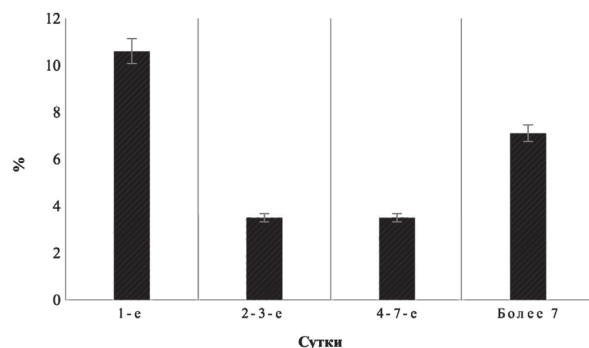


Рис. 2. Длительность пребывания в стационаре (%)

ре в различные сроки госпитального периода (n=21). Их данные были изучены в следующие временные периоды: 1-е сутки, 2–3-и сутки, 4–7-е сутки, более семи суток. Срок госпитализации этих лиц представлен на рисунке 2.

При распределении пациентов с огнестрельной травмой, скончавшихся в клинике, по полу выявлено, что количество женщин составило 3 (14,3%), а мужчин – 18 (85,7%). В возрастном аспекте отмечались следующие показатели: до 19 лет – 1 (4,8%), 20–29 лет – 3 (14,3%), 30–39 лет – 6 (28,6%), 40–49 лет – 10 (47,6%), 60–69 лет – 1 (4,8%).

Судебно-химическое исследование крови больных, скончавшихся в стационаре, на наличие этилового алкоголя выполнено в 9 (42,8%) наблюдениях. Положительный результат отмечен у 2 (9,6%) пострадавших (у первого – зарегистрирована средняя степень алкогольного опьянения, у второго – сильная), а отрицательный – у 7 (33,3%). У 12 (57,1%) пострадавших данный анализ не проводился, так как смерть наступила в стационаре при длительности госпитализации более одних суток.

Распределение пациентов, умерших в клинике, по локализации травмы показало следующие результаты: изолированная огнестрельная травма отмечена в 13 (61,9%) наблюдениях, а сочетанная – в 8 (38,1%). По локализации травм выявлено, что огнестрельная травма головы составила 9 (42,9%), живота – 3 (14,3%), груди – 1 (4,8%) случаев.

Сочетанное огнестрельное повреждение у лиц, скончавшихся в стационаре, характеризовалось комбинированием травмы груди и живота – 4 (19,0%), живота и конечностей – 2 (9,5%), головы, шеи, груди, живота, конечностей – 1 (4,8%), головы и груди – 1 (4,8%).

При изучении медицинских документов пострадавших умерших в стационаре, установлено, что 7 человек (33,3%) поступили в сознании, 14 (66,7%) – в состоянии комы и сопора. Госпитализация в стационары с места происшествия производилась в период менее одного часа. Хирургическое вмешательство было проведено 16 (76,2%) пострадавшим с огнестрельной травмой. В 5 (23,8%) случаях пострадавшим не было проведено никаких хирургических манипуляций, данный факт объясняется очень коротким госпитальным периодом, в результате этого отсутствовали возможности проведения данных манипуляций.

При изучении танатогенеза огнестрельной травмы у скончавшихся в клинике, по длительности пребывания в клинике, отмечено, что в период 1-х суток умерли 9 (10,6%) пострадавших, во 2–3-е сутки – 3 (3,5%), в 4–7-е сутки – 3 (3,5%), более семи суток – 6 (7,1%). Установлено, что комбинированный тип тана-

тогенеза составил 18 (85,7%) наблюдений, что преобладало над изолированным – 3 (14,3%) наблюдения. Комбинированный тип танатогенеза проявлялся следующими сочетаниями, такими как «легочный + сердечный» – 1 (4,8%), «мозговой + сердечный» – 1 (4,8%), «мозговой + легочный» – 5 (23,8%), «мозговой + сердечный + легочный» – 11 (52,4%).

### Обсуждение

По данным литературы, вид танатогенеза можно устанавливать при учете последовательности структурных нарушений и функциональных изменений, обусловленных влиянием повреждающих факторов на организм, и реагированием системы гомеостаза на патологические реакции, приводя к необратимым расстройствам функционального состояния ряда важных органов и систем. Танатогенез разделяют на разные виды – мозговой, респираторный, коагулопатический, сердечный, комбинированный, изолированный и др. [12–14]

Выявлено, что мозговая форма танатогенеза определяется уничтожением нейронов, в том числе в ретикулярной формации ствола, идентифицируемого по деструктивным, периваскулярным, перещеллюлярным тканевым отекам, кариолизису или кариопикнозу. Макроскопически данный тип танатогенеза характеризуется резким отеком, а иногда наличием борозды вклинения. Сердечный тип танатогенеза проявляется повреждением кардиомиоцитов, маркером которого служат вакуольная дистрофия, глыбчатый и зернистый распад; волнообразная деформация, диссоциация и трещины кардиомиоцитов. Эти изменения ведут к нарушению функционального статуса кардиомиоцитов и фрагментации мышечных волокон. При легочной форме танатогенеза выявляются массивный отек легких, признаки респираторного дистресс-синдрома, кровоизлияния, тромбоза легочных сосудов, бронхоспазм. Коагулопатический тип отличается наличием тромбов в сосудах микроциркуляции разного характера (красного, гиалинового, смешанного). Комбинированная форма представляет собой сочетание нескольких подобных поражений [15–16].

Наши результаты совпадали с вышеуказанными. У изучаемых лиц с огнестрельным повреждением выявлено, что основными типами танатогенеза являлись мозговой (20 (23,5%)) среди изолированных форм танатогенеза, и «мозговой + сердечный + легочный» (27 (31,8%)) среди комбинированных. По скорости наступления смерти молниеносный (15–30 минут) темп был преобладающим, составляя 41 (48,2%) случаев. У пациентов, скончавшихся в больнице, изолированная огнестрельная травма была основной (61,9%); травма головы была ведущей – 42,9%; проведение оперативного лечения составило 76,2%; комбинированный тип танатогенеза становился основным – 85,7%, при этом «мозговой + сердечный + легочный» тип составлял 52,4% [17–18].

Полученные результаты подтверждают актуальность изучения судебно-медицинской экспертизы огнестрельных повреждений. Важно отметить, что для анализа подобных наблюдений перспективно применять новые методы исследования [19].

### Заключение

Результаты танатогенетического исследования показали, что при огнестрельных повреждениях преобладает комбинированный тип – 62 (72,9%)

наблюдения, который включал в себя маркеры трех компонентов: мозгового, сердечного и легочного, проявляющихся соответствующими морфологическими признаками. Изучая темп наступления смерти, было установлено преобладание молниеносного, который характеризовался агональным периодом не более 15–30 минут – 41 (48,2%) случаев. Анализ скорости наступления умирания в группе госпитальной летальности (n=21) показал, что преобладающий темп длительный – 12 (57,2%) пострадавших.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Хохлов В.В. Судебная медицина. Руководство. 3-е изд. Смоленск: ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Росздрава». 2010. 992 с. [Khokhlov V.V. Sudebnaya meditsina. Guidance. 3rd ed. Smolensk: Smolensk State Medical Academy; 2010. 992 p. (In Russ.) Доступно по: URL: <https://urait.ru/bcode/516135> Ссылка активна на 12.10.2023.
2. Путинцев В.А., Богомолов В.А., Сундуков Д.В. Морфологические признаки различных темпов наступления смерти // Общая реаниматология. 2018. Т. 14. № 4. С. 35–43. [Putintsev V.A., Bogomolov V.A., Sundukov D.V. Morphological signs of different rates of death onset. *General Reanimatology*. 2018; 14 (4): 35–43. (In Russ.)]
3. Макаров И.Ю., Богомолов В.А., Гюльмамедова Н.Д., Шай А.Н. Некоторые современные методы диагностики огнестрельных повреждений // Судебно-медицинская экспертиза. 2019. Т. 62. № 2. С. 55–61. [Makarov I.Yu., Bogomolov V.A., Gul'mamedova N.D., Shay A.N. Some current methods for diagnosing gunshot injuries. *Forensic Medical Expertise*. 2019; 62 (2): 55–61. (In Russ.)]
4. Збруева Ю.В., Джувалыков Г.П., Букешов М.К. и др. Судебно-медицинская оценка танатогенеза при переживании механической и термической травмы // Судебно-медицинская экспертиза. 2012. Т. 55. № 5. С. 24–26. [Zbrueva Yu.V., Dzhuvalyakov G.P., Bukeshov M.K. et al. Forensic medical assessment of thanatogenesis during the experience of mechanical and thermal trauma injuries. *Forensic Medical Expertise*. 2012; 55 (5): 24–26. (In Russ.)]
5. Богомолов Д.В., Богомолова И.Н., Завалишина Л.Э. и др. Перспективы использования методов иммуногистохимии для установления прижизненности и давности механических повреждений в судебно-медицинской практике // Судебно-медицинская экспертиза. 2014. Т. 57. № 5. С. 35–39. [Bogomolov D.V., Bogomolova I.N., Zavalishina L.E. et al. Prospects for using immunohistochemistry methods to establish lifetime and age of mechanical injuries in forensic medical practice. *Forensic Medical Expertise*. 2014; 57 (5): 35–39. (In Russ.)]
6. Збруева Ю.В., Джувалыков Г.П., Букешов М.К. и др. Судебно-медицинская оценка танатогенеза при переживании механической и термической травмы // Судебно-медицинская экспертиза. 2012. Т. 55. № 5. С. 24–26. [Zbrueva Yu.V., Dzhuvalyakov G.P., Bukeshov M.K. et al. Forensic assessment of thanatogenesis in the experience of mechanical and thermal trauma. *Forensic Medical Expertise*. 2012; 55 (5): 24–26. (In Russ.)]

7. Богомолов Д. В., Федулова М. В., Шай А. Н. и др. Роль иммуногистохимического исследования в установлении прижизненности и выраженности огнестрельных повреждений мягких тканей // Судебно-медицинская экспертиза. 2018. Т. 61. № 6. С. 46–47. [Bogomolov D. V., Fedulova M. V., Shay A. N. et al. Role of immunohistochemical study in establishing lifetime and severity of soft tissue gunshot injuries. *Forensic Medical Expertise*. 2018; 61: 6: 46–47. (In Russ.)]
8. Zbrueva Yu. V., Bogomolov D. V. Sys Clinical and Morphological Characteristics of Gunshot Wound of Soft Tissu. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020;11(12):53–56.
9. Богомолов Д. В. Возможность применения модальной логики при танатологическом анализе в судебной медицине и патологии // Проблемы экспертизы в медицине. 2003. № 4. С. 40–42. [Bogomolov D. V. Possibility of using modal logic in thanatological analysis in forensic medicine and pathology. *Problems of expertise in medicine*. 2003; 4: 40–42. (In Russ.)]
10. Julia V. Z. Forensic Medical Assessment of Thanatogenesis in the Experience of Gunshot Injuries. *Journal of Research in Medical and Dental Science*. 2021; 9: 8: 232–235.
11. Фоминых Т. А., Куцевол Б. Л., Саенко А. Г., Грицкевич О. Ю. Основные методы исследования в современной судебной медицине // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2021. № 4. [Fominykh T. A., Kutsevol B. L., Saenko A. G., Gritskевич O. Yu. Basic research methods in modern forensic medicine. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2021; 4. (In Russ.)]. Доступно по: URL: cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-metody-issledovaniya-v-sovremennoy-sudebnoy-meditsine. Ссылка активна на 12.10.2023.
12. Збруева Ю. В., Семёнов Г. Г., Путинцев В. А. и др. Применение комплексного метода анализа в судебно-гистологической диагностике давности и прижизненности повреждений мягких тканей при огнестрельной травме // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 6–1. С. 103. [Zbrueva Yu. V., Semenov G. G., Putintsev V. A. et al. The use of a comprehensive analysis method in forensic histological diagnostics of the age and lifetime of soft tissue injuries in gunshot injury. *Modern problems of science and education*. 2022; 6–1: 103. (In Russ.)]
13. Терешко Д. Г., Трухан А. П., Летковская Т. А. Практическое применение экспресс-метода цитологической оценки течения раневого процесса при огнестрельных травмах конечностей // Военная медицина. 2022. № 1 (62). С. 13–16. [Tereshko D. G., Trukhan A. P., Letkovskaya T. A. Practical application of the express method of cytological assessment of the course of the wound process in gunshot injuries of the extremities. *Military Medicine*. 2022; 1 (62): 13–16. (In Russ.)]
14. Макаров И. Ю., Богомолов Д. В., Шай А. Н. и др. Использование гистологического метода при исследовании огнестрельной травмы // Судебная медицина. 2018. Т. 4. № 1 (приложения). С. 76–77. [Makarov I. Ju., Bogomolov D. V., Shay A. N. et al. The use of a histological method in the study of gunshot injury. *Forensic Medicine*. 2018;4(1):76–77. (In Russ.)]
15. Zbrueva Yu. V., Bogomolov D. V. Clinical and Morphological Characteristics of Gunshot Wound of Soft Tissues. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020; 11(12):53–56.
16. Zbrueva Yu. V., Bogomolov D. V., Putintsev V. A. A Case of Death as the Result of Firing from Self-Made Firearms. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020; 11 (4): 06–08.
17. Джувалыков Г. П., Збруева Ю. В., Путинцев В. А., Богомолов Д. В. О ранних морфологических проявлениях синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания // Судебная медицина. 2016. Т. 2. № 4. С. 41–43. [Dzhuvalyakov G. P., Zbrueva Yu. V., Putintsev V. A., Bogomolov D. V. About the early morphological manifestations of disseminated intravascular coagulation syndrome. *Forensic Medicine*. 2016; 2 (4): 41–43. (In Russ.)]
18. Збруева Ю. В., Джувалыков Г. П., Буковцов М. К. и др. Судебно-медицинская оценка танатогенеза при переживании механической и термической травмы // Судебно-медицинская экспертиза. 2012. Т. 55. № 5. С. 24–26. [Zbrueva Yu. V., Dzhuvalyakov G. P., Bukeshov M. K. et al. Forensic medical assessment of thanatogenesis during the experience of mechanical and thermal trauma. *Forensic Medical Expertise*. 2012; 55 (5): 24–26. (In Russ.)]
19. Богомолов Д. В., Богомолова И. Н., Караваяева И. Е. Перспективы использования методов иммуногистохимии в судебно-медицинской танатологии // Судебно-медицинская экспертиза. 2009. Т. 52. № 6. С. 32–37. [Bogomolov D. V., Bogomolova I. N., Karavaeva I. E. Prospects for the use of immunohistochemistry methods in forensic thanatology. *Forensic Medical Expertise*. 2009; 52 (6): 32–37. (In Russ.)]

УДК 57.089; 615.46

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-45-51

## ОЦЕНКА БИОИНЕРТНОСТИ НОВЫХ МАТЕРИАЛОВ ИЗ ФТОРОПЛАСТА, ПРИМЕНЯЕМОГО В ИЗДЕЛИЯХ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ, В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

<sup>1,2</sup>Козвонин В. А., <sup>2</sup>Дунаева Е. Б., <sup>2</sup>Разин М. П., <sup>3</sup>Анисимов А. Н., <sup>2</sup>Арасланов С. А.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», Киров, Россия (610000, г. Киров, ул. Московская, д. 36), e-mail: usr20221@vyatsu.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

<sup>3</sup>ООО «Специальное конструкторское бюро медицинской тематики», Кирово-Чепецк, Россия (613040, Кировская обл., г. Кирово-Чепецк, Пожарный пер., 7)

**Цель:** разработать и апробировать методику исследования биоинертности экспериментального материала из фторопласта, полученного методом электроспиннинга и контрольного образца («Фетр медицинский») на лабораторных животных (беспородные крысы). Проанализировать гистоморфологическую картину изменений в окружающих имплант тканях с оценкой наличия/отсутствия локальных воспалительных изменений, а также характер взаимодействия организма и импланта в зависимости от вида материала. Полученные результаты носят описательный характер микропрепаратов, полученных на 10-е, 20-е и 30-е сутки после внедрения исследуемых образцов в организм животного. Отмечается различный тип тканевой реакции в зависимости от вида материала: экспериментальный образец, полученный методом электроспиннинга, демонстрирует высокие барьерные свойства с фактически полным отсутствием явления врастания соединительной ткани в имплант. Контрольный образец («Фетр медицинский»), наоборот, подвержен проникновению соединительнотканых волокон вглубь от поверхности.

**Ключевые слова:** биоинертность, операционная модель имплантации, имплант, фторопласт (политетрафторэтилен, ПТФЭ, PTFE), электроспиннинг, гистологическое исследование.

## ASSESSMENT OF BIOLOGICAL INERTNESS OF NEW FLUOROPLASTIC MATERIALS USED IN MEDICAL DEVICES ON EXPERIMENTAL ANIMAL MODELS

<sup>1,2</sup>Kozvonin V. A., <sup>2</sup>Dunaeva E. B., <sup>2</sup>Razin M. P., <sup>3</sup>Anisimov A. N., <sup>2</sup>Araslanov S. A.

<sup>1</sup>Vyatka State University, Kirov, Russia (610000, Kirov, Moskovskaya St., 36)

<sup>2</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

<sup>3</sup>Special bureau for design and production of medical products, Kirovo-Chepetsk, Russia (613040, Kirov region, Kirovo-Chepetsk, Pozharny Lane, 7)

**The research aims include:** first, to develop and test a method for studying bioinertness of experimental fluoroplastic material obtained by electrospinning and a control sample (“Medical Felt”) on laboratory animals (outbred rats); second, to analyze histomorphological changes in the tissues surrounding the implant and assess presence/absence of local inflammatory changes, as well as the interaction between the body and the implant, depending on the type of material. The results obtained describe histomicro-preparations obtained on the 10th, 20th and 30th days after the introduction of the studied samples into the animal’s body. A different type of tissue reaction has been noted depending on the type of material. The experimental sample obtained by electrospinning demonstrates high barrier properties with an almost complete absence of ingrowth of connective tissue into the implant. The control sample (“Medical Felt”), on the contrary, is susceptible to deeper penetration of connective tissue fibers from the surface.

**Keywords:** bioinertness, modeling of implantation, implant, fluoroplastic (polytetrafluoroethylene, PTFE, PTFE), electrospinning, histologic examination.

### Введение

Разработка и применение в медицине новых синтетических материалов являются высокоактуальной темой научных исследований [1, 2]. В СССР первые работы с применением синтетических материалов у человека описаны З.С. Мироновой (г. Москва) в начале 1960-х, которая для восстановления связочного аппарата коленного сустава использовала лавсан (лента из полиэфира) и достигла при этом 91% хороших и удовлетворительных результатов [1]. Начиная с середины 70-х годов интерес хирургов к пластике синтетическими тканями претерпел настоящий «взрыв». Разнообразие материалов (биологические, синтетические, металлы и пр.), способов их применения и результаты описаны во многих литературных источниках [3–14].

При этом особую актуальность имеют медицинские материалы с заданными характеристиками, так как в них нуждаются многие технологии заместительной и реконструктивной хирургии, ортопедии, стоматологии и иных медицинских направлений. В данном ключе интерес представляют композиции на основе соединений фтора, имеющие высокие физико-механические, химические и прочие характеристики, отличающие их от других классов полимеров.

Применяемые для медицины марки фторопластов позиционируются производителями, как не имею-

щие токсических свойств для человека, что делает их пригодными для изготовления медицинских имплантов и протезов. В частности, активно применяются в сердечно-сосудистой хирургии (компоненты искусственных клапанов сердца и кровеносных сосудов), стоматологии (нерезорбируемые мембраны) и прочих медицинских направлениях фторопласты марки Ф-4. Данный полимер в ряде случаев используется вместо титана, применявшегося ранее для производства протезов и имеющего крайне высокую стоимость. Сферы медицинского применения фторопласта постоянно расширяются. В нашем исследовании изучалась биоинертность двух образцов материалов из фторопласта 4: фетр медицинский, производства ООО «СКБ МТ» [15], достаточно широко использующийся в хирургической практике; образец материала из PTFE нового типа, полученный методом электроспиннинга [16].

Разработка и получение новых материалов на основе фторполимеров (а также иных соединений) требуют у них наличия определенных свойств, ключевыми из которых являются:

- биологическая инертность и отсутствие токсических эффектов;
- размещение в организме без значимого ухудшения функций органов;
- хранение в течение длительного времени без потери свойств;



- применение стандартных режимов стерилизации;
- доступные технологии и масштабируемость производства.

Производство новых типов искусственных материалов для медицинских целей всегда ставит вопрос об их биологической безопасности, и разработка моделей исследования биоинертности новых материалов на лабораторных животных играет важную роль в их дальнейшем внедрении в практическое здравоохранение. В зависимости от многих факторов – вида материала, локализации имплантации, области применения в медицине могут применяться уже существующая методика или ее модификация.

В качестве примера можно рассмотреть эксперимент [17], в котором изучаются свойства покрытия биоинертным полимерным материалом традиционных шовных нитей (шелк, капрон, лавсан), улучшающего физико-технические, манипуляционные и биологические свойства хирургических нитей с установкой импланта в печень белым крысам. В другой работе [18] исследуют реакции организма на силиконовые шунтирующие катетеры в подкожной клетчатке – крысам линии Вистар имплантировали двенадцать различных силиконовых катетеров: (а) непосредственно в подкожную клетчатку и (б) через подкожную клетчатку в брюшную полость. Один из катетеров был собственной конструкции с силикатированной поверхностью. По окончании эксперимента все катетеры были эксплантированы и исследованы с помощью гистологических методов и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ).

## Материал и методы

Эксперименты на животных проводили в медико-биологическом центре биомоделирования ФГБОУ ВО «Кировского ГМУ» Минздрава России с соблюдением всех правил асептики, в соответствии с международными и российскими принципами и нормами, регламентированными приказами МЗ СССР № 176 от 12.08.1977, № 1179 от 10.10.1983, № 267 МЗ РФ от 19.06.2003, Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к животным (1964), Европейской конвенцией по биоэтике (1996), основами законодательства РФ (1993). Сотрудниками центра биомоделирования, обладающими достаточными компетенциями в области экспериментальных работ [19, 20], предложена биологическая модель для изучения тканевой реакции на имплантируемый материал и процесса его биоинтеграции в эксперименте на мелких лабораторных животных – крысах. Морфологические особенности подкожной жировой клетчатки человека и крыс сходны по некоторым параметрам. Общими являются: рыхлая соединительнотканная основа, ячеистое строение, плотность кровеносных сосудов. К достоинствам операций на мелких лабораторных животных можно отнести экономичность и возможность выполнения операций в сравнительно небольшом помещении, без привлечения дополнительных средств и специалистов.

Исследования проводили на беспородных белых крысах-самцах, массой от 260 до 370 грамм. Животные находились при 12-часовом цикле. Температура воздуха + 20–22 °С, влажность 55–60%. Все животные содержались в индивидуальных клетках (подстил из древесных опилок). Животные получали стандартную лабораторную диету, кормление животных

осуществляли полнорационными гранулированными комбикормами согласно суточной норме для данного вида животных. Животным обеспечивался свободный доступ к корму. Водный режим свободный, поение осуществлялось из автоматических поилок объемом 200 мл. Для изучения свойств, касающихся биосовместимости уже выпускаемых и вновь разработанных материалов, животных разделили на 2 группы (по 3 животных в группе): 1-я группа – контрольный имплантируемый материал (медицинский фетр); 2-я группа – опытный имплантируемый материал (РТФЕ).

*Метод имплантации.* За 24 часа до проведения оперативного вмешательства животные не получали пищу. Перед процедурой имплантации удаляли шерсть с поверхности кожи в межлопаточной области. Экспериментальную биологическую модель создавали путем имплантации образцов испытуемых материалов под кожу в область межлопаточного пространства подопытным животным. Область имплантации характеризуется малой подвижностью подлежащих анатомических образований. Кроме того, область межлопаточного пространства является одной из наименее доступных для самого животного, таким образом, вероятность его вмешательства в экспериментальный процесс сводится к минимуму. Операцию проводили в стерильных условиях, под эфирным наркозом. Наступление наркоза устанавливали по угнетению роговичного рефлекса и отсутствию реакции на болевые раздражители. Выполняли разрез (длиной 2 см) кожи спины, кожа правого края разреза отслаивалась для формирования подкожного «кармана» глубиной 1 см. Кожу отслаивали от подлежащих тканей и фасции спины, в карман вводили 1 имплантат в виде полоски размером 4×8 мм в стерильных условиях; разрез ушивали шелковой нитью наглухо. Ежедневно послеоперационные места обрабатывались бриллиантовым зеленым. Швы снимались на 10-е сутки.

*Гистологические исследования.* Для проведения гистологического исследования имплант удалялся вместе с участком окружающей ткани. Объекты фиксировали в 10%-ном растворе формалина, проводили в спиртах и заливали в целлодин-парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином по стандартной методике [21]. Гистологические срезы толщиной 5 мкм изучали светооптически при помощи микроскопа «Микромед И» с дальнейшей фотодокументацией. Животных из эксперимента выводили методом ингаляции эфирных паров на 10-е, 20-е и 30-е сутки.

После имплантации материалов все экспериментальные животные хорошо перенесли наркоз и в течение получаса вернулись к привычной двигательной активности, а именно: исследованию окружающей среды, индивидуальному поведению, ориентированному к собственному телу (аутогруминг), потреблению корма и воды. В ходе проведенных исследований было выявлено, что значимых колебаний массы лабораторных животных во время эксперимента не происходило. Заживление швов происходило первичным натяжением, без нагноения и выраженного воспалительного процесса. Швы у всех животных были сняты на 10-е сутки.

## Результаты исследования

*Визуальная оценка и гистологические характеристики (10-е сутки).*

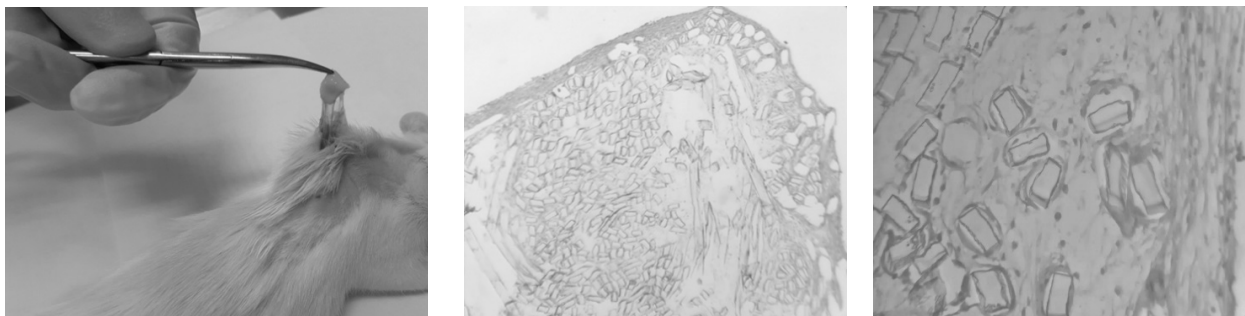


Рис. 1. Макро- и микроскопическая картина (увеличение 100x и 400x) на 10-е сутки (1-я группа)

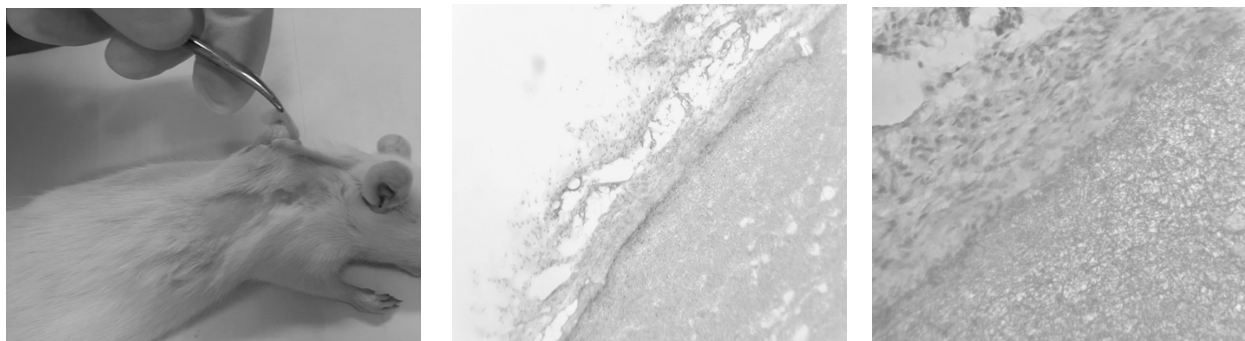


Рис. 2. Макро- и микроскопическая картина (увеличение 100x и 400x) на 10-е сутки (2-я группа)

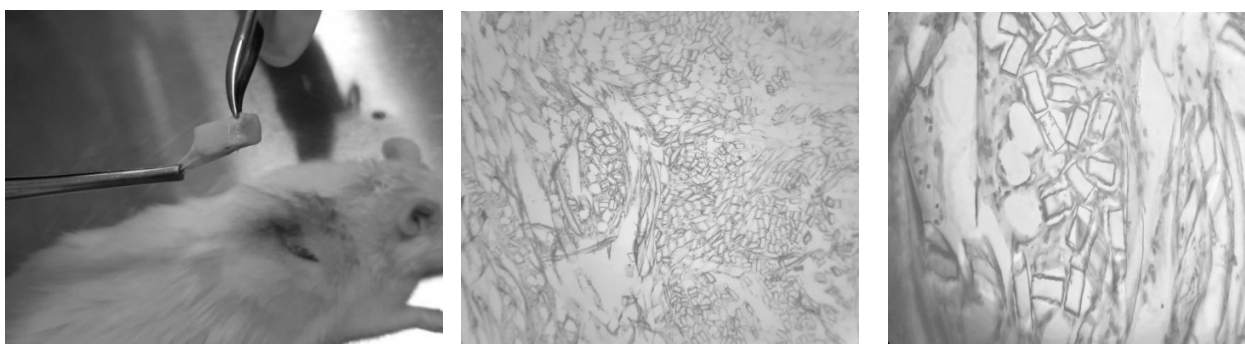


Рис. 3. Макро- и микроскопическая картина (увеличение 100x и 400x) на 20-е сутки (1-я группа)

*1-я группа.* При аутопсии снят послеоперационный шов, рубец сформирован. Признаков воспаления не наблюдалось.

Имплант фиксирован прозрачными соединительно-тканными сращениями (рис. 1). При проведении гистологических исследований в препарате отмечен участок фиброзно-жировой ткани без эпителиальной выстилки с наличием умеренного количества сосудов венозно-капиллярного русла, большого количества фибробластов.

С края среза отмечается участок синтетической ткани «трубчатого», «игольчатого» вида, окруженный грануляционной тканью, со всех сторон грануляционная ткань внедряется между синтетическими волокнами вплоть до центра ткани, часть синтетических волокон полностью окружена грануляционной тканью с наличием многоядерных гигантских клеток типа инородных тел по периферии (рис. 1)

*2-я группа.* При аутопсии снят послеоперационный шов, рубец сформирован. Признаков воспаления не наблюдалось. Имплант фиксирован нежными соединительно-тканными сращениями (рис. 2).

В гистологическом препарате участок кожи, выстланный многослойным плоским ороговевающим

эпителием с подлежащей тканью, содержащей придатки кожи – волосяные фолликулы, сальные железы. Также прилежит подкожная жировая клетчатка с участком синтетического материала, окруженного соединительнотканной капсулой без внедрения клеточных элементов и волокон в синтетическую ткань, в капсуле присутствуют единичные многоядерные гигантские клетки типа инородных тел (рис. 2).

*Визуальная оценка и гистологические характеристики (20-е сутки).*

*1-я группа.* Макроскопически, при доступе в подкожно-жировую клетчатку, признаков воспаления не обнаружено. Имплант покрыт соединительно-тканными, организованными прозрачными сращениями (рис. 3).

При изучении в гистологическом препарате наблюдается участок фиброзно-жировой ткани с прилежащим небольшим участком поперечнополосатой мышечной ткани без эпителиальной выстилки, с наличием в строме большого количество сосудов венозно-капиллярного русла, фибробластов, умеренно выраженного хронического лимфоцитарного воспаления. С края среза отмечается участок синтетической ткани «трубчатого», «игольчатого» вида, окруженный

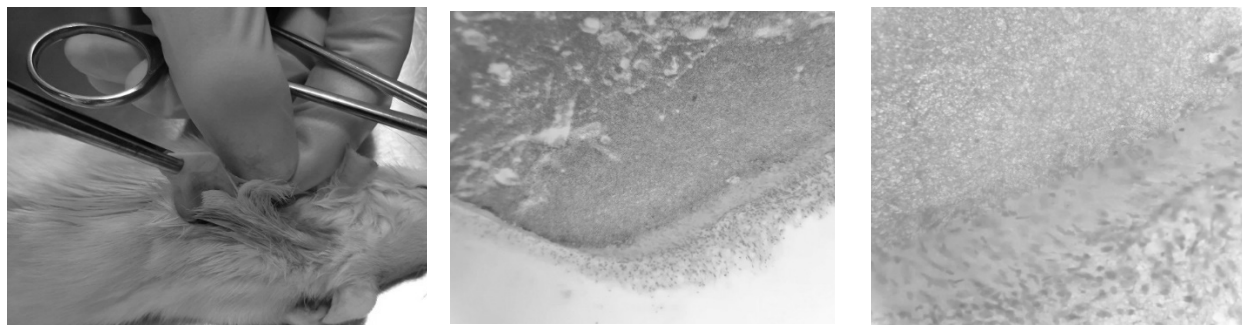


Рис. 4. Макро- и микроскопическая картина (увеличение 100x и 400x) на 20-е сутки (2-я группа)

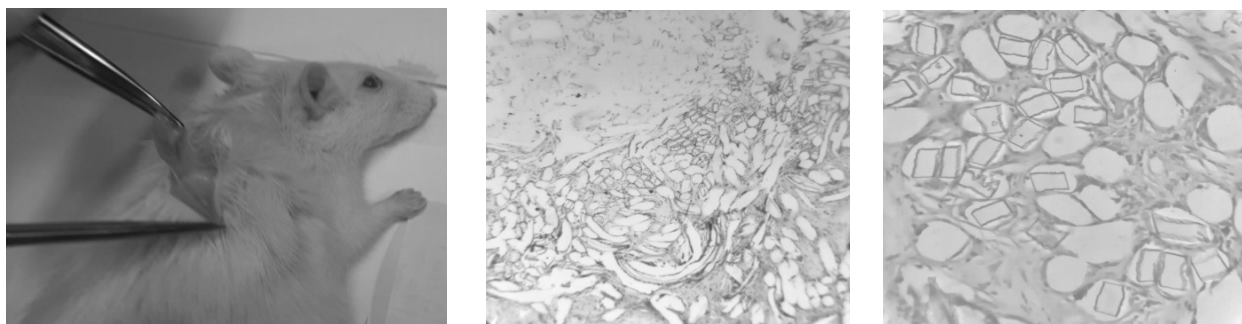


Рис. 5. Макро- и микроскопическая картина (увеличение 100x и 400x) на 30-е сутки (1-я группа)

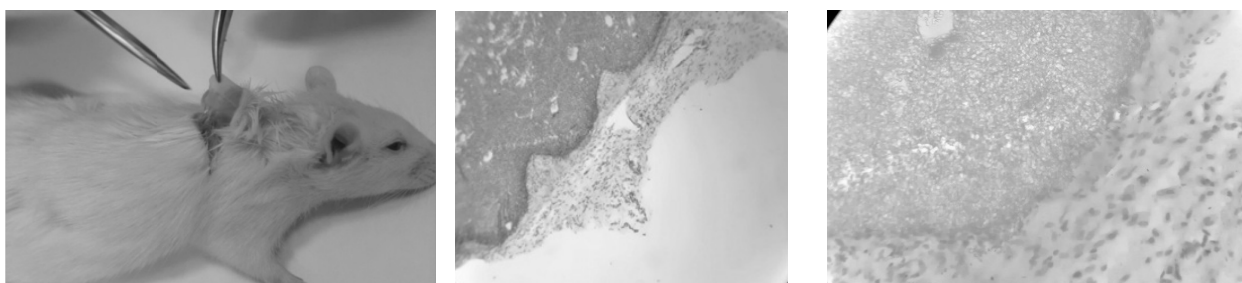


Рис. 6. Макро- и микроскопическая картина (увеличение 100x и 400x) на 30-е сутки (2-я группа)

фиброзной капсулой с небольшим количеством грануляционной ткани, со всех сторон и в центре фиброзная ткань прорастает и окружает синтетические волокна, образуя полости, по периферии синтетической ткани определяются немногочисленные многоядерные гигантские клетки типа инородных тел.

Отдельно отмечается участок синтетической ткани, также окруженный фиброзной капсулой с наличием грануляционной ткани, со всех сторон и в центре фиброзная ткань прорастает и окружает синтетические волокна, в данном срезе количество синтетических волокон уменьшено, они частично замещены тонкими коллагеновыми волокнами (рис. 3).

**2-я группа.** Макроскопически, при доступе в подкожно-жировую клетчатку, признаков воспаления не обнаружено. Имплант в плотной, гладкой соединительнотканной капсуле (рис. 4).

В гистологическом препарате обнаруживается фиброзно-жировая ткань без эпителиальной выстилки с участком синтетической ткани, окруженной плотной соединительно-тканной капсулой, граница синтетической ткани, прилежащая к фиброзно-жировой ткани, неровная, волнистая с инвагинациями клеточных элементов и коллагеновых волокон в синтетическую ткань. Противоположная грань капсулы свободно лежащая, ровная, без инвагинаций фиброзной ткани. В капсуле присутствуют единичные многоядерные

гигантские клетки типа инородных тел, лимфоциты (рис. 4).

*Визуальная оценка и гистологические характеристики (30-е сутки).*

**1-я группа.** При вскрытии признаков воспаления не обнаружено. Имплант с трудом визуализируется. Матрикс полностью пророс организованной соединительной тканью (рис. 5). Для гистологических исследований инородное тело выделено из мягких тканей с их фрагментом.

В гистологическом препарате участок фиброзно-жировой ткани без эпителиальной выстилки с наличием умеренного количества сосудов венозно-капиллярного русла, большого количества фибробластов. С края среза отмечается участок синтетической ткани без четких границ из-за разрастания соединительной ткани. В синтетическую ткань по периферии и в центр ткани внедряются плотная соединительная ткань, количество синтетических волокон уменьшено, они представлены полостями «игольчатого» и «трубчатого» вида с большим количеством многоядерных гигантских клеток типа инородных тел по периферии (рис. 5).

**2-я группа.** При аутопсии признаков воспаления не обнаружено. Имплант четко визуализируется, находится в тонкой, гладкой соединительно-тканной капсуле без прорастания (рис. 6).

## Обсуждение

Разработка и апробация, с дальнейшим применением в медицине медицинских материалов с заданными характеристиками, остаются живой ареной для научно-практических изысканий в различных медико-биологических направлениях: детская хирургия и хирургия новорожденных, заместительная и реконструктивная хирургия, ортопедия и пластическая хирургия, урология-андрология, стоматология, гинекология [1, 2, 5, 12, 15]. В представленном исследовании были изучены композиции на основе соединений фтора, имеющие высокие физико-механические, химические, биоинертные характеристики (отличающиеся от других классов полимеров), что делает их пригодными для изготовления медицинских имплантируемых изделий. Активное применение уже сегодня в сердечно-сосудистой хирургии (компоненты искусственных клапанов сердца и кровеносных сосудов), стоматологии (нерезорбируемые мембраны) и прочих медицинских направлениях фторопластов Ф-4 делает их перспективными также для еще не достигнутых медицинских горизонтов [22–24].

## Выводы

Разработанная методика имплантации для оценки биоинертности материала является оптимальной по причине ограничения доступа животного к живленному материалу и невозможности воздействия на операционную область. Визуальный наружный осмотр и изучение гистологических препаратов подтверждают отсутствие воспалительной реакции на импланты (фетр и экспериментальный материал).

Во всех группах экспериментальных животных определялись однотипные изменения гистологической картины тканевых структур, окружающих имплант – в месте внедрения импланта у животных всех групп наблюдения определялось разрастание соединительной ткани. При этом следует отметить разный характер взаимодействия импланта и окружающих тканей. По периферии нового материала, полученного методом электроспиннинга, идет формирование четко выраженной соединительнотканной капсулы с некоторым увеличением толщины к 30-м суткам. Фетр медицинский подвергается прорастанию по разнонаправленным волокнам клетками и межклеточным веществом соединительной ткани, разделение волокон становится все более выраженным с течением времени (к 30-м суткам).

Проведенное экспериментальное исследование показывает перспективность модификаций фторопласта Ф-4 в виде фетра медицинского и экспериментального материала из PTFE, полученного методом электроспиннинга. Оба материала биоинертны, не вызывают воспалительного процесса, но обладают различными свойствами, что может найти применение в определенных областях медицины.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Mironova S.S. Spaetresultate der Rekonstruktion des Bandapparates des Kniegelenkes mit Lawsan. *Zbl. Chir.* 1978; Bd. 103: 432–434.
2. Разин М.П., Минаев С.В., Аксельров М.А. и др. Диагностика и лечение врожденных диафрагмальных грыж

у детей: мультицентровое исследование // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14. № 2. С. 302–308. [Razin M.P., Minaev S.V., Aksel'rov M.A. et al. Diagnosis and treatment of congenital diaphragmatic hernias in children: a multicenter study. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza.* 2019; 14 (2): 302–308. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14073>.

3. Волова Т.Г., Севастьянов В.И., Шишацкая Е.И. Полиоксиканоаты – биоразрушаемые полимеры для медицины / Под ред. В.И. Шумакова. Красноярск: Группа компаний «Платина», 2006. 288 с. [Volova T.G., Sevast'yanov V.I., Shishackaya E.I. Polioksialkanoaty – biorazrushaemye polimery dlya meditsiny. Shumakov V.I., editor. Krasnoyarsk: Gruppy kompanii «Platina»; 2006. 288 p. (In Russ.)]

4. Григорюк А.А., Кравцов Ю.А. Морфологические исследования применения имплантатов с коротким сроком рассасывания для лечения вентральных грыж в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005. № 12. С. 698–700. [Grigoryuk A.A., Kravtsov Yu.A. Morphological studies of the use of implants with a short period of resorption for the treatment of ventral hernias in experiment. *Byulleten' eksperimentalnoi biologii i meditsiny.* 2005; 12: 698–700. (In Russ.)]

5. Дронов А.Ф. Имплантаты с направленными действиями для реконструктивной хирургии сосудов (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. <...> д-ра мед. наук. М., 1990. 482 с. [Dronov A.F. Implantaty s napravlennymi deistviyami dlya rekonstruktivnoi khirurgii сосудов (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie) [dissertation]. Moscow; 1990. 482 p. (In Russ.)]

6. Егиев В.Н. и др. Сравнительная оценка степени фиксации фибробластов на синтетических эндопротезах, используемых для пластики дефектов передней брюшной стенки // Герниология. 2006. № 2. С. 37–41. [Egiev V.N. et al. Comparative assessment of the degree of fibroblast fixation on synthetic endoprotheses used for plastic surgery of defects of the anterior abdominal wall. *Gerniologiya.* 2006. № 2. С. 37–41. (In Russ.)]

7. Демичев Н.П. Сухожильная гомопластика в реконструктивной хирургии». Ростов-на-Дону: изд-во Рост. ун-та, 1970. 102 с. [Demichev N.P. Sukhozhi'naya gomoplastika v rekonstruktivnoi khirurgii]. Rostov-na-Donu; 1970. 102 p. (In Russ.)]

8. Зотов В.А. Пластика брюшной стенки сетчатыми элементами из никелида титана. Биосовместимые материалы и имплантаты с памятью формы / Материалы международной конференции. Томск, 2001. С. 122–127. [Zotov V.A. Plastika bryushnoi stenki setchstyimi elementsmi iz nikelida titana. Biosovmestimye materialy i implantaty s pamyat'yu formy. (Conference proceedings). Materialy mezhdunarodnoi konferentsii. Tomsk; 2001. P. 122–127. (In Russ.)]

9. Иванов С.В., Иванов И.С., Должников А.А. и др. Морфология тканей при использовании протезов из полипропилена и политетрафолена // Анналы хирургии. 2009. № 3. С. 59–64. [Ivanov S.V., Ivanov I.S., Dolzhnikov A.A. et al. Tissue morphology when using prostheses made of polypropylene and polytetrapholen. *Annaly khirurgii.* 2009; 3: 59–64. (In Russ.)]

10. Краснополяский В.И., Попов А.А., Буянова С.Н. Синтетические материалы в хирургии тазового дна // Акушерство и гинекология. 2003. № 6. С. 36–38. [Krasnopol'sky V.I., Popov A.A., Buyanova S.N. Synthetic materials in pelvic floor surgery. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2003; 6: 36–38. (In Russ.)]

11. Ланина С.Я. Методологические и методические вопросы гигиены и токсикологии полимерных материала-

лов и изделий медицинского назначения. Научный обзор. М.: «Медицина», 1982. [Lanina S. Ya. Metodologicheskie i metodicheskie voprosy gigieny i toksikologii polimernykh materialov i izdelii medicinskogo naznacheniya. Nauchnyi obzor. Moscow: Meditsina; 1982. (In Russ.)]

12. Лоран О. Б., Пушкарь Д. Ю., Годунов Б. Н. Свободная синтетическая петля в оперативном лечении недержания мочи при напряжении у женщин / Пленум Правления Российского общества урологов. Материалы. М., 2001. С. 117–118. [Loran O. B., Pushkar' D. Yu., Godunov B. N. Svobodnaya sinteticheskaya petlya v operativnom lechenii nederzhaniya mochi pri napryazhenii u zhenshchin. Plenum Pravleniya Rossiiskogo obshchestva urologov. Materialy. Moscow, 2001. P. 117–118. (In Russ.)]

13. Poon C. I., Zimmern P. E., Wilson S. T. et al. Three-dimensional ultrasonography to assess long-term durability of periureteral collagen in women with stress urinary incontinence due to intrinsic sphincter deficiency. *J. Urol.* 2005; 1 (65): 60–4.

14. Viktrup L., Summers K. H., Dennett S. L. Clinical practice guidelines for the initial management of urinary incontinence in women: a European-focused review. *BJU Int.* 2004 Jul; 94 Suppl 1:14–22. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04810.x. PMID: 15139859.

15. Гладков Д. Н., Мартюшов Г. Г., Пичхидзе С. Я. Применение фторопластового фетра в герниопластике // Молодой ученый. 2015. № 24 (1). С. 60–62. [Gladkov D. N., Martyushov G. G., Pichkhidze S. Ya. The use of fluoroplastic felt in hernioplasty. *Molodoi uchenyi.* 2015; 24 (1): 60–62. (In Russ.)] Доступно по URL: [moluch.ru/archive/104/24059/](http://moluch.ru/archive/104/24059/) Ссылка активна на 15.12.2023.

16. Kolesnik I. M., Bolbasov E. N., Buznik V. M., Tverdokhlebov S. I. Nonwoven PTFE Membranes Fabricated by Electrospinning Method: Preparation and Characterization. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. Bristol: IOP Publishing, 2020. Vol. 731: Advanced Materials for Engineering and Medicine (AMEM-2019): International science and technology conference for youth, 30 September – 5 October 2019, Tomsk, Russian Federation [proceedings]. – [012021, 6 p.]. <http://earchive.tpu.ru/handle/11683/58048>.

17. Бонцевич Д. Н., Голубев О. А. Применение улучшенного шовного материала в эксперименте // Проблемы здоровья и экологии. 2004. № 2. [Bontsevich D. N., Golubev O. A. Application of improved suture material in an experiment. *Problemy zdorov'ya i ekologii.* 2004; 2. (In Russ.)] Доступно по URL: [cyberleninka.ru/article/n/primenenie-uluchshennogo-shovnogo-materiala-v-eksperimente](http://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-uluchshennogo-shovnogo-materiala-v-eksperimente) Ссылка активна на 15.12.2023.

18. Eumann R. et al. Microstructural Alterations of Silicone Catheters in an Animal Experiment: Histopathology

and SEM Findings. In: Aygok, G., ReKate, H. (eds) Hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica Supplementum*, vol 113. Springer, Vienna. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0923-6\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0923-6_18)

19. Козвонин В. А., Дунаева Е. Б., Куikliна С. А. и др. Разработка и оценка в эксперименте эффективности раневого покрытия аэрозольного типа, включающего перфтордекалин, коллаген и гиалуроновую кислоту // Вятский медицинский вестник. 2023. № 3 (79). С. 45–50. [Kozvonin V. A., Dunaeva E. B., Kuklina S. A. et al. Development and experimental evaluation of the effectiveness of an aerosol-type wound coating including perfluorodecalin, collagen and hyaluronic acid. *Vyatskii medicinskii vestnik.* 2023; 3–79: 45–50 (In Russ.)]

20. Козвонин В. А., Анисимов А. Н., Дунаева Е. Б., Сазанов А. В. Возможность применения соединений перфторуглеродов, гиалуроновой кислоты и коллоидного серебра в новых типах раневых покрытий. Экспериментальное исследование // Вятский медицинский вестник. 2022. № 2 (74). С. 67–74. [Kozvonin V. A., Anisimov A. N., Dunaeva E. B., Sazanov A. V. The possibility of using compounds of perfluorocarbons, hyaluronic acid and colloidal silver in new types of wound coatings. Experimental study. *Vyatskii medicinskii vestnik.* 2022; 2–74: 67–74 DOI: 10.24412/2220-7880-0-2022-2-67-74 (In Russ.)]

21. Волкова О. В., Елецкий Ю. К. Основы гистологии с гистологической техникой. М.: «Медицина», 1971. 272 с. [Volkova O. V., Eletskiy Yu. K. Osnovy gistologii s gistologicheskoi tekhnikoi. Moscow: Meditsina; 1971. 272 p. (In Russ.)]

22. Аверин В. И., Аксельров М. А., Дегтярев Ю. Г. и др. Кишечные стомы у детей. Москва: «ГЭОТАР Медиа», 2020. 112 с. [Averin V. I., Aksel'rov M. A., Degtyarev Yu. G. et al. Intestinal stomas in children. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 112 p. DOI: 10.33029/9704-5794-8-2020-DSP-1-112 (In Russ.)]

23. Дегтярев Ю. Г., Аверин В. И., Никифоров А. Н. и др. Врожденные аноректальные аномалии: клиника, диагностика, лечение. Москва: «Литтера», 2023. 204 с. [Degtyarev Yu. G., Averin V. I., Nikiforov A. N. et al. Congenital anorectal anomalies: clinical picture, diagnosis, treatment. Moscow: «Littera»; 2023. 204 p. DOI: 10.33029/4235-0386-4-REG-2023-1-204 (In Russ.)]

24. Разин М. П., Скобелев В. А., Железнов Л. М., Смоленцев М. М., Смирнов А. В. Хирургия новорожденных. Учебное пособие. Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2020. 328 с. [Razin M. P., Skobelev V. A., Zheleznov L. M., Smolentsev M. M., Smirnov A. V. *Khirurgiya novorozhdennykh.* Textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 328 p. DOI: 10.33029/5387-2-SH-2020-1-328 (In Russ.)]

УДК 616.52-02-07:616-008.815

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-51-56

## ИЗМЕНЕНИЯ КОАГУЛЯЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ВЫЯВЛЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БУЛЛЕЗНЫХ ДЕРМАТОЗОВ

Дрождина М. Б., Кошкин С. В.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: [drozhdina@yandex.ru](mailto:drozhdina@yandex.ru)

**Пузырные дерматозы – гетерогенная группа тяжелых дерматологических заболеваний с полиорганным поражением, в основе которых лежат сложные, не до конца изученные и неоднозначные механизмы. Цель исследования: установить закономерности реализации отдельных звеньев иммунопатогенеза пузырных дерматозов на примере вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида**

и доброкачественной семейной пузырчатки, с использованием определения показателей коагуляции; научно обосновать полученные результаты. У 100 исследуемых пациентов с верифицированными диагнозами пузырных дерматозов (вульгарная пузырчатка, доброкачественная семейная пузырчатка, буллезный пемфигоид) в стадию обострения и ремиссии в соответствии с МКБ-10 оценили показатели коагулограммы (протромбин, фибриноген, D-димер). Полученные результаты сравнивали с результатами анализов контрольной группы, состоящей из 101 здорового добровольца, сопоставимыми по возрасту и полу (71 женщина и 30 мужчин в возрасте 26–86 лет), проживающих в Центральной России. Давность заболевания – 1–27 лет. Мужчины – 33 (32,67%), женщины – 68 (67,33%). I группа – общая (n = 101), II группа – пациенты с вульгарной пузырчаткой (n=49), III группа – пациенты с доброкачественной семейной пузырчаткой (n=24), IV группа – пациенты с буллезным пемфигоидом (n=28). Степень тяжести процесса оценивали с применением международных индексов PDAI и BPDAI. Уровень протромбина, фибриногена, D-димера определяли автоматическим клоттинговым методом NCCLS, автоматическим иммунотурбидиметрическим методом и по Клаусу на автоматическом анализаторе гемостаза «STA-R Max» и «STA-Compact Max». Для оценки достоверности полученных результатов использовали парный критерий Стьюдента. В тех случаях, когда выборка демонстрировала большой разброс величин, использовали более чувствительный парный критерий Манна–Уитни. Выявлена достоверная корреляция между повышенным уровнем D-димера и заболеваемостью пузырными дерматозами (ВП, ДСП, БП) при обострении патологического процесса. Важное диагностическое значение имеют повышенные уровни фибриногена и D-димера у пациентов с буллезным пемфигоидом.

Ключевые слова: вульгарная пузырчатка, доброкачественная семейная пузырчатка, буллезный пемфигоид, протромбин, фибриноген, D-димер.

## CHANGES IN COAGULATION POTENTIAL AND PROSPECTS FOR THEIR IDENTIFICATION IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BULLOUS DERMATOSES

*Drozhdina M. B., Koshkin S. V.*

Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: drozhdina@yandex.ru

Bullous dermatoses are a heterogeneous group of severe dermatological diseases with multiple organ damage, which are based on complex, not fully understood and ambiguous mechanisms. The purpose of the study: to establish the regularities of the implementation of individual links in the immunopathogenesis of bullous dermatoses on the example of pemphigus vulgaris, bullous pemphigoid and benign familial pemphigus using the determination of coagulation indices; to scientifically substantiate the results obtained. Coagulation parameters (prothrombin, fibrinogen, D-dimer) were evaluated in 100 studied patients with verified diagnoses of bullous dermatoses (pemphigus vulgaris, benign familial pemphigus, bullous pemphigoid) at the stage of exacerbation and remission, in accordance with ICD-10. The results obtained were compared with the results of analyses of a control group consisting of 101 healthy volunteers, comparable in age and gender (71 women and 30 men aged 26–86 years) living in Central Russia. The duration of the disease is 1–27 years. Men – 33 (32.67%), women – 68 (67.33%). Group I – general (n = 101), group II – patients with vulgar pemphigus (n=49), group III – patients with benign familial pemphigus (n=24), group IV – patients with bullous pemphigoid (n=28). The severity of the process was assessed using the international PDAI and BPDAI indices. The level of prothrombin, fibrinogen, and D-dimer was determined by the NCCLS automatic clotting method, the automatic immunoturbidimetric method, and by Klaus on the automatic hemostasis analyzer "STA-R Max"; and "STA-Compact Max". The results were compared with a control group consisting of 101 healthy volunteers, comparable in age and gender. To assess the reliability of the results obtained, the Student's paired criterion was used. In cases where the sample showed a large variation in values, the more sensitive Mann-Whitney paired criterion was used. A significant correlation was revealed between an increased level of D-dimer and the incidence of vesicular dermatoses (PV, BFP, BP) with an exacerbation of the pathological process. Elevated levels of fibrinogen and D-dimer in patients with bullous pemphigoid are of important diagnostic criterions.

Keywords: pemphigus vulgaris, benign familial pemphigus, bullous pemphigoid, prothrombin, fibrinogen, D-dimer.

### Введение

В настоящее время начали появляться сообщения о том, что иммунная система, воспаление и система коагуляции могут одновременно активироваться при аутоиммунных и иммуноопосредованных дерматологических заболеваниях. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 и ФНО- $\alpha$ , индуцируют экспрессию тканевого фактора свертывания, вызывая экспрессию различных провоспалительных цитокинов, запускающих воспаление. Кроме того,

они параллельно подавляют естественные антикоагулянты (антитромбин, протеин С) [1–3].

Цель исследования: установить закономерности реализации отдельных звеньев патогенеза аутоиммунных и неаутоиммунных пузырных дерматозов на примере вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида и доброкачественной семейной пузырчатки с использованием определения уровней показателей коагуляции (протромбин, фибриноген, D-димер).

### Материал и методы

В проспективное, открытое, простое, сравнительное, научное исследование было включено 100 больных с нижеперечисленными пузырьными дерматозами. Исследование проводилось с 2020 по 2023 гг., одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России.

Критерии включения в исследование: пациенты обоих полов в возрасте от 35 до 90 лет с верифицированными диагнозами пузырьных дерматозов (вульгарная пузырчатка (ВП), доброкачественная семейная пузырчатка (ДСП), буллезный пемфигоид (БП)) в стадии обострения и ремиссии, в соответствии с МКБ-10.

Диагнозы, выставленные пациентам, распределились следующим образом: с вульгарной пузырчаткой – 49 человек, с буллезным пемфигоидом – 28 и доброкачественной семейной пузырчаткой – 24. Медиана возраста пациентов с пузырьными дерматозами составила 63 года. Давность заболевания – от 1 до 27 лет. Мужчины – 33 (32,67%), женщины – 68 (67,33%).

Все пациенты были подробно проинформированы о целях и задачах исследования, каждый подписал информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты, не соответствовавшие критериям включения: недееспособные, страдающие психическими расстройствами, с наличием тяжелой сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, имеющие инфекционные заболевания (сифилис, ВИЧ, гепатит В и С, туберкулез), пациенты, страдающие алкоголизмом, наркоманией; беременные и кормящие женщины, а также пациенты, не изъявившие желание участвовать в исследовании по каким-либо причинам.

Статистический анализ и расчет выполнен на персональном компьютере с использованием специального пакета прикладных программ для Microsoft Excel, версия 11.0 для Windows 7, программы «Statistica» версия 10, применяя методы общей статистики (M – средняя арифметическая величина, mх – средняя ошибка средней, процентное распределение), сравнения двух величин по t-тесту Стьюдента. Нормальность данных оценивали по критерию Колмогорова – Смирнова.

### Результаты и их обсуждение

В зависимости от тяжести заболевания 49 пациентов с ВП были разделены на 4 группы: легкая (n=8; 16,3%); умеренная (n=7; 14,3%); тяжелая степень (n=6; 12,2%), ремиссия (n=28; 57,2%). Степень тяжести патологического процесса оценивали с применением международного индекса оценки тяжести пузырчатки PDAI. Баллы PDAI варьировали от 6 до 10 – для легкого, от 9 до 24 – для умеренного и от 25 до 39 – для тяжелого течения заболевания. Среднее значение PDAI у всех пациентов с ВП в период обострения составило  $17,38 \pm 10,36$  (ДИ 12,66–22,10, ДВ 95%). Средний балл PGA – 2 (умеренное заболевание).

Аналогично на 4 группы были разделены и пациенты с ДСП в зависимости от степени тяжести патологического процесса: легкая (n=2; 8,3%); умеренная (n=9; 37,5%); тяжелая степень (n=9; 37,5%); ремиссия (n=4; 16,7%). Баллы PDAI варьировали от 1 до 8 для легкого, от 12 до 23 для умеренного и от 27 до 45 – для тяжелого течения заболевания. Среднее значение PDAI у всех пациентов с ДСП составило  $23,05 \pm 10,61$  (ДИ 18,08–28,02; ДВ 95%).

С учетом степени тяжести заболевания 28 пациентов с БП были разделены на 4 группы: тяжелая степень (n=8; 28,7%), умеренная (n=6; 21,4%), легкая (n=9; 32%), ремиссия (n=5; 17,9%). Для оценки степени тяжести патологического процесса использовали международный индекс оценки BPDAI. Баллы BPDAI варьировали от 6 до 19 для легкого, от 22 до 29 – для умеренного и от 34 до 69 – для тяжелого течения БП. Среднее значение BPDAI у всех пациентов при включении в исследование составляло  $33,61 \pm 22,42$  (ДИ 23,91–43,30; ДВ 95%), а средний балл PGA – 2 (умеренное заболевание). Были использованы следующие значения для определения легкой степени тяжести ( $\leq 19$ ), умеренной ( $\geq 20$  и  $\leq 56$ ) и тяжелой ( $\geq 57$ ).

У вышеперечисленных пациентов оценили показатели коагулограммы (протромбин, фибриноген, D-димер). Полученные результаты сравнивали с результатами анализов контрольной группы, состоящей из 101 здорового добровольца, сопоставимых по возрасту и полу (71 женщина и 30 мужчин в возрасте 26–86 лет), проживающих в Центральной России.

Полученные результаты выглядели следующим образом (табл. 1).

Таблица 1

Значения уровней протромбина, фибриногена, D-димера у пациентов в общей группе пузырьных дерматозов

	N	Среднее	Среднекв. отклонение	Средняя ошибка среднего	95% доверительный интервал для среднего значения		Минимум	Максимум	
					Нижняя граница	Верхняя граница			
Протромбин	Опытная	100	107,59	18,62	1,86	103,90	111,29	40	155
	Контрольная	101	112,84	22,55	2,24	108,39	117,30	57,9	207,5
Фибриноген, мг/дл	Опытная	100	359,90	98,76	9,87	340,30	379,49	170	610
	Контрольная	101	461,38	880,84	87,64	287,49	635,27	180	8530
D-димер, мг/л	Опытная	100	0,85	1,14	0,11	0,62	1,07	0,13	8,71
	Контрольная	101	0,69	1,16	0,12	0,46	0,92	0,11	7,12

Среднее значение протромбина в общей группе пациентов с пузырьными дерматозами составило  $107,59 \pm 1,86\%$  (референсные значения 70–130). Не было выявлено корреляции данного показателя

и со степенью тяжести патологического процесса: при тяжелом обострении среднее значение протромбина было равно  $106,10 \pm 5,40\%$  (N=23; ДИ 94,91–117,30; ДВ 95%; Me=105,00); при умереннотяжелом обостре-

нии  $104,00 \pm 3,50\%$  ( $N=21$ ; ДИ  $96,70-111,30$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=100,60$ ); при легком обострении  $113,53 \pm 3,90\%$  ( $N=19$ ; ДИ  $105,33-121,73$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=113,00$ ); при ремиссии  $107,51 \pm 2,49\%$  ( $N=37$ ; ДИ  $102,47-112,55$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=100,00$ ). Критерии сравнения Стьюдента и Манна–Уитни не выявили корреляции со значениями протромбина ни при обострении пузырных дерматозов, ни при ремиссии в сравнении с группой контроля ( $p=0,139$  и  $p=0,185$  соответственно).

Средний уровень фибриногена также не продемонстрировал корреляции с патологическим процессом при пузырных дерматозах (рис. 2). Так, в общей группе средний показатель фибриногена составил  $359,90 \pm 9,88\%$  (референсные значения  $190-430$  мг/дл). При тяжелом обострении среднее значение фибриногена было равно  $385,91 \pm 15,89$  ( $N=23$ ; ДИ  $352,96-418,86$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=375,00$ ); при умереннотяжелом обострении  $367,43 \pm 26,58$  ( $N=21$ ; ДИ  $311,98-422,880$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=360,00$ ); при легком обострении  $371,16 \pm 26,85$  ( $N=19$ ; ДИ  $314,76-427,559$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=390,00$ ); при ремиссии  $333,68 \pm 13,70$  ( $N=37$ ; ДИ  $305,89-361,46$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=330,00$ ). Критерии Стьюдента и Манна–Уитни не выявили достоверной корреляции как в общей группе пациентов с пузырными дерматозами ( $p=0,25$ ), так и по данному показателю у пациентов в период обострения ( $p=0,442$ ) и в период ремиссии ( $p=0,381$ ).

В общей группе пациентов с пузырными дерматозами среднее значение D-димера составило  $0,85 \pm 0,11$  (референсные значения  $0,05-0,5$  мкг/мл). При тяжелом обострении среднее значение D-димера было равно  $1,33 \pm 0,38$  ( $N=23$ ; ДИ  $0,54-2,13$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=0,43$ ); при умереннотяжелом обострении  $0,73 \pm 0,16$  ( $N=21$ ; ДИ  $0,54-2,13$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=0,45$ ); при легком обострении  $0,68 \pm 0,13$  ( $N=19$ ; ДИ  $0,39-0,96$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=0,49$ ); при ремиссии  $0,70 \pm 0,15$  ( $N=37$ ; ДИ  $0,40-1,01$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=0,35$ ). Критерий Манна–Уитни выявил достоверную корреляцию в общей группе пациентов с пузырными дерматозами по сравнению с контрольной группой по D-димеру ( $p=0,008$ ). В период обострения по критерию Манна–Уитни D-димер также достоверно отличается у больных с пузырными дерматозами по сравнению с группой контроля ( $p=0,002$ ). В период ремиссии такую корреляцию получить не удалось.

По нозологиям полученные данные распределились следующим образом. В группе пациентов с вульгарной пузырчаткой среднее значение протромбина у всех пациентов составило  $108,08 \pm 2,35\%$  ( $N=49$ ; ДИ  $103,36-112,80$ ; ДВ  $95\%$ ); с тяжелым обострением  $111,50 \pm 5,78\%$  ( $N=6$ ; ДИ  $96,63-126,37$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=108,00$ ); с умереннотяжелым обострением  $94,56 \pm 5,45\%$  ( $N=7$ ; ДИ  $81,23-107,88$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=94,10$ ); с легким обострением –  $119,74 \pm 5,45\%$  ( $N=8$ ; ДИ  $106,86-132,62$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=119,10$ ); с ремиссией  $107,40 \pm 2,95\%$  ( $N=28$ ; ДИ  $101,34-113,46$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=13,78$ ). Достоверную корреляцию выявить не удалось ( $p>0,05$ ).

В группе пациентов с ДСП среднее значение протромбина составило  $104,78 \pm 4,49\%$  ( $N=24$ ; ДИ  $95,48-104,71$ ; ДВ  $95\%$ ). В группе с тяжелым обострением ДСП среднее значение протромбина составило  $103,64 \pm 10,69\%$  ( $N=9$ ; ДИ  $78,99-128,30$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=107$ ); с умереннотяжелым –  $107,74 \pm 5,52\%$  ( $N=9$ ; ДИ  $95,00-120,48$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=102,00$ ); с легким обострением  $90,50 \pm 0,50\%$  ( $N=2$ ; ДИ  $90,00-91,00$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=90,50$ ); у пациентов с ремиссией  $107,82 \pm 3,99\%$  ( $N=4$ ; ДИ  $95,12-120,53$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=107,70$ ). Достоверную корреляцию выявить не удалось ( $p>0,05$ ).

У пациентов с БП наблюдались следующие показатели среднего значения протромбина. В общей группе пациентов с БП уровень протромбина составил  $109,21 \pm 3,76\%$  ( $N=27$ ); с тяжелым обострением –  $104,82 \pm 9,70\%$  ( $N=8$ ; ДИ  $81,88-127,77$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=97$ ); с умереннотяжелым обострением  $110,50 \pm 6,08\%$  ( $N=5$ ; ДИ  $93,61-127,39$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=110$ ); с легким обострением –  $113,13 \pm 5,50\%$  ( $N=9$ ; ДИ  $100,46-125,81$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=113$ ); с ремиссией  $107,86 \pm 8,51\%$  ( $N=5$ ; ДИ  $84,23-131,49$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=98$ ). Достоверную корреляцию выявить не удалось ( $p>0,05$ ).

Данные по уровням протромбина в зависимости от нозологической принадлежности представлены на рис. 1.

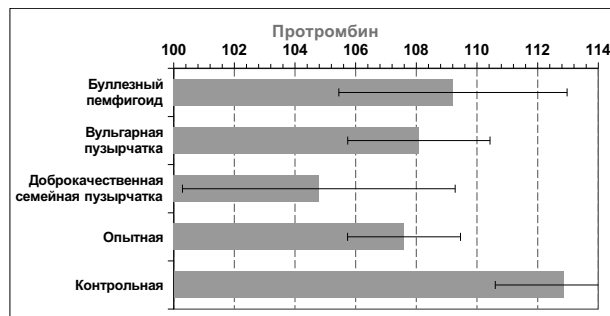


Рис. 1. Значение уровней протромбина у пациентов с пузырными дерматозами

Среднее значение фибриногена в группе пациентов с вульгарной пузырчаткой составило  $330,59 \pm 13,25$  г/л (референсные значения  $190-430$ ). При тяжелом обострении среднее значение фибриногена у пациентов с ВП было равно  $328 \pm 33,83$  г/л ( $N=6$ ; ДИ  $241,02-414,97$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=335$ ); при умереннотяжелом обострении  $328,43 \pm 46,21$  г/л ( $N=7$ ; ДИ  $215,34-441,51$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=290$ ); при легком обострении  $331,59 \pm 42,88$  г/л ( $N=8$ ; ДИ  $230,09-432,91$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=302,50$ ); при ремиссии  $331,43 \pm 15,69$  г/л ( $N=28$ ; ДИ  $299,23-363,62$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=333$ ). Достоверную корреляцию между повышенным уровнем фибриногена и ВП выявить не удалось ( $p>0,05$ ).

Среднее значение фибриногена группе пациентов с ДСП составило  $371,70 \pm 21,16$  г/л. При тяжелом обострении среднее значение фибриногена у пациентов с ДСП было равно  $415,78 \pm 21,26$  г/л ( $N=9$ ; ДИ  $366,75-464,80$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=393$ ); при умереннотяжелом обострении  $358,67 \pm 45,83$  г/л ( $N=9$ ; ДИ  $95,01-120,48$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=102$ ); при легком обострении  $361,50 \pm 102,50$  г/л ( $N=2$ ; ДИ  $-940,89-1663,89$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=361,50$ ); при ремиссии  $307,00 \pm 22,89$  г/л ( $N=4$ ; ДИ  $234,16-379,84$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=304$ ). Достоверную корреляцию между повышенным уровнем фибриногена и ДСП выявить не удалось ( $p>0,05$ ).

У пациентов с БП наблюдались следующие показатели среднего значения фибриногена. В общей группе пациентов с БП средний уровень фибриногена был равен  $402,59 \pm 17,32$  г/л ( $N=27$ ). С тяжелым обострением БП уровень фибриногена составил  $395,75 \pm 23,88$  г/л ( $N=8$ ; ДИ  $339,28-452,22$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=400,50$ ); при умереннотяжелом обострении  $437,80$  г/л ( $N=5$ ; ДИ  $350,61-524,99$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=410$ ); при легком обострении  $408,56 \pm 36,73$  г/л ( $N=9$ ; ДИ  $323,86-493,25$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=409$ ); при ремиссии  $367,60 \pm 49,40$  г/л ( $N=5$ ; ДИ  $230,43-504,76$ ; ДВ  $95\%$ ;  $Me=373$ ). По критерию Манна–Уитни была выявлена достоверная корреляция ( $p=0,005$ ).



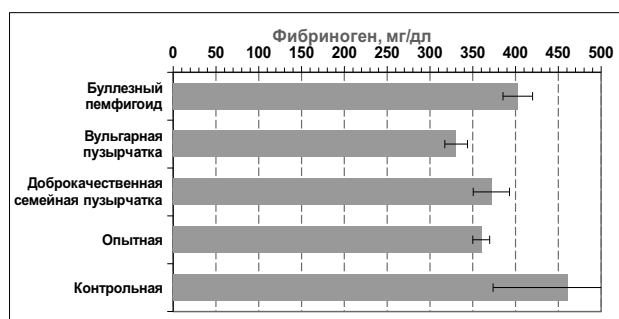


Рис. 2. Значение уровней фибриногена у пациентов с пузырьными дерматозами

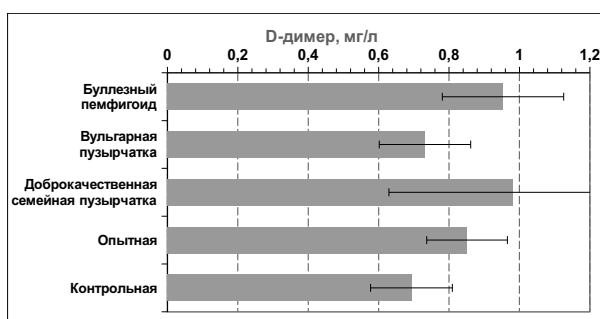


Рис. 3. Значение уровней D-димера у пациентов с пузырьными дерматозами

Данные по уровням фибриногена в зависимости от нозологической принадлежности представлены на рис. 2.

В группе пациентов с ВП среднее значение D-димера у всех пациентов составило  $0,73 \pm 0,13$  мкг FEU/мл (N=49; ДИ 0,47–0,99; ДВ 95%); с тяжелым обострением составило  $0,31 \pm 0,04$  мкг FEU/мл (N=6; ДИ 0,20–0,41; ДВ 95%; Me=0,27); с умереннотяжелым обострением  $0,77 \pm 0,37$  мкг FEU/мл (N=7; ДИ 0,13–1,67; ДВ 95%; Me=0,41); с легким обострением –  $0,88 \pm 0,30$  мкг FEU/мл (N=8; ДИ 0,17–1,60; ДВ 95%; Me=0,48); с ремиссией  $0,77 \pm 0,19$  мкг FEU/мл (N=28; ДИ 0,38–1,16; ДВ 95%; Me=0,37). Достоверную корреляцию между повышенным уровнем D-димера и ВП выявить не удалось ( $p > 0,05$ ).

В общей группе пациентов с ДСП показатель D-димера в среднем составил  $0,98 \pm 0,35$  мкг FEU/мл (N=24; ДИ 0,25–1,71; ДВ 95%), с тяжелым обострением ДСП  $1,80 \pm 0,89$  мкг FEU/мл (N=9; ДИ 0,26–3,86; ДВ 95%; Me=0,83); с умеренно-тяжелым –  $0,50 \pm 0,09$  мкг FEU/мл (N=9; ДИ 0,29–0,71; ДВ 95%; Me=0,43); с легким обострением  $0,72 \pm 0,10$  мкг FEU/мл (N=2; ДИ 0,61–2,06; ДВ 95%; Me=0,72); у пациентов с ремиссией  $0,34 \pm 0,08$  мкг FEU/мл (N=4; ДИ 0,09–0,59; ДВ 95%; Me=0,35). Достоверную корреляцию между повышенным уровнем D-димера и ДСП выявить не удалось ( $p > 0,05$ ).

У пациентов с БП наблюдались следующие показатели среднего значения D-димера. В общей группе пациентов с БП уровень D-димера составил  $0,95 \pm 0,17$  мкг FEU/мл (N=27); с тяжелым обострением –  $1,58 \pm 0,38$  мкг FEU/мл (N=8; ДИ 0,67–2,49;

ДВ 95%; Me=1,17); с умереннотяжелым обострением  $1,11 \pm 0,45$  мкг FEU/мл (N=5; ДИ 0,14–2,35; ДВ 95%; Me=0,81); с легким обострением –  $0,48 \pm 0,07$  мкг FEU/мл (N=9; ДИ 0,32–0,64; ДВ 95%; Me=0,42); с ремиссией  $0,64 \pm 0,35$  мкг FEU/мл (N=5; ДИ 0,33–1,62; ДВ 95%; Me=0,34). Критерий Манна–Уитни выявил достоверную корреляцию между повышенным уровнем D-димера и БП ( $p=0,009$ ).

Сравнительные критерии Стьюдента и Манна–Уитни в группе пациентов с вульгарной пузырчаткой не выявил достоверной корреляции значений ни одного показателя коагуляции (протромбин, фибриноген, D-димер) с ВП по сравнению с контрольной группой ( $p=0,190$ ;  $p=0,302$ ;  $p=0,839$  соответственно).

В группе пациентов с ДСП сравнение с использованием парных критериев Стьюдента и Манна–Уитни также не определило достоверных корреляций ни по одному из показателей коагуляции (при сравнении значений протромбина  $p=0,116$ ; фибриногена  $p=0,620$ ; D-димера  $p=0,328$ ).

В группе пациентов с БП достоверные корреляции были установлены между повышенным уровнем фибриногена и D-димера (при сравнении значений протромбина  $p=0,446$ ; фибриногена  $p=0,005$ ; D-димера  $p=0,009$ ).

Данные по уровням D-димера в зависимости от нозологической принадлежности представлены на рис. 3.

Общая картина значений показателей коагуляции применительно к пузырьным дерматозам в зависимости от нозологии представлена в таблице 2.

Таблица 2

**Значения уровней показателей коагуляции у пациентов с пузырьными дерматозами по нозологиям**

		N	Среднее	Среднее квадратическое отклонение	Средняя ошибка среднего	Доверительный интервал 95% нижняя граница	Доверительный интервал 95% верхняя граница	Минимум	Максимум
Протромбин, %	БП	27	109,21	19,55	3,76	101,47	116,94	60,0	142,0
	ВП	49	108,08	16,42	2,34	103,36	112,80	71,4	152,0
	ДСП	24	104,78	22,01	4,49	95,48	114,08	40,0	155,0
	Опытная	100	107,59	18,62	1,86	103,90	111,29	40	155
	Контрольная	101	112,85	22,55	2,24	108,39	117,30	57,9	207,5
Фибриноген, мг/дл	БП	27	402,59	90,00	17,32	366,99	438,20	222,0	541,0
	ВП	49	330,59	92,79	13,25	303,94	357,24	170,0	571,0
	ДСП	24	371,71	103,64	21,15	327,94	415,47	200,0	610,0
	Опытная	100	359,90	98,76	9,88	340,30	379,50	170	610
	Контрольная	101	461,39	880,85	87,65	287,49	635,28	180	8530

		N	Среднее	Среднее квадратическое отклонение	Средняя ошибка среднего	Доверительный интервал 95% нижняя граница	Доверительный интервал 95% верхняя граница	Минимум	Максимум
D-димер, мг/л	БП	27	0,95	0,89	0,17	0,60	1,31	0,19	2,94
	ВП	49	0,73	0,91	0,13	0,47	0,99	0,14	4,56
	ДСП	24	0,98	1,72	0,35	0,25	1,71	0,13	8,71
	Опытная	100	0,85	1,15	0,11	0,62	1,08	0,13	8,71
	Контрольная	101	0,6931	1,1673	0,12	0,4626	0,9235	0,11	7,12

Анализируя полученные данные, можно выдвинуть предположение о том, что иммунная система, воспаление и система коагуляции могут одновременно активироваться при аутоиммунных и иммуноопосредованных дерматологических заболеваниях, таких как ВП, БП и ДСП. По всей вероятности, провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 и ФНО- $\alpha$ , индуцируют экспрессию тканевого фактора свертывания, вызывая экспрессию различных провоспалительных цитокинов, запускающих воспаление. Кроме того, они параллельно подавляют естественные антикоагулянты (антитромбин, протейн С). С другой стороны, медиаторы коагуляции (FVIIa, FXa и FIIa), в свою очередь, действуют на рецепторы, активируемые протеазой (PAR), вызывая экспрессию провоспалительных цитокинов. Перекрестная связь между иммунной системой, воспалением и коагуляцией усиливает и поддерживает активацию всех трех путей. В последнее время появились сообщения о наличии данной взаимосвязи с такими дерматозами, как хроническая спонтанная крапивница, ангионевротический отек и БП [3–8].

### Заключение

Полученные данные дают представление о том, что из показателей коагуляции у исследованных пациентов с пузырьными дерматозами наиболее чувствительным оказался D-димер, который продемонстрировал достоверную связь с патологическими процессами, происходящими при данной группе заболеваний в целом и во время обострения в частности, на примере ВП, ДСП и БП. Также важное диагностическое значение имеют повышенные уровни фибриногена и D-димера у пациентов с БП. По результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что пациенты с ВП, ДСП и БП находятся в группе риска по повышению ряда показателей коагуляции, особенно в период обострения. Целесообразно определять уровень D-димера, а у пациентов с БП дополнительно фибриноген в период обострения. В случае выявления повышенных значений рассматривать вопрос о назначении сопутствующей терапии антикоагулянтами непрямого действия.

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

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Литература/References

1. Kern A., Barabás E., Balog A. et al. Characterization of the thrombin generation profile in systemic lupus erythematosus. *Physiol. Int.* 2017; 104: 35–41. <https://doi.org/10.1556/2066.104.2017.1.5>
2. Łukasik Z.M., Makowski M., Makowska J.S. From blood coagulation to innate and adaptive immunity: the role of platelets in the physiology and pathology of autoimmune disorders. *Rheumatol. Int.* 2018; 38: 959–74. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4001-9>
3. Massimo Cugno, Alessandro Borghi, Simone Garcovich and Angelo Valerio Marzano. Coagulation and Skin Autoimmunity. *Front. Immunol.* 2019; Jun 20; 10: 1407. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01407>
4. Дрожжина М.Б., Кошкин С.В., Иутинская А.О. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении буллезного пемфигоида Лёвера // Клиническая дерматология и венерология. 2018. Т. 17. № 5. С. 53–58. [Drozhhdina M.B., Koshkin S.V., Iutinskaya A.O. Modern concept of the etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment of Lever-type bullous pemphigoid. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2018; 17 (5): 53–58. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/klinderma.20181705153>
5. Дрожжина М.Б., Кошкин С.В. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли. Обзор литературы // Вестник дерматологии и венерологии. 2018. Т. 94. № 4. С. 7–14. [Drozhhdina M.B., Koshkin S.V. View of the clinic, diagnosis and treatment of familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). Literature review. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2018; 94 (4): 7–14. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-4-7-14>
6. Cugno M., Marzano A.V., Bucciarelli P., Balice Y., Cianchini G., Quaglino P. et al. Increased risk of venous thromboembolism in patients with bullous pemphigoid. The INVENTEP (Incidence of Venous Thromboembolism in bullous Pemphigoid) study. *Thromb Haemost.* (2016) 115: 193–9. <https://doi.org/10.1160/TH15-04-0309>
7. Дрожжина М.Б., Кошкин С.В. Буллезный пемфигоид. Клиника, диагностика и лечение // Вестник дерматологии и венерологии. 2017. № 6. С. 47–52. [Drozhhdina M.B., Koshkin S.V. Bullous pemphigoid. Clinic, Diagnosis and Treatment. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2017 (6): 47–52. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2017-93-6-47-52>
8. Kridin K., Ludwig R.J. The growing incidence of bullous pemphigoid: overview and potential explanations. *Front. Med.* (2018) 5: 220. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00220>

## ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Щур Н. С., Патурова И. Г.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: k-shchur@mail.ru

**Цель:** изучение особенностей вегетативной регуляции у беременных женщин с избыточной массой тела и ожирением. Проведено исследование вариабельности сердечного ритма (ВСР) беременных женщин с избыточной массой тела и ожирением 1–2 ст. (n=90) в I–III триместрах по временным и спектральным показателям. Измеряли систолическое и диастолическое давление, а также частоту сердечных сокращений (ЧСС) с помощью автоматического тонометра. Было проведено антропометрическое исследование, включающее измерение массы тела, роста, определение индекса массы тела (ИМТ). Выделены 3 группы (n=30) на основании ИМТ. Полученные данные обрабатывались с применением методов математической статистики при помощи программного обеспечения «Statistica Advanced 12 for Windows RU». В ходе исследования выявлено, что внутригрупповые различия по триместрам несущественны. Стало известно, что межгрупповые триместровые различия достоверны между группой беременных женщин с предожирением и с ожирением I ст. (M, Mo, RR-min, IN), а также с ожирением II ст. (AMo). Обнаружено снижение ВСР согласно растущему сроку беременности и увеличивающемуся ИМТ, что отражено в статистически значимых различиях между первой и третьей группой беременных женщин (M, Mo, RR-min, RR-max, AMo, TP, HF, LF, VLF). Полученные данные динамики, различия показателей ВСР и их корреляты свидетельствуют о доминировании симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) у женщин с более поздним сроком беременности и выраженной тучности.

**Ключевые слова:** вариабельность сердечного ритма, беременные женщины, индекс массы тела, ожирение.

## FEATURES OF REGULATION OF HEART RATE VARIABILITY IN PREGNANT WOMEN ASSOCIATED WITH OVERWEIGHT AND OBESITY

Shchur N. S., Paturova I. G.

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

**The objective is to study the features of vegetative regulation in pregnant women with overweight and obesity. The study of heart rate variability (HRV) in pregnant women with overweight and obesity 1–2 st. (n=90) in the I–III trimesters according to temporal and spectral indicators was carried out. Systolic and diastolic blood pressure, as well as heart rate (HR) were measured using an automatic tonometer. An anthropometric study was conducted, including the measurement of body weight, height, and determination of body mass index (BMI). There were 3 groups (n=30), based on BMI. The obtained data were processed using methods of mathematical statistics using the software "Statistica Advanced 12 for Windows RU". The study revealed that intra-group differences in trimesters are insignificant. It became known that intergroup trimester differences are significant between the group of pregnant women with obesity and with obesity of 1 st. (M, Mo, RR-min, IN), as well as with obesity of 2 st. (AMo). A decrease in HRV was found according to the growing gestation period and increasing BMI, which is reflected in statistically significant differences between the first and third groups of pregnant women (M, Mo, RR-min, RR-max, AMo, TP, HF, LF, VLF). The obtained data of dynamics, differences in HRV indicators and their correlates indicate the dominance of the sympathetic division of the autonomic nervous system in women with later pregnancy and severe obesity.**

**Keywords:** heart rate variability, pregnant women, body mass index, obesity.

### Введение

Актуальные представления о сердечно-сосудистой системе как интегральном показателе адаптивных реакций организма позволяют на основании анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) судить о состоянии физиологических механизмов, в том числе активности регуляторных систем, нейрогуморальной регуляции сердца, активности симпатического (СНС) и парасимпатического (ПНС) отделов автономной нервной системы (АНС) [1, 2]. Автономная нервная система – это система контроля, которая действует бессознательно и регулирует

такие функции организма, как частота сердечных сокращений, пищеварение, частота дыхания, реакция зрачков, мочеиспускание, посредством двух своих отделов: симпатической и парасимпатической нервной системы [3]. ВСР отражает влияние вегетативной функции только на сердце. Даже небольшое изменение вегетативной регуляции сердца меняет частоту и ритм сердечных сокращений. ВСР просматривает изменения от удара к удару во время записи электрокардиограммы (ЭКГ) [4, 5].

Интерес представляет статус симпатической нервной системы при ожирении. Существует множе-

ство гипотез, описывающих вегетативную регуляцию обменных процессов, остановимся лишь на более полно объясняющей динамическое состояние СНС и ПНС. В концепции, предложенной Landsberg L. (1986), выявлено, что потребление пищи стимулирует активность симпатического отдела, а голодание напротив – тормозит. Ключевая роль принадлежит инсулину. После приема пищи секреция гормона возрастает, он стимулирует усвоение и обмен глюкозы в вентромедиальном ядре гипоталамуса, где расположен центр насыщения. Возрастающее потребление глюкозы этими клетками ведет к ослаблению угнетающего отдела на стволовые структуры головного мозга. В результате расположенные здесь центры СНС растормаживаются, активность отдела возрастает [5, 6]. В результате повышается термогенез, потребление энергетических запасов организма. Таким образом, поддерживается энергетический баланс, сохраняется относительно стабильная масса тела [7]. На данный момент объявлено об открытии ряда биологически активных веществ, секретируемых адипоцитами, обуславливающих поддержание гипертонии и ожирения [8].

Проведенными ранее исследованиями установлено, что при неосложненной беременности вариабельность сердечного ритма снижается. Благодаря этим данным можно косвенно судить о повышении активности симпатического отдела ВНС [9, 10]. К концу гестации обращает на себя внимание возрастание индекса напряженности регуляторных систем у беременной женщины, которое объясняется появлением плацентарного круга кровообращения и изменением динамического равновесия нейроэндокринного гомеостаза за счет плацентарных гормонов и активизации гипоталамо-гипофизарной системы [11, 12].

Цель: изучение особенностей вегетативной регуляции у беременных женщин с избыточной массой тела и ожирением.

### Материал и методы

Исследование проводилось в 2017–2018 гг. на базе женской консультации КОГБУЗ «КГБ № 9» и научно-исследовательской лаборатории физиологии мышц и биологически активных веществ (НИЛ физиологии мышц и БАВ). Обследовано 90 беременных женщин, средний возраст которых составил  $28,6 \pm 0,47$  года. В когорту испытуемых вошли пациентки без диагностированной акушерской и иной, кроме ожирения, соматической патологии. Проведенное исследование соответствовало этическим стандартам, приказам Минздрава РФ. С беременными осуществляли беседу, разъясняли цель исследования, на участие в котором от каждой получено добровольное информированное согласие. Критериями включения в исследование стали: избыточная масса тела и первичное ожирение, носящее алиментарно-конституциональный характер; отсутствие иной соматической, а также акушерской патологии; возраст от 18 до 50 лет; добровольное информированное согласие; европеоидная раса; диагностированная физиологическая развивающаяся беременность. Критериями невключения считали: неответственность критериям включения; наличие у исследуемой соматических заболеваний в стадии обострения и декомпенсации, онкологических заболеваний; наличие у больной патологий беременности; инфекционные вирусные заболевания на момент исследования; алкоголизм, наркоманию. За критерии исключения принимали: лиц, у которых в процессе исследования

будут выявлены соматические заболевания в острой стадии и в стадии декомпенсации, требующие проведения соответствующей терапии; нежелание беременной продолжать участвовать в исследовании.

Было проведено антропометрическое исследование при первом посещении женской консультации по поводу предполагаемой беременности, включающее измерение массы тела (МТ), роста. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) как отношение МТ к росту в квадрате. Нормативными значениями ИМТ избыточной массы тела считали – ИМТ  $25,0–29,9$   $\text{кг}/\text{м}^2$ , ожирением I степени – ИМТ  $30,0–34,9$   $\text{кг}/\text{м}^2$ , ожирением II степени – ИМТ  $35,0–39,9$   $\text{кг}/\text{м}^2$ , ожирением III степени – ИМТ более  $40,0$   $\text{кг}/\text{м}^2$ . Таким образом, все обследованные были распределены на 3 группы: 1-я – беременные женщины с избыточной массой тела ( $n=30$ ); 2-я – беременные женщины с ожирением I ст. ( $n=30$ ); 3-я – беременные женщины с ожирением II ст. ( $n=30$ ). Внутри каждой группы сформированы по 3 подгруппы ( $n=10$ ), соответствующие триместру беременности. Измерение давления (САД, ДАД) и ЧСС проводилось с помощью автоматического тонометра «Omron m3» (Япония).

Исследование и расчет ВСР проводили на аппарате «Валента» (Россия), на базе НИЛ физиологии мышц и БАВ, после исключения аритмий, артефактов в 5-минутных окнах, где изучали последовательность интервалов R-R синусной природы. Запись ЭКГ производили в положении лежа на спине, при ровном дыхании, в тихом, спокойном помещении. Оценивались временные параметры ВСР, такие как математическое ожидание (M, мс), мода ( $M_0$ , мс), минимальный интервал RR (RR-min, мс), максимальный интервал RR (RR-max, мс), вариационный размах ( $\Delta X$ , мс), коэффициент вариации (CV, %), дисперсия (D,  $\text{мс}^2$ ), индекс напряжения (ИН, ус. ед), амплитуда моды (АМО, %). Спектральный анализ состоял в регистрации мощности спектра (ТР), мощности спектральной плотности высоких (HF,  $0,16–0,4$  Гц), низких (LF,  $0,05–0,15$  Гц) и очень низких (VLF,  $<0,05$  Гц) частот. Рассчитывали индекс симпатоваготонического баланса (LF/HF).

Для проверки показателей на нормальность распределения использовались критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Данные, отличающиеся от нормального распределения, описывались с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей (Me [Q25; Q75]). Для оценки групповых различий использовался непараметрический критерий U Манна–Уитни, для оценки зависимости параметров применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Полученные данные обрабатывались с применением методов математической статистики с использованием стандартных пакетов программного обеспечения MS Office 2023 Excel и Statistica Advanced 12 for Windows RU. Достоверность различий (p) во всех процедурах принимали менее 0,05.

### Результаты и их обсуждение

В группе беременных женщин с избыточной массой тела ( $n=30$ ) средний возраст составляет  $28,7 \pm 0,92$  года, ИМТ  $26,9 \pm 0,31$   $\text{кг}/\text{м}^2$ . В группе с ожирением I степени: возраст  $27,9 \pm 0,79$  лет, ИМТ  $31,0 \pm 0,23$   $\text{кг}/\text{м}^2$ . В группе с ожирением II степени: возраст  $29,1 \pm 0,76$ , ИМТ  $36,8 \pm 0,44$   $\text{кг}/\text{м}^2$ .

С целью детализации представления о параметрах вариабельности сердечного ритма (ВСР) внутри

групп, выделенных на основании ИМТ, произведено сравнение по триместровой принадлежности. По результатам исследования значимых различий показателей ВСП между триместрами в группе беременных женщин с избыточной массой тела и ожирением II степени не выявлено. Однако в группе с ожирением I степени имеются достоверные различия по CV ( $p=0,04$ ) и LF/HF ( $p=0,01$ ) между 1-м и 2-м, а также 1-м и 3-м

триместром соответственно (табл. 1). Численное выражение коэффициента вариации (CV) ниже во втором триместре, это свидетельствует о доминировании СО. Кроме того, отношение LF/HF, отражающее смещение вазосимпатического баланса, в 3-м триместре значимо выше, чем в 1-м, что подтверждает суждение об усилении активности СО АНС, отражающейся на сердечном ритме.

Таблица 1

**Сравнение параметров ВСП между триместрами в группе беременных женщин с ожирением I степени**

Показатель	I триместр Me [Q25; Q75]	II триместр Me [Q25; Q75]	III триместр Me [Q25; Q75]	P		
				1/2	2/3	1/3
Математическое ожидание, M	0,70 [0,61; 0,73]	0,71 [0,64; 0,76]	0,645 [0,61; 0,7]	0,36	0,16	0,59
Мода, Mo	0,75 [0,68; 0,77]	0,75 [0,68; 0,82]	0,705 [0,63; 0,77]	0,44	0,15	0,51
Минимальный интервал RR, RR-min	0,78 [0,69; 0,86]	0,81 [0,72; 0,86]	0,71 [0,67; 0,8]	0,57	0,16	0,42
Максимальный интервал RR, RR-max	0,615 [0,56; 0,65]	0,62 [0,58; 0,7]	0,595 [0,54; 0,62]	0,38	0,14	0,68
Вариационный размах, ΔX	0,19 [0,11; 0,21]	0,16 [0,12; 0,18]	0,17 [0,08; 0,18]	0,47	0,88	0,18
Коэффициент вариации, CV	6,0 [5,0; 6,0]	5,0 [4,0; 5,0]	5,5 [4,0; 6,0]	<b>0,04</b>	0,41	0,53
Дисперсия, D	1522,5 [1423,0; 1947,0]	1366,5 [779,0; 1637,0]	1528,0 [706,0; 1947,0]	0,36	0,94	0,60
Индекс напряжения, ИН=АМо/(2ΔX*Мо)	168,5 [155,0; 441,0]	269,5 [205,0; 361,0]	270,5 [172,0; 684,0]	0,50	0,82	0,17
Амплитуда моды, АМо	49,0 [48,0; 69,0]	60,0 [52,0; 70,0]	55,5 [49,0; 75,0]	0,31	0,94	0,32
Общая мощность спектра, TP=HF+LF+VLF	680,5 [155,0; 809,0]	365,5 [204,0; 498,0]	412,5 [155,0; 809,0]	0,33	0,94	0,49
Мощность быстрых волн, HF	210,5 [42,0; 252,0]	117,0 [53,0; 156,0]	77,0 [30,0; 196,0]	0,50	0,40	0,26
Мощность медленных волн, LF	86,5 [23,0; 96,0]	60,5 [34,0; 91,0]	76,5 [15,0; 124,0]	0,65	1,00	0,88
Мощность очень медленных волн, VLF	314,0 [110,0; 489,0]	145,0 [76,0; 257,0]	233,0 [110,0; 350,0]	0,29	0,54	0,54
Отношение LF/HF	301,7 [207,3; 324,5]	247,58 [194,8; 327,4]	247,39 [176,5; 327,4]	0,94	0,06	<b>0,01</b>

Сравнивая группы по триместрам, получили следующие результаты. В I и II триместре значимых различий не выявлено. В III триместре обнаружены достоверные различия между группой беременных женщин с избыточной массой тела и ожирением I степени в показателях: M ( $p=0,03$ ), Mo ( $p=0,04$ ), RR-min ( $p=0,01$ ), ИН ( $p=0,05$ ). По мнению Баевского Р. М., математическое ожидание (M), мода (Mo), RR-min являются параметрами с наименьшей изменчивостью среди других показателей ВСП, отражают конечный результат регуляторных влияний на сердце и демонстрируют активность гуморальной регуляции сердца.

При доминировании адренергических воздействий, значения показателей уменьшаются [5, 13]. В то же время индекс напряженности (ИН) при доминировании СО должен повышаться. Описанные динамические изменения параметров ВСП согласуются с данными нашего исследования. Единственным значимым различием между группой избыточной массой тела и ожирением II степени стала АМо ( $p=0,05$ ). В данном случае амплитуда моды имеет тенденцию к росту, что согласуется с активностью СО АНС. Данные приведены в таблице 2.

Таблица 2

**Сравнение параметров ВСП между группами по ИМТ в когорте III триместра**

Показатель	Избыточная масса Me [Q25; Q75]	Ожирение I ст. Me [Q25; Q75]	Ожирение II ст. Me [Q25; Q75]	P		
				1/2	2/3	1/3
Математическое ожидание, M	0,73 [0,68; 0,79]	0,65 [0,61; 0,7]	0,66 [0,61; 0,77]	<b>0,03</b>	0,62	0,17
Мода, Mo	0,77 [0,73; 0,88]	0,705 [0,63; 0,77]	0,705 [0,68; 0,82]	<b>0,04</b>	0,51	0,16
Минимальный интервал RR, RR-min	0,88 [0,8; 0,92]	0,71 [0,67; 0,8]	0,775 [0,73; 0,86]	<b>0,01</b>	0,27	0,10
Максимальный интервал RR, RR-max	0,62 [0,59; 0,7]	0,595 [0,54; 0,62]	0,595 [0,56; 0,67]	0,18	0,59	0,41
Вариационный размах, ΔX	0,21 [0,16; 0,36]	0,17 [0,08; 0,18]	0,17 [0,11; 0,2]	0,06	0,52	0,19
Коэффициент вариации, CV	6,5 [5,0; 8,0]	5,5 [4; 6]	5,5 [4,0; 7,0]	0,23	0,88	0,36

Показатель	Избыточная масса Ме [Q25; Q75]	Ожирение I ст. Ме [Q25; Q75]	Ожирение II ст. Ме [Q25; Q75]	P		
				1/2	2/3	1/3
Дисперсия, D	1908,0 [1411,0; 3217,0]	1528 [706; 1947]	1530,0 [706,0; 1947,0]	0,15	0,94	0,24
Индекс напряжения, ИН=АМо/(2ΔX*Мо)	154,5 [77,0; 223,0]	270,5 [172; 681]	215,5 [187,0; 441,0]	<b>0,05</b>	0,91	0,12
Амплитуда моды, АМо	52,5 [40,0; 61,0]	55,5 [49; 75]	67,5 [51,0; 80,0]	0,13	0,57	<b>0,05</b>
Общая мощность спектра, TP=HF+LF+VLF	598,5 [354,0; 1726,0]	412,5 [155; 809]	375,5 [133,0; 662,0]	0,13	0,88	0,10
Мощность быстрых волн, HF	124,0 [82,0; 413,0]	77 [30; 196]	93,5 [42,0; 146,0]	0,10	0,82	0,16
Мощность медленных волн, LF	93,5 [50,0; 139,0]	76,5 [15; 124]	33,0 [23,0; 96,0]	0,33	0,60	0,04
Мощность очень медленных волн, VLF	248,0 [222,0; 1009,0]	233 [110; 350]	157,0 [68,0; 314,0]	0,29	0,88	0,12
Отношение LF/HF	0,51 [0,35; 0,77]	0,785 [0,58; 1,19]	0,549 [0,43; 0,77]	0,14	0,11	0,79

При исследовании параметров ВСР между группами, выделенными по признаку ИМТ, получили следующие результаты. Достоверные различия обнаружены между группой с избыточной массой тела и ожирением I степени в параметрах: М (p=0,02), Мо (p=0,02), RR-min (p=0,02), RR-max (p=0,05). В данном случае параметры имеют аналогичную природу изменения, что описанная ранее. Возросшая адренергическая активность определяет конечный результат регуляторных воздействий ВНС в сторону СО. Значимые различия между первой группой и беременными с ожирением II степени следующие: М (p=0,02), Мо (p=0,02), RR-min (p=0,02), RR-max (p=0,05), АМо (p=0,01), спектральные показатели TP (p=0,03), HF (p=0,04), LF (p=0,01), VLF (p=0,05). Помимо ранее описанных временных показателей (М, Мо, RR-min,

RR-max, АМо), имеющих характерную картину динамики, отражающей возросшую активность симпатического отдела, достоверные различия найдены и в спектральных параметрах ВСР (TP, HF, LF, VLF). Данные спектрального анализа позволяют оценить абсолютную и относительную активность СО и ПО ВНС, а также гуморальное звено, участвующее в регуляции сердечного ритма. Уменьшение общей мощности (TP), мощности быстрых (HF), медленных (LF), очень медленных волн (VLF) согласуется с общепринятыми убеждениями и результатами проведенных ранее исследований, что соответствует доминированию СО АНС. Результаты, полученные при сравнении групп, согласуются с ранее опубликованными работами [2, 4, 14]. Данные наглядно представлены в таблице 3.

Таблица 3

Сравнение параметров ВСР между группами по ИМТ в когорте III триместра

Показатель	Избыточная масса Ме [Q25; Q75]	Ожирение I ст. Ме [Q25; Q75]	Ожирение II ст. Ме [Q25; Q75]	P		
				1/2	2/3	1/3
Математическое ожидание, М	0,73 [0,67; 0,79]	0,675 [0,61; 0,75]	0,665 [0,61; 0,74]	<b>0,02</b>	0,78	<b>0,02</b>
Мода, Мо	0,77 [0,73; 0,88]	0,73 [0,68; 0,77]	0,705 [0,68; 0,77]	<b>0,02</b>	0,90	<b>0,02</b>
Минимальный интервал RR, RR-min	0,86 [0,74; 0,92]	0,77 [0,7; 0,86]	0,76 [0,67; 0,88]	<b>0,02</b>	0,97	<b>0,02</b>
Максимальный интервал RR, RR-max	0,645 [0,59; 0,7]	0,61 [0,57; 0,66]	0,595 [0,56; 0,66]	<b>0,05</b>	0,84	<b>0,05</b>
Вариационный размах, ΔX	0,19 [0,14; 0,29]	0,17 [0,1; 0,2]	0,17 [0,11; 0,21]	0,12	0,96	0,11
Коэффициент вариации, CV	6,0 [5,0; 7,0]	5,0 [5,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,23	0,81	0,23
Дисперсия, D	1615,5 [1190,0; 3217,0]	1497,0 [779,0; 1947,0]	1423,0 [706,0; 1922,0]	0,18	0,56	0,07
Индекс напряжения, ИН=АМо/(2ΔX*Мо)	202,5 [90,0; 340,0]	216,5 [165,0; 376,0]	239,0 [172,0; 441,0]	0,22	0,43	0,07
Амплитуда моды, АМо	58,5 [40,0; 68,0]	57,5 [49,0; 70,0]	68,5 [52,0; 80,0]	0,20	0,10	<b>0,01</b>
Общая мощность спектра, TP=HF+LF+VLF	550,5 [253,0; 1516,0]	482,0 [192,0; 809,0]	331,0 [133,0; 662,0]	0,14	0,32	<b>0,03</b>
Мощность быстрых волн, HF	146,0 [82,0; 413,0]	117,0 [47,0; 225,0]	85,0 [42,0; 177,0]	0,25	0,36	<b>0,04</b>
Мощность медленных волн, LF	86,5 [44,0; 139,0]	79,0 [32,0; 96,0]	43,0 [23,0; 91,0]	0,29	0,15	<b>0,01</b>
Мощность очень медленных волн, VLF	257,0 [110,0; 772,0]	210,0 [84,0; 367,0]	171,0 [68,0; 314,0]	0,21	0,42	<b>0,05</b>
Отношение LF/HF	0,5 [0,341; 0,753]	0,565 [0,381; 0,868]	0,548 [0,381; 0,774]	0,26	0,80	0,31

В группе беременных женщин с избыточной массой тела при изучении ВСР получены следующие корреляционные связи. Параметр ИМТ имел досто-

верные корреляционные связи с CV (r=0,55 p=0,002), D (r=0,43 p=0,019), АМо (r=-0,46 p=0,009), TP (r=0,38 p=0,038), VLF (r=0,49 p=0,006). При этом мощность

VLF-колебаний относится к чувствительным индикаторам регуляции метаболического гомеостаза [15]. Обнаружены связи между САД и HF ( $r=-0,38$   $p=0,034$ ), а также ДАД и ИН ( $r=0,40$   $p=0,03$ ). Обнаружена отрицательная корреляция ЧСС с RR-min ( $r=-0,95$   $p=0,000$ ),  $\Delta X$  ( $r=-0,46$   $p=0,009$ ), HF ( $r=-0,56$   $p=0,001$ ), являющимися показателями, отражающими активность парасимпатического отдела. Кроме того, ЧСС имеют сильную корреляцию с АМо ( $r=0,53$   $p=0,002$ ), маркером гуморального канала регуляции сердца, и ИН ( $r=0,48$   $p=0,007$ ).

В группе беременных женщин с ожирением I степени получены следующие результаты. Параметр ИМТ не имел никаких достоверных связей. САД имело достоверные корреляционные связи с RR-max ( $r=-0,41$   $p=0,025$ ),  $\Delta X$  ( $r=-0,58$   $p=0,0007$ ), D ( $r=-0,38$   $p=0,039$ ), ИН ( $r=0,59$   $p=0,0006$ ), АМо ( $r=0,38$   $p=0,038$ ), TP ( $r=-0,46$   $p=0,011$ ), HF ( $r=-0,58$   $p=0,0007$ ), LF ( $r=-0,40$   $p=0,027$ ), HF/LF ( $r=0,42$   $p=0,022$ ). Достоверные связи имеет и параметр ДАД с RR-max ( $r=-0,52$   $p=0,003$ ),  $\Delta X$  ( $r=-0,61$   $p=0,0003$ ), D ( $r=-0,54$   $p=0,002$ ), ИН ( $r=0,62$   $p=0,0002$ ), АМо ( $r=0,38$   $p=0,038$ ), TP ( $r=-0,52$   $p=0,003$ ), HF ( $r=-0,64$   $p=0,0001$ ), LF ( $r=-0,59$   $p=0,0006$ ), VLF ( $r=-0,44$   $p=0,015$ ). Сохраняется ранее обнаруженная связь ЧСС с RR-min ( $r=-0,94$   $p=0,000$ ), D ( $r=-0,62$   $p=0,0002$ ), HF ( $r=-0,45$   $p=0,012$ ), ИН ( $r=0,47$   $p=0,009$ ), в отличие от первой группы корреляция ЧСС с АМо и  $\Delta X$  оказалась недостоверной. Приведенные корреляции гемодинамических параметров согласуются с изменениями показателей ВСР при активизации адренергических влияний.

В группе беременных женщин с ожирением II степени выявлены следующие данные. Получены достоверные корреляционные связи ИМТ с САД ( $r=0,44$   $p=0,016$ ) и D ( $r=0,59$   $p=0,0005$ ). Выявлены прямые связи возраста женщин ( $29,1 \pm 0,76$  года) с САД ( $r=0,45$   $p=0,0128$ ) и ДАД ( $r=0,61$   $p=0,0004$ ). По-прежнему свойственна связь ЧСС с RR-min ( $r=-0,91$   $p=0,000$ ),  $\Delta X$  ( $r=-0,41$   $p=0,023$ ), D ( $r=-0,45$   $p=0,011$ ), ИН ( $r=0,53$   $p=0,003$ ), АМо ( $r=0,64$   $p=0,0002$ ), TP ( $r=-0,47$   $p=0,009$ ), HF ( $r=-0,43$   $p=0,018$ ), LF ( $r=-0,6$   $p=0,0003$ ), VLF ( $r=-0,43$   $p=0,018$ ).

На основании динамики параметров variability сердечного ритма у беременных женщин в зависимости от ИМТ достоверно ( $p < 0,05$ ) можно судить о доминировании симпатического отдела ВНС у лиц с большей массой тела и о нарастании симпатикотонии в течение беременности.

## Заключение

В ходе исследования изучены особенности вегетативной регуляции у беременных женщин с избыточной массой тела. Выявлено, что триместровые различия внутри групп, выделенных на основании ИМТ, несущественны. При изучении различий групп по триместрам достоверные различия обнаружены в третьем периоде беременности между женщинами с избыточной массой тела и ожирением I степени в М, Мо, RR-min, ИН, а также между 1-й группой и группой с ожирением II степени по АМо. В генеральной совокупности получены достоверно меньшие численные значения параметров (М, Мо, RR-min, RR-max, АМо, TP, HF, LF, VLF) у третьей группы, по сравнению с первой. На основании статистической обработки, можно судить о превалировании СО ВНС у беременных женщин с большим ИМТ. Приведены корреляционные связи параметров (САД, ДАД, ЧСС) и временных,

спектральных показателей. Данные подтверждают усиление активности адренергических воздействий.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. № 3. С. 106–127. [Baevsky R. M., Ivanov G. G. Variabel'nost' serdechnogo ritma: teoreticheskie aspekty i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniia. *Ul'trazvukovaia i funktsional'naya diagnostika*. 2001; 3: 106–127. (In Russ.)]
2. Sarhaddi F., Azimi I., Axelin A. et al. Trends in Heart Rate and Heart Rate Variability During Pregnancy and the 3-Month Postpartum Period: Continuous Monitoring in a Free-living Context. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2022; 10 (6): e33458. Published 2022 Jun 3. doi:10.2196/33458
3. McCorry L.K. Physiology of the autonomic nervous system. *Am. J. Pharm Educ*. 2007; 71 (4): 78. DOI:10.5688/aj710478
4. Yadav R.L., Yadav P.K., Yadav L.K. et al. Association between obesity and heart rate variability indices: an intuition toward cardiac autonomic alteration – a risk of CVD. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017; 10: 57–64. Published 2017 Feb 17. DOI:10.2147/DMSO.S123935
5. Sharifheris Z., Rahmani A., Onwuka J., Bender M. The utilization of heart rate variability for autonomic nervous system assessment in healthy pregnant women: systematic review. *JMIR Bioinform Biotech*. 2022; 3 (1): e36791. DOI: 10.2196/36791.
6. Russo B., Menduni M., Borboni P., Picconi F., Frontoni S. Autonomic Nervous System in Obesity and Insulin-Resistance-The Complex Interplay between Leptin and Central Nervous System. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22 (10): 5187. Published 2021 May 14. doi:10.3390/ijms22105187.
7. Hyun U., Sohn, J.W. Autonomic control of energy balance and glucose homeostasis. *Exp. Mol. Med*. 2022; 54: 370–376. DOI: <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00705-9>
8. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Активация симпатической нервной системы при ожирении. Как повлиять на энергетический гомеостаз? // Артериальная гипертензия. 2011. Т. 17. № 2. С. 102–107. [Drapkina O.M., Korneeva O.N., Ivashkin V.T. Sympathetic hyperactivity in obesity. How affect the energy homeostasis? *Arterial Hypertension*. 2011; 17 (2): 102–107. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2011-2>
9. Ходырев Г.Н., Дмитриева С.Л., Новоселова А.В. и др. Изменения показателей variability сердечного ритма при беременности, в родах и послеродовом периоде // Вятский медицинский вестник. 2011. № 3–4. С. 13–20. [Khodyrev G.N., Dmitrieva S.L., Novoselova A.V. et al. Changes in heart rate variability during pregnancy, childbirth and the postpartum period. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2011; 3–4: 13–20. (In Russ.)]
10. Kuo C.D., Chen G.Y., Yang M.J., Lo H.M., Tsai Y.S. Biphasic changes in autonomic nervous activity during pregnancy. *Br. J. Anaesth*. 2000; 84 (3): 323–329. doi: 10.1093/oxfordjournals.bja.a013433
11. Алексеева Л.Л., Протопопова Н.В., Фаткуллина И.Б. Анализ показателей variability сердечного ритма у беременных с артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2011. Т. 17. № 4. С. 366–371.

[Alexeeva L.L., Protoporova N.V., Fatkullina I.B. Heart rate variability in pregnant women with arterial hypertension. *Arterial Hypertension*. 2011; 17 (4): 366–371. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2011-17-4-366-371>

12. Solanki J.D., Desai F.H., Desai K.H. Heart rate variability is reduced in normal pregnancy irrespective of trimester: A cross-sectional study from Gujarat, India. *J. Family Med. Prim. Care*. 2020; 9 (2): 626–631. Published 2020 Feb 28. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc\_1123\_19

13. Ходырев Г.Н., Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дмитриева С.Л. Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей variability сердечного ритма (обзор литературы) // Вятский медицинский вестник. 2011. № 3–4. С. 60–70. [Khodyrev G.N., Khlybova S.V., Tsirkin V.I., Dmitrieva S.L. Methodological aspects of the analysis of temporal and spectral indicators of heart rate variability (literature review). *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2011; 3–4: 60–70. (In Russ.)]

14. Ходырев Г.Н., Ноздрачев А.Д., Дмитриева С.Л. и др. Variability сердечного ритма у женщин на различных этапах репродуктивного процесса // *Biological Communications*. 2013. № 2. С. 70–86. [Khodyrev G.N., Nozdrachev A.D., Dmitrieva S.L., Khlybova S.V., Tsikin V.I., Novoselova A.A. Heart rate variability in women at various stages of the reproductive process. *Biological Communications*. 2013; 2: 70–86. (In Russ.)]

15. Капустян Е.Г. Спектральные характеристики variability сердечного ритма у женщин в послеродовом периоде в зависимости от латеральной конституции и гестационных асимметрий // *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 6. С. 1–8. [Kapustyan E.G. Spectral characteristics of heart rate variability with women in postnatal period depending on lateral constitution and gestational asymmetry. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 6: 1–8. (In Russ.)]



## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, СОЦИОЛОГИЯ И ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 616-021.4 (613.41)

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-63-66

### ИЗУЧЕНИЕ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ БЕРЕМЕННЫХ ПО ВОПРОСАМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

<sup>1</sup>Анохина А. В., <sup>2</sup>Юпатов Е. Ю.

<sup>1</sup>Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия (420012, Казань, ул. К. Маркса, 76), e-mail: a\_anokhina@mail.ru

<sup>2</sup>КГМА – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия (420012, Казань, ул. Бутлерова, 36)

**Цель:** изучить осведомленность будущих матерей по вопросам стоматологической профилактики для оптимизации пропаганды здорового образа жизни и снижения стоматологической заболеваемости. Представлены данные опроса 168 женщин, средний возраст которых составил  $30 \pm 4$  года. Практически половина опрошенных считают грудное вскармливание фактором профилактики кариеса временных зубов у их будущих детей. Менее 40% опрошенных знают, что такое зубочелюстные аномалии, поэтому трудно говорить с ними о профилактике зубочелюстных деформаций. Несмотря на то, что основная часть опрошенных знает, что основной причиной возникновения и развития стоматологических заболеваний является бактериальный фактор, тем не менее треть из них сомневаются или отрицают это. Четверть из анкетированных отметили, что не знают или сомневаются в необходимости профилактического обращения к стоматологу в первый год жизни ребенка. Правила гигиены полости рта выполняют подавляющее большинство женщин, и готовы передать навыки детям. В результате проведенного исследования определены основные вопросы, которые вызывают затруднения у будущих матерей. Это открывает возможности для совершенствования просветительской работы и повышения мотивации в фокус-ориентированных группах.

**Ключевые слова:** гигиена полости рта, зубочелюстные аномалии, кариес раннего возраста, здоровый образ жизни.

### STUDY OF PREGNANT WOMEN' AWARENESS OF DENTAL PREVENTION

<sup>1</sup>Anokhina A. V., <sup>2</sup>Yupatov E. Yu.

<sup>1</sup>Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan Federal University, Kazan, Russia (420012, Kazan, K. Marx St., 76), e-mail: a\_anokhina@mail.ru

<sup>2</sup>KSMA – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia (420012, Kazan, Butlerov St., 36)

**The main objective of the research is to study of expectant mothers' awareness of preventive dental care in order to optimize promotion of a healthy lifestyle and reduce dental morbidity. The data on the survey of 168 women whose average age was  $30 \pm 4$  years are presented. A third of the women did not know about the connection between dental health of a pregnant woman and dental health of an unborn child. The fact requires planned and organized patient education. Almost half of the respondents consider breastfeeding as prevention of caries of temporary teeth in their future children. Less than 40% of the respondents know what dental anomalies are, so it is difficult to talk to them about prevention of dental deformities. Despite the fact that the majority of the respondents know that the main cause of dental diseases is bacteria, nevertheless, a third of them doubt or deny it. A quarter of the respondents did not know or doubted the need for dental visits in the first year of a child's life. The vast majority of the women follow the rules of oral hygiene and are ready to share their knowledge with their children. To conclude, the main issues that cause difficulties for expectant mothers have been identified. It can help in awareness-building and increasing motivation in certain groups of population.**

**Keywords:** oral hygiene, dental anomalies, early caries, healthy lifestyle.

#### Введение

Одной из актуальных проблем современной стоматологии является кариес зубов у детей раннего возраста [1]. Несмотря на совершенствование методик лечения и усилия, прилагаемые детскими стоматологами, данное заболевание остается распространенным во многих странах мира [2, 3]. Одним из факторов возникновения кариеса зубов у детей является

недостаточная гигиена полости рта [4, 5]. Идеально, когда женщина, планирующая беременность, знает о профилактике раннего кариеса зубов. Известно, что во время беременности стоматологические проблемы увеличивают риск развития различных заболеваний у будущей мамы и малыша [6].

Высокая распространенность и интенсивность кариеса зубов у детей раннего возраста [7] определи-

Анкета

Женская консультация № \_\_\_\_\_

Ваш возраст (полных лет) \_\_\_\_\_

Социальное положение: рабочий, служащий, не работаюВы ждете: первого ребенка, второго ребенка, третьего ребенка,...

№п/п	Содержание вопроса	Варианты ответов		
		да	нет	Не могу ответить
1	Как вы думаете: влияет ли состояние Ваших зубов на будущее состояние зубов ребенка	да	нет	Не могу ответить
2	Грудное вскармливание ребенка является фактором профилактики кариеса его зубов	да	нет	Не могу ответить
3	Согласны ли вы с тем, что введение в рацион ребенка пищи, которая требует тщательного пережевывания, влияет на правильное формирование зубочелюстной системы ребенка	да	нет	Не могу ответить
4	Знаете ли вы что такое зубочелюстные аномалии	да	нет	Не могу ответить
5	Согласны ли вы с тем, что гармоничное развитие ребенка включает воспитание правил гигиены полости рта	да	нет	Не могу ответить
6	Знаете ли вы то, что гигиенический уход за полостью рта ребенка необходимо осуществлять с момента прорезывания молочных зубов	да	нет	Не могу ответить
7	Знаете ли вы средства гигиены полости рта для ухода за полостью рта ребенка в первый год его жизни	да	нет	Не могу ответить
8	Согласны ли в том, что основная причина развития кариеса зубов и воспалительных заболеваний пародонта заключается в бактериальном факторе	да	нет	Не могу ответить
9	Нужно ли обратиться к стоматологу в первый год жизни ребенка	да	нет	Не могу ответить
10	Считаете ли вы что молочные зубы нужно лечить	да	нет	Не могу ответить
11	Ваша личная гигиена полости рта проводится	1-2 раза в день	После каждого приема пищи	Не регулярно
12	Какой витаминно-минеральный комплекс Вы принимаете в настоящее время? (вписать название)	Начала прием до беременности	Начала прием в первом триместре	Не принимаю

Рис. 1. Опросник, который применяли в исследовании

ли цель нашего исследования как изучение мнения беременных по вопросам стоматологической профилактики их будущих детей.

## Материал и методы

С помощью анкетирования мы провели исследование мнения беременных, а также их знаний по вопросам гигиены полости рта и стоматологической профилактики. Анкетирование проводилось в двух женских консультациях, которые являются клиническими базами кафедры акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России. В опросе участвовало 168 человек. Опросник представлял собой анонимную анкету, которая включала 12 вопросов (рис. 1)

Данные опросника были внесены в электронную базу Excel и обработаны статистически с помощью программы Statistica Excel.

## Результаты исследования

Средний возраст женщин составил 30±4,0 года. Большинство из них (70,83%) отметили свое социальное положение как «рабочие», в то же время 17,27% определили свой статус как «служащие», а «неработающих» было 11,9%.

Одна треть опрошенных ожидали второго, четверо женщин – третьего и одна – шестого ребенка. Более половины из изучаемого контингента – 107 (63,6%) женщин – ждали первого малыша.

На вопрос: «... влияет ли состояние Ваших зубов на будущее состояние зубов ребенка?» большинство

женщин (69,04%) ответили положительно (табл.). Однако настораживает тот факт, что 17,86% опрошенных ответили на этот вопрос отрицательно, а 13,1% – затруднились с ответом на данный вопрос.

Интересно, что основная часть положительных ответов (45,6%) была сделана теми, кто ожидает первого ребенка.

Среди тех, кто ожидает рождения второго и последующих детей, положительно ответили в два раза меньше – 20,6%. Хотелось бы надеяться, что более молодое поколение лучше информировано о зависимости между стоматологическим здоровьем будущей матери и состоянием здоровья ребенка.

С тем что грудное вскармливание ребенка является фактором профилактики кариеса его зубов, согласилась лишь половина опрошенных (54,17%), вне зависимости от количества детей (табл.).

В то же время тот факт, что введение в рацион ребенка пищи, которая требует тщательного пережевывания, влияет на правильное формирование зубочелюстной системы ребенка, подтвердили 70,83% опрошенных. Это не зависело от того, какого по счету ребенка они ожидают. Однако 20,24% анкетированных затруднились ответить на этот вопрос, что свидетельствует о необходимости проведения просветительской работы среди будущих матерей.

На вопрос «Знаете ли вы, что такое зубочелюстные аномалии» каждая вторая женщина ответила отрицательно, а каждая десятая затруднилась ответить, и лишь 38,09% опрошенных ответили на вопрос утвердительно. Таким образом, очевидно, что при подготовке врачей педиатров, акушеров-гинекологов, а также врачей общей практики целесообразно ввести темы основных понятий о профилактике зубочелюстных аномалий и деформаций челюстно-лицевой области.

Результаты опроса подтвердили наше предположение о том, что большинство беременных (83,93%) согласны с тезисом, «... что гармоничное развитие ребенка включает воспитание правил гигиены полости рта», а также с тем, что гигиенический уход за полостью рта необходимо осуществлять с момента прорезывания зубов (89,88%). В то же время практически треть опрошенных не знает, какие средства гигиены полости рта нужно применять для ухода за полостью рта ребенка в первый год его жизни. Следовательно, стоматологи должны вести активную просветительскую работу в этом направлении.

На наш взгляд, на вопрос о том, согласны ли оправдываемые с тем, что основной причиной развития кариеса зубов и воспалительных заболеваний пародонта является бактериальный фактор, положительных ответов было недостаточно (70,83%), то есть треть опрошенных сомневаются или отрицают этот факт.

Кроме того, более четверти опрошенных сомневаются и отрицают (22,03% и 5,95% соответственно) необходимость обращения к стоматологу в первый год жизни ребенка. Однако большинство женщин (80,95%) считает, что временные зубы следует лечить, в то же время 11,9% опрошенных сомневаются в этом.

На вопрос о личной гигиене полости рта подавляющее большинство – 156 (92,86%) женщин – ответили, что чистят зубы 1–2 раза в день, а остальные (7,14%) – после каждого приема пищи. Следовательно, они готовы передавать полезные навыки гигиены полости рта своим детям, и задача специалистов заключается в том, чтобы расширять эти знания и навыки по профилактике стоматологических заболеваний у детей.

**Результаты анализа анкетирования беременных по вопросам гигиены полости рта  
и стоматологического здоровья**

№ п/п	Вопрос	Ответы					
		да		нет		не знаю	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	Как вы думаете: влияет ли состояние Ваших зубов на будущее состояние зубов ребенка?	47	69,1	12	17,6	9	13,3
2	Грудное вскармливание ребенка является фактором профилактики кариеса его зубов?	37	54,4	13	19,1	18	26,5
3	Согласны ли вы с тем, что введение в рацион ребенка пищи, которая требует тщательного пережевывания, влияет на правильное формирование зубочелюстной системы ребенка?	48	70,6	6	8,8	14	20,6
4	Знаете ли вы что такое зубочелюстные аномалии?	26	38,2	35	51,5	7	10,3
5	Согласны ли вы с тем, что гармоничное развитие ребенка включает воспитание правил гигиены полости рта?	57	83,8	1	1,5	10	14,7
6	Знаете ли вы то, что гигиенический уход за полостью рта ребенка необходимо осуществлять с момента прорезывания молочных зубов?	61	89,7	4	5,9	3	4,4
7	Знаете ли вы средства гигиены для ухода за полостью рта ребенка в первый год его жизни?	39	57,4	20	29,4	9	13,2
8	Согласны ли вы с тем, что основная причина развития кариеса зубов и воспалительных заболеваний пародонта заключается в бактериальном факторе?	48	70,6	3	4,4	17	25
9	Нужно ли обратиться к стоматологу в первый год жизни ребенка?	49	72,1	4	5,9	15	22
10	Считаете ли вы, что молочные зубы нужно лечить?	55	80,9	5	7,3	8	11,8

Проведенное исследование явилось пионерским для выявления реперных точек приложения общих усилий: с одной стороны, для определения целей в развитии образовательного процесса врачей-специалистов, а с другой – заполнения информационного пространства для населения с целью расширения знаний о профилактике раннего кариеса зубов. Цели и задачи снижения стоматологической заболеваемости среди детей могут быть решены с помощью активной пропаганды здорового образа жизни, культуры и правил гигиены. Социальный фактор, такой как роль матери и семьи в воспитании ребенка, является основополагающим, а информационная работа с будущими матерями в женских консультациях должна быть направлена на профилактику стоматологических заболеваний.

#### Выводы

1. Будущие матери в основном (69,04%) понимают, что состояние их стоматологического здоровья влияет на здоровье зубов их будущего ребенка, однако треть опрошенных не считают это верным (17,86%) или затрудняются ответить (13,1%).

2. Лишь половина опрошенных (54,17%) согласна с тем, что грудное вскармливание является фактором профилактики кариеса.

3. Про зубочелюстные аномалии знают только 38,09% опрошенных, а более четверти опрошенных сомневаются (22,03%) и отрицают (5,95%) необходимость обращения к стоматологу в первый год жизни ребенка.

4. Большинство (70,83%) беременных отметило бактериальный фактор как основную причину возникновения и развития кариеса и заболеваний пародонта.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

#### Литература/References

1. Кисельникова Л.П., Кириллова Е.В. Кариес временных зубов у детей раннего возраста: проблемы и пути их решения // Медицинский совет. 2010. № 3–4. С. 99–102. [Kisel'nikova L.P., Kirillova E.V. Caries of temporary teeth in young children: problems and solutions. *Meditsinskii sovet*. 2010; 3–4: 99–102. (In Russ.)]

2. Каменских Д.В. Клинико-экспериментальное обоснование патогенетической терапии раннего детского кариеса: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2018. 153 с. [Kamenskikh D.V. Clinical and experimental substantiation of pathogenetic therapy of early childhood caries [dissertation]. Perm; 2018. 153 p. (In Russ.)]

3. Микляев С.В., Микляева И.А., Леонова О.М. и др. Стоматологический статус и профилактика стоматологических заболеваний у беременных // Актуальные проблемы медицины. 2021. № 1. [Miklyaev S.V., Miklyaeva I.A., Leonova O.M. et al. Dental status and prevention of dental diseases in pregnant women. *Actual problems of medicine*. 2021. № 1. (In Russ.)] Доступно по: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/stomatologicheskii-status-i-profilaktika-stomatologicheskikh-zabolevaniy-u-beremennykh-1> Ссылка активна на 09.05.2023.

4. Кисельникова Л.П., Кириллова Е.В. Основные принципы профилактики кариеса зубов у детей раннего возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. № 5. С. 90–92. [Kisel'nikova L.P., Kirillova E.V. Basic principles of prevention of dental caries in children of early age. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2011; 5: 90–92. (In Russ.)]

5. Попова Н.С., Тигрова Ю.И., Кисельникова Л.П. Стоматологические заболевания и уровень санитарно-гигиенических знаний беременных женщин // Тихоокеанский медицинский журнал. 2013. № 1. С. 44–46. [Popova N.S., Tigrova Yu.I., Kisel'nikova L.P. Dental diseases and the level

of sanitary-hygienic knowledge of pregnant women. *Pacific Medical Journal*. 2013; 1: 44–46. (In Russ.)]

6. Байрамова А. Н. Особенности гигиены ротовой полости в период беременности // Евразийский научный журнал. 2017. № 1. С. 96–97. [Bayramova A. N. Features of oral hygiene during pregnancy // *Eurasian Scientific Journal*. 2017; 1: 96–97. (In Russ.)]

7. Маслак Е. Е., Родионова А. С., Яновская М. Л. и др. Современные концепции лечения кариеса молочных зубов у детей раннего возраста // Клиническая стоматология. 2015. № 3 (75). С. 8–12. [Maslak E. E., Rodionova A. S., Yanovskaya M. L. et al. Modern concepts of treatment of caries of milk teeth in young children. *Clinical Dentistry*. 2015; 3 (75): 8–12. (In Russ.)]

УДК 314.33

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-66-71

## ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА НАСЕЛЕНИЯ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ (ПО МАТЕРИАЛАМ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ И НЕНЕЦКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА)

Санников А. Л., Спиринов И. А., Хромцов Д. П., Кубышкина Ю. Н., Мордовский Э. А.

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск, Россия (163000, г. Архангельск, пр-т Троицкий, 51), e-mail: cia-10@mail.ru

**Цель:** выполнить сравнительный анализ репродуктивного потенциала населения Архангельской области и Ненецкого автономного округа как единой административной единицы (АО), населения Северо-Западного федерального округа (СЗФО) и России (РФ) в 2000–2022 гг. Выполнено ретроспективное исследование, материалом для которого явились данные Единой межведомственной информационно-статистической системы (ЕМИСС) по РФ, СЗФО и АО. Репродуктивный потенциал населения аппроксимирован значениями социально-демографических и медицинских статистических показателей (в т.ч. абсолютных и относительных величин); его динамика – показателями динамического ряда (в т.ч. количественная оценка тенденции изменения значений статистических величин выполнена с помощью полиномиального тренда). В 2000–2022 гг. общая численность населения АО сократилась на 374,3 тыс. чел. (темп убыли: – 26,9%); в АО, СЗФО и РФ отмечалось волнообразное изменение значений коэффициента брачности населения; динамика значений коэффициента разводимости не имела выраженного тренда. Возраст вступления в первый брак населения РФ увеличивается, при этом с 2012 года значение суммарного коэффициента рождаемости населения стремительно снижается. В 2000–2020 гг. в АО темп убыли количества регистрируемых медицинских абортос составил –69,0%, в РФ –79,5%. При общем снижении количества регистрируемых случаев заболеваний, передающихся половым путем, уровень бесплодия населения АО с 2017 года значительно выше, чем в СЗФО и в целом в РФ. Анализ значений показателей репродуктивного потенциала населения АО характеризует происходящие процессы как депопуляционные, что требует разработки комплекса мер по улучшению демографической ситуации, укреплению здоровья населения и популяризации института брака и семьи.

**Ключевые слова:** репродуктивное здоровье, Архангельская область, Северо-Западный федеральный округ, репродуктивный потенциал, репродуктивное поведение.

## CHARACTERISTICS OF REGIONAL RISK FACTORS OF THE REPRODUCTIVE POTENTIAL OF THE POPULATION OF THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA (BASED ON THE MATERIALS OF THE ARKHANGELSK REGION AND THE NENETS AUTONOMOUS OKRUG)

Sannikov A. L., Spirin I. A., Khromtsov D. P., Kubyshkina Yu. N., Mordovskiy E. A.

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia (163000, Arkhangelsk, Troitsky Ave., 51), e-mail: cia-10@mail.ru

**The aim of this study is to perform a comparative analysis of the reproductive potential in the Arkhangelsk Region and the Nenets Autonomous Okrug as a single administrative unit (AO), the Northwestern Federal District (NWFD) and Russia (RF) in 2000–2022. A retrospective study was carried out, the material for which was the data of the Unified Interdepartmental Information and Statistical System (EMISS) for the Russian Federation, the NWFD and AO. The reproductive potential of the population was approximated by the values of socio-demographic and medical statistical indicators (including absolute values and rates); its dynamics – by the values of the indicators of a time series (quantitative assessment of the trend was performed using a polynomial trend). In 2000–2022 the total population size of AO decreased by 374.3 thousand people (the rate of decline: – 26.9%). In AO, NWFD and the Russian Federation there was a wave-like change in the values of marriage rate. The dynamics of the values of divorce rate didn't show an obvious trend. The age of entry into the first marriage in RF has increased. Since 2012 the total fertility rate has been rapidly decreasing. In 2000–2020 the number of registered medical abortions in AO decreased by –69.0%, in RF by –79.5%. The number of registered cases of sexually transmitted diseases decreased in 2000–2021, but the infertility**

rate of the AO's population since 2017 has been significantly higher than in the NWFD and in RF in general. Indicators of the reproductive potential in the AO has been analyzed. The analysis of the values characterizes the ongoing processes as depopulation, which requires designing a set of measures to improve the demographic situation, to strengthen the health of the population and to popularize marriage and family.

Keywords: reproductive health, Arkhangelsk district, Northwestern Federal region, reproductive potential, reproductive behavior.

## Введение

Европейский Север РФ характеризуется экстремальными природно-климатическими условиями, низкой плотностью населения и сравнительно большой территорией, включающей в себя следующие административные субъекты: Республики Карелия и Коми, Вологодская и Мурманская области, а также Архангельская область (АО), которая объединяет в своем составе Ненецкий автономный округ и собственно Архангельскую область. Ненецкий автономный округ и часть территории Архангельской области входят в состав Арктической зоны России. Развитие данной зоны, а именно сохранение и поддержание ее трудовых ресурсов, в том числе за счет повышения репродуктивного потенциала (РП), является одной из приоритетных задач страны [1]. РП – важнейший демографический и медицинский показатель, характеризующий способность населения к воспроизводству при определенных климатических, медицинских и социальных факторах. РП включает в себя репродуктивное здоровье (поддержание репродуктивной функции человека) и репродуктивное поведение (желание и возможность человека создать семью) [2, 3]. Для оценки РП применяются следующие показатели [4]:

- социально-демографические (численность населения и половозрастной состав; браки; разводы; коэффициент устойчивости браков; возраст лиц, вступающих в брак);
- медицинские (рождаемость и суммарный коэффициент рождаемости; возраст матерей; аборт; бесплодие; инфекции, передающиеся половым путем (ИППП));
- экономические (благополучие семьи и страны как гарант безопасности).

Цель исследования: выполнить сравнительный анализ РП населения Архангельской области и Ненецкого автономного округа как единой административной единицы (АО), населения Северо-Западного федерального округа (СЗФО) и России (РФ) в 2000–2022 гг.

## Материал и методы

В качестве информационной базы использовались статистические данные Единой межведомственной информационно-статистической системы, Управления Федеральной службы государственной статистики по России, а также по Архангельской области и Ненецкому автономному округу. Анализ временных рядов выполнялся с помощью Microsoft Excel 2010. Репродуктивный потенциал населения аппроксимирован значениями социально-демографических и медицинских статистических показателей (в том числе абсолютных и относительных величин); его динамика – показателями динамического ряда (в том числе количественная оценка тенденции изменения значений статистических величин выполнена с помощью полиномиального тренда; значение коэффициента аппроксимации  $R^2$  характеризовало степень совпадения фактических данных с расчетными).

## Результаты исследования

На 1 января 2022 года на территории АО проживало 1016,0 тыс. человек, из которых 77% (787,0 тыс. человек) – в городских поселениях и 23% (229,0 тыс. человек) – в сельских поселениях. С 2000 по 2022 гг. численность населения региона уменьшилась на 374,3 тыс. человек (темпы убыли: – 26,9%). В половой структуре населения в 2022 году преобладали женщины (53,0%); удельный вес мужского населения составил 47,0% [5, 6]. В возрастной структуре населения Архангельской области преобладают граждане трудоспособного возраста (56,2%); каждый четвертый житель региона (25,4%) – старше трудоспособного возраста [7]. Таким образом, значение коэффициента демографической нагрузки в 2022 г. составило 779,4 чел., не относящихся к трудоспособному населению, на 1000 чел. населения трудоспособного возраста.

Число зарегистрированных браков в АО в 2021 г. составило 6478 против 5250 в 2020 году. Темпы прироста значения коэффициента брачности населения составили в АО: +23,39%; в СЗФО +21,4%, а в РФ: +19,81% (рис. 1). В 2000–2021 в АО, СЗФО и РФ отмечалось волнообразное изменение значений коэффициента брачности населения; среднегодовой темп прироста составил +0,54% в РФ, +1,17% в СЗФО и +1,91% в АО [8, 9]. По мнению авторов, указанную тенденцию можно объяснить отсутствием желания пар официально регистрировать свои отношения в органах ЗАГС и выбором альтернативной позиции – сожительства, по которой официальной статистики не ведется. Эти обстоятельства затрудняют объективную оценку репродуктивного здоровья населения.

В 2021 г. по сравнению с 2020 г. увеличился уровень разводимости населения: на 13,4% – в АО,

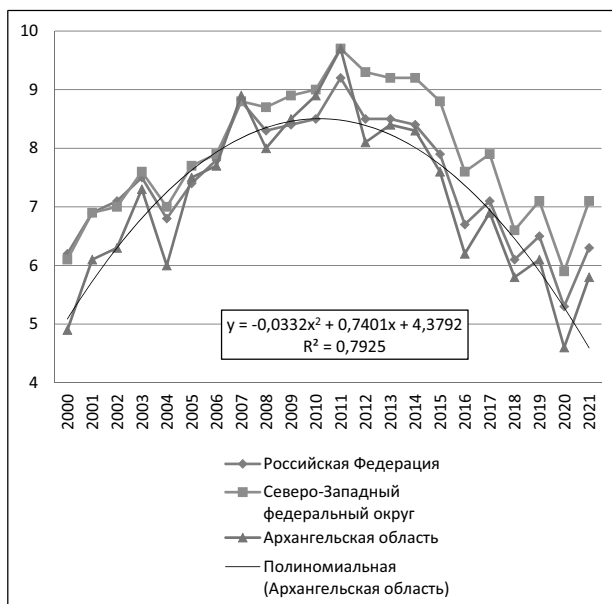


Рис. 1. Динамика значений коэффициента брачности населения АО, СЗФО и РФ в 2000–2021 гг. (%)

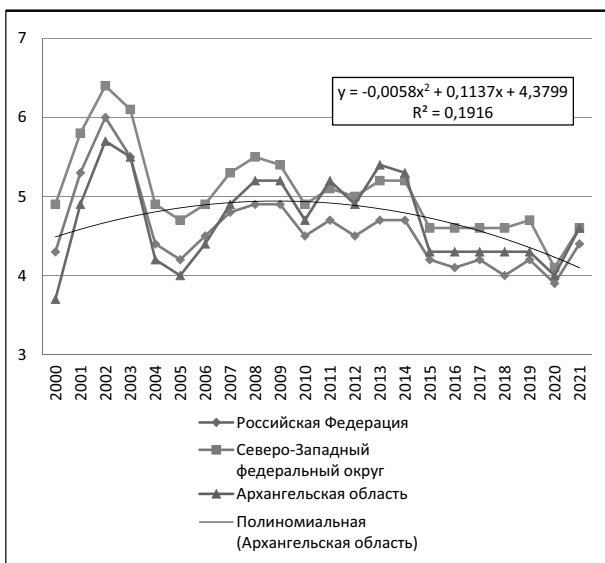


Рис. 2. Динамика значений коэффициента разводимости населения АО, СЗФО и РФ в 2000–2021 гг. (%)

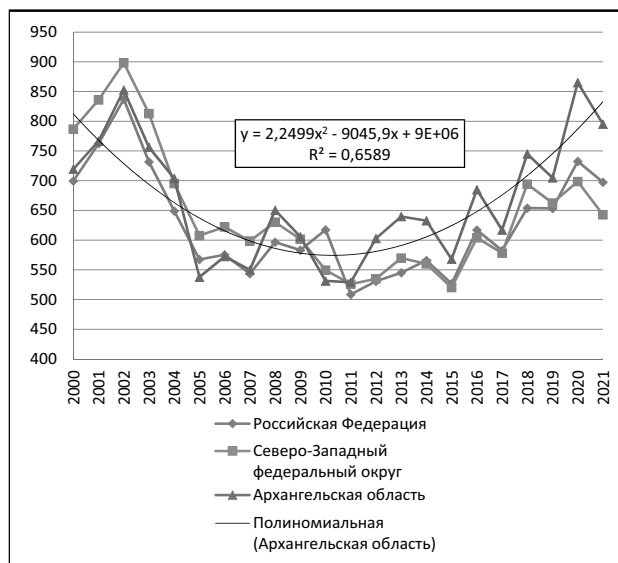


Рис. 3. Динамика значений коэффициента устойчивости браков на территории АО, СЗФО и РФ в 2000–2021 гг. (%)

на 10,5% – в СЗФО и на 14,1% – в целом в РФ. Средний абсолютный прирост (убыль) значения показателя (на 1000 чел. населения) в 2000–2021 гг. в АО составил +0,04%, в СЗФО – -0,014%, в РФ - +0,01% (рис. 2) [9, 10].

Важнейшим демографическим показателем, характеризующим семейно-брачные отношения, является коэффициент устойчивости браков ( $K_{уст.браков}$ ). Рассчитывается значение показателя по формуле (1):

$$(1) K_{уст.браков} = \frac{K_{браков}}{K_{разводов}} \times 1000,$$

где  $K_{браков}$  (общий коэффициент браков) – отношение количества браков к среднегодовой численности населения, умноженное на 1000 (в ‰), а  $K_{разводов}$  (общий коэффициент разводов) – отношение количества разводов к среднегодовой численности населения, умноженное на 1000 (в ‰) [11].

В 2021 году значение коэффициента устойчивости браков населения АО составило 795,3‰; с 2011 года оно значительно выше, чем для населения СЗФО или РФ (рис. 3).

В РФ отмечается тенденция к увеличению среднего возраста вступления граждан в брак. Так, если в 1960 г. 52,7% женихов и 51,8% невест были в возрасте 20–24 лет, то в 2021 году большинство первых браков заключено лицами в возрасте 25–34 лет [12]. В АО в 2021 г. более трети женихов и невест были в возрасте 35 лет и старше (табл. 1) [5]. Значительный удельный вес лиц, заключающих брак в столь позднем возрасте, можно объяснить демографическим переходом, длительным сожительством, предшествующим браку, а также заключением гражданами повторных браков. Как следствие, институт брака все более воспринимается как официальное супружество; при этом внимание граждан не акцентируется на репродуктивных намерениях.

Таблица 1

Возраст женихов и невест, заключивших брак в 2021 году, в АО, СЗФО и РФ, абс. (%)

	Возраст жениха (лет)				Возраст невесты (лет)			
	<18	18–24	25–34	≥35	<18	18–24	25–34	≥35
РФ	614 (0,1)	174836 (18,9)	435526 (47,2)	312574 (33,8)	4453 (0,5)	289199 (31,3)	360245 (39,0)	269653 (29,2)
СЗФО	34 (0,1)	15264 (15,4)	46658 (47,2)	36939 (37,3)	245 (0,3)	24641 (24,9)	42440 (42,9)	31569 (31,9)
АО	2 (0,1)	1071 (16,5)	2877 (44,4)	2528 (39,0)	33 (0,5)	1701 (26,3)	2529 (39,0)	2215 (34,2)

По данным Федеральной службы государственной статистики [13], в 2021 г. в Архангельской области и Ненецком автономном округе родилось живыми 9026 детей. Уровень рождаемости населения, достигнув максимума во второй половине 2010-х гг., резко сократился к началу третьего десятилетия XXI века (рис. 4). Указанная тенденция была характерна не только для региона и СЗФО, но и для всей РФ, отражая сокращение абсолютной численности женщин фертильного возраста. Соответственно, повышение рождаемости и поддержке семей с детьми следует рас-

сматривать в качестве приоритетной задачи работы всех государственных институтов.

В 2000–2020 гг. в РФ изменился возрастной состав матерей рожденных детей [5]. Ежегодно уменьшается удельный вес матерей в возрасте до 24 лет (в т.ч. в возрасте 15–17 лет – на 0,1%; 18–19 лет – на 0,4%; в 20–24 года – на 1,1%). Вместе с тем отмечается увеличение удельного веса матерей в возрасте 25 лет и старше (в т.ч. в возрасте 25–29 лет – на 0,1%; 30–34 лет – на 0,9%; 35–39 лет 0 на 0,6%). Таким образом средний возраст матери в 2019 году в АО составил

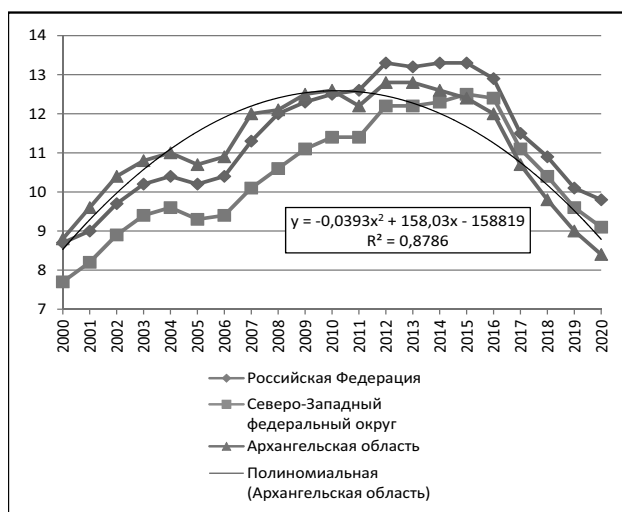


Рис. 4. Динамика рождаемости населения АО, СЗФО и РФ в 2000–2020 гг. (%)

29,3 года, в СЗФО – 29,5 года, а в РФ – 28,7 года [14]. Увеличение среднего возраста матери обуславливает повышение риска развития экстрагенитальной патологии, патологий перинатального периода и, как следствие, накопление и передачу в ряду поколений негативных генетических факторов.

Прерывание беременности – глобальная проблема охраны репродуктивного здоровья населения. Согласно официальным данным Министерства здравоохранения РФ, в 2020 г. частота зарегистрированных прерываний беременности (на 1000 женщин фертильного возраста) составила 13,1 случая в целом по стране и 16,8 – в АО. Темп убыли значений показателя в 2000–2020 гг. в РФ составил -79,5%, в АО: -69,0% [15, 16]. Снижение частоты прерываний беременности можно связать с совершенствованием и повышением доступности методов контрацепции, повышением уровня жизни граждан. С другой стороны, значимым фактором является изменение жизненных установок молодых женщины, среди которых преобладает стремление к карьерному росту, финансовой независимости, что в той или иной мере «разрушает» институт семьи, установки на детность.

Заболевания репродуктивной системы, в частности бесплодие и ИППП, – серьезная проблема, которая снижает репродуктивные возможности демографического развития региона. Распространенность мужского бесплодия в АО в 2011–2019 гг. увеличивается, при этом в 2017–2019 гг. значение статистического показателя (на 100 тыс. чел.) для населения региона было значительно выше, чем в СЗФО и в целом по стране [17]. Распространенность женского бесплодия (на 100000 женщин в возрасте 18–49 лет), по данным Федеральной службы государственной статистики, в 2015–2020 гг. снизилась на 30,1% (с 280,3 случая до 196,0 случая) [15]. Вместе с тем эти данные могут не отображать реального эпидемиологического процесса.

В РФ отмечается заметное снижение первичной заболеваемости населения ИППП (табл. 2) [18]. При этом уровень заболеваемости населения АО сифилисом и гонореей выше, чем в целом по стране [19], что отчасти объясняется отсутствием стереотипа полового самосохранительного поведения, которое является управляемым элементом медицинской активности в популяции. Вместе с тем популяризация барьерных

методов контрацепции, повышение сексуальной грамотности населения, появление возможности анонимного обследования в частных медицинских центрах позволили сократить уровень учтенной заболеваемости сифилисом населения АО в 2014–2019 гг. на 13,7%, а гонококковой инфекцией – на 60,5% [18, 19].

Таблица 2

Темп прироста (убыли) учтенной заболеваемости населения РФ и СЗФО ИППП в 2014–2019 гг. (на 100 тыс. чел. населения), в %

	СЗФО	РФ
Сифилис	-46,5	-40,0
Гонококковая инфекция	-65,9	-67,2
Урогенитальный трихомоноз	-48,1	-46,5
Урогенитальная хламидийная инфекция	-45,2	-45,7
Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция	-12,8	-20,7
Аногенитальные (венерические) бородавки	-6,2	1,4

### Обсуждение

Проведенное нами исследование показывает неоднородность прогностического репродуктивного потенциала в АО. Было установлено:

- уменьшение общей численности жителей Архангельской области на 374,3 тыс. человек за исследуемый период;
- количество зарегистрированных браков за 2000–2021 гг. в АО в среднем меньше, чем в СЗФО и стране в целом, при этом отмечается положительная динамика к увеличению зарегистрированных браков. В СЗФО количество зарегистрированных браков выше, чем по стране. В АО количественный прирост браков равен количественному приросту разводов;
- за анализируемый период количество разводов в АО и СЗФО больше, чем по стране в целом, но отмечается снижение данного показателя;
- коэффициент устойчивости браков в АО с 2011 года значительно превышает аналогичный по СЗФО и РФ. Средний абсолютный прирост браков равен среднему абсолютному приросту разводов за анализируемый период;
- по всей стране увеличивается возраст вступления в брак (как у женщин, так и у мужчин), в 2021 году в АО чаще всего регистрировались браки у женщин и мужчин в возрасте 25–34 лет;
- среди исследуемых регионов у АО за 2000–2020 гг. самые низкие темп прироста СКР и темп прироста количества родившихся детей на 1000 населения за год, следовательно, для АО характерен суженный тип воспроизводства населения;
- в АО отмечается тенденция к увеличению возраста рожениц, в 2020 году 32,2% от всех родов были у женщин в возрасте 30–34 лет, что является самой многочисленной группой среди других возрастов;
- по всей России уменьшается количество прерванных беременностей: за 2000–2020 гг. в АО темп прироста количества регистрируемых медицинских аборт = -69,0%, а в РФ = -79,5%;
- основными рисками, влияющими на репродуктивное здоровье женщин АО, являются артифика-

циальные аборт и ИППП (гонорея и сифилис), уровни которых, имея тенденцию к снижению, превышают соответствующие показатели по сравнению с РФ;

- фиксируется тенденция увеличения случаев бесплодия среди мужчин в АО, требующая активизации профилактических и компенсаторных мер;

- по всей стране за 2014–2019 гг. отмечается снижение заболеваемости сифилисом и гонореей, однако уровень заболеваемости данными нозологиями в АО остается выше общероссийского.

## Заключение

Охрана репродуктивного здоровья – важнейшее направление в Концепции демографического развития России и Арктики. АО в связи с климатогеографическими особенностями является субъектом РФ, требующим пристального внимания, особенно в вопросах демографии и репродуктивного здоровья. Наше исследование указывает на несовершенное оказание социальной поддержки и медицинской помощи на всех этапах ее оказания, касающихся репродуктивного здоровья жителей АО, а также на недостаточное мотивирование молодых лиц на создание и поддержание института брака и семьи.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Указ Президента Российской Федерации «О Стратегии развития Арктической зоны Российской Федерации и обеспечения национальной безопасности на период до 2035 года» от 26 октября 2020 г. № 645. [Decree of the President of Russian Federation «O Strategii razvitiya Arkticheskoi zony Rossiiskoi Federatsii i obespecheniya natsional'noi bezopasnosti na period do 2035 goda». 26 October 2020 N 645. (In Russ.)] Доступно по URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202010260033>. Ссылка активна на 20.04.2023.

2. Низамова Э.И., Мусина Ф.С., Гафаров И.Р., Данилов Р.А. Репродуктивный потенциал России и пути его улучшения // Экономика и управление: научно-практический журнал. 2018. № 1 (139). С. 110–113. [Nizamova E. I., Musina F. S., Gafarov I. R., Danilov R. A. Russia's reproductive potential and ways to its improving. *Economics and Management*. 2018; 1 (139): 110–113. (In Russ.)]

3. Архипова М.П., Хамошина М.Б. Репродуктивное поведение: известные факты и новые гипотезы // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. 2018. № 3 (21). С. 15–20. [Arkhipova M. P., Khamoshina M. B. Reproductive behavior: known facts and new hypotheses. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2018; 3–21: 15–20. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2303-9698-2018-13001

4. Гладкая В.С., Грицинская В.Л. Современные тенденции репродуктивного и демографического потенциала в Республике Хакасия // Вятский медицинский вестник. 2023. № 1 (77). С. 67–73. [Gladkaya V. S., Gritsin'skaya V. L. The current trends in reproductive and demographic potential in the Republic of Khakassia. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2023; 1–77: 67–73. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2220-7880-2023-1-67-73.

5. Демографический ежегодник России. 2021: Стат. сб./Д 31 Росстат. М., 2021. 256 с. [Demograficheskii ezhegodnik Rossii. 2021: Stat.sb./D 31 Rosstat. Moscow, 2021. 256 p. (In Russ.)]

6. Численность населения по отдельным возрастным группам / Управление Федеральной службы государственной статистики по Архангельской области и Ненецкому автономному округу. [Chislennost' naseleniya po otdel'nym vozrastnym grupпам. Upravlenie Federal'noi sluzhby gosudarstvennoi statistiki po Arkhangel'skoi oblasti i Nenetskomu avtonomnomu okrugu. (In Russ.)] Доступно по: URL: <https://29.rosstat.gov.ru/population11>. Ссылка активна на 28.04.2023.

7. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2022 года / Федеральная служба государственной статистики. [Chislennost' naseleniya Rossiiskoi Federatsii po polu i vozrastu na 1 yanvarya 2022 goda. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki. (In Russ.)] Доступно по: URL: [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul\\_chislen\\_nasel-pv\\_01-01-2022.pdf](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2022.pdf) Ссылка активна на 28.04.2023.

8. Число браков в расчете на 1000 населения за год // Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС) Государственная статистика. [Chislo brakov v raschete na 1000 naseleniya za god. Edinaya mezhvedomstvennaya informatsionno-statisticheskaya sistema (EMISS) Gosudarstvennaya statistika. (In Russ.)] Доступно по: URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/31266> Ссылка активна на 28.04.2023.

9. Семья и дети в России. 2021. М.: «Перо», 2022. 120 с. [Sem'ya i deti v Rossii. 2021. Moscow: Pero; 2022. 120 p. (In Russ.)]

10. Число разводов в расчете на 1000 населения за год // Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС) Государственная статистика. [Chislo razvodov v raschete na 1000 naseleniya za god. Edinaya mezhvedomstvennaya informatsionno-statisticheskaya sistema (EMISS) Gosudarstvennaya statistika. (In Russ.)] Доступно по: URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/31268> Ссылка активна на 28.04.2023.

11. Петрова С.А., Борисова У.С. Анализ динамики брачности и разводимости в Республике Саха (Якутия) за 1980–2019 гг. // Общество: социология, психология, педагогика. 2021. № 6 (86). С. 14–19. [Petrova S. A., Borisova U. S. Analysis of the dynamics of marriage and divorce in the Republic of Sakha (Yakutia) for 1980–2019. *Obshchestvo: sotsiologiya, psikhologiya, pedagogika*. 2021; 6–86: 14–19. (In Russ.)] DOI: 10.24158/spp.2021.6.1.

12. Третьякова Е.А. Идеальный брачный возраст // Вестник Санкт-Петербургского университета. Социология. 2018. Т. 11. № 2. С. 190–211. [Tret'yakova E. A. The ideal age of marriage. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Sotsiologiya*. 2018; 11 (2): 190–211. (In Russ.)] DOI: 10.21638/11701/spbu12.2018.204

13. Естественное движение населения / Управление Федеральной службы государственной статистики по Архангельской области и Ненецкому автономному округу. [Estestvennoe dvizhenie naseleniya. Upravlenie Federal'noi sluzhby gosudarstvennoi statistiki po Arkhangel'skoi oblasti i Nenetskomu avtonomnomu okrugu. (In Russ.)] Доступно по: URL: <https://29.rosstat.gov.ru/population1001> Ссылка активна на 28.04.2023.

14. Ростовская Т.К., Шабунова А.А., Архангельский В.Н. и др. Демографическое самочувствие регионов России: Национальный демографический доклад 2020. Москва: «ПЕРСПЕКТИВА», 2021. 214 с. [Rostovskaya T. K., Shabunova A. A., Arkhangel'skiy V. N. et al. Demograficheskoe samochuvstvie regionov Rossii: Natsional'nyi demograficheskii доклад 2020. Moscow: PERSPEKTIVA; 2021. 214 p. (In Russ.)] DOI: 10.38085/978-5-905790-49-2-2020-1-210



15. Здравоохранение в России – 2021. М.: «Росстат», 2021. [Zdravookhranenie v Rossii – 2021. Moscow: Rosstat; 2021. (In Russ.)]

16. Число прерываний беременности / Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС) Государственная статистика. [Chislo preryvaniy beremennosti. Edinaya mezghvedomstvennaya informatsionno-statisticheskaya sistema (EMISS) Gosudarstvennaya statistika. (In Russ.)] Доступно по: URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/41696>. Ссылка активна на 28.04.2023.

17. Цыганова О.А., Баланда Р.В. Состояние и тенденции заболеваемости болезнями мочеполовой системы взрослого населения Архангельской области в 2010–2019 гг. // Социальные аспекты здоровья населения. 2022. Т. 68. № 1. [Tsyganova O. A., Balanda R. V. The state and trends in the incidence of diseases of the genitourinary system of the adult population of the Arkhangelsk region in 2010–2019. *Sotsial'nye aspekty*

*zdorov'ya naseleniya*. 2022; 68 (1). (In Russ.)] DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-1-8.

18. Потекаев Н.Н., Купеева И.А., Иванова М.А. и др. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации в 2014–2019 гг. // Клиническая дерматология и венерология. 2021. Т. 20. № 1. С. 25–32. [Potekaev N. N., Kupeeveva I. A., Ivanova M. A. et al. Incidence of sexually transmitted infections in the Russian Federation in 2014–2019. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2021; 20 (1): 25–32. (In Russ.)] DOI: 10.17116/klinderma20212001125

19. Число зарегистрированных случаев инфекционных заболеваний / Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС) Государственная статистика. [Chislo zaregistrovannykh sluchaev infektsionnykh zabolevaniy. Edinaya mezghvedomstvennaya informatsionno-statisticheskaya sistema (EMISS) Gosudarstvennaya statistika. (In Russ.)] Доступно по: URL: <https://fedstat.ru/indicator/38208>. Ссылка активна на 28.04.2023.

УДК 613.955; 616.31-053.5:613.955

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-71-77

## ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ОСНОВНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПОЛНЫХ И ЗАМЕЩАЮЩИХ СЕМЬЯХ

<sup>1,2</sup>Хадыева М.Н., <sup>3</sup>Галиуллин А.Н., <sup>1</sup>Блашкова С.Л.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49), e-mail: [madina-565@mail.ru](mailto:madina-565@mail.ru)

<sup>2</sup>Стоматологическая клиника ООО «УниДент», г. Казань, Россия (421001, Казань, ул. Чистопольская, д. 79)

<sup>3</sup>Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия (420012, Казань, ул. К. Маркса, 76)

**Цель:** изучение особенностей распространения основных стоматологических заболеваний у детей дошкольного возраста, проживающих в полных и замещающих семьях, и их сравнительной характеристики. В исследовании приняли участие дети дошкольного возраста до 1 года и до 6 лет включительно, проживавшие как в полных (1842 семьи, 1929 детей), так и в замещающих семьях (25 семей, 26 детей) Республики Татарстан. Замещающие семьи – это семьи, в которых дети-сироты или отказные дети проживали в новой семье – усыновителей. В рамках исследования нами были выделены наиболее распространенные стоматологические заболевания, такие как кариес зубов и его осложнения, некариозные болезни зубов, зубочелюстные аномалии, заболевания пародонта и заболевания слизистой рта ребенка. Распространенность основных стоматологических заболеваний среди детей дошкольного возраста существенно отличалась в зависимости от типа семьи ребенка и его возраста. Дети из замещающих семей были наиболее подвержены зубочелюстным аномалиям и некариозным заболеваниям зубов, распространенность этих заболеваний достигала 100% случаев. Дети из полных и замещающих семей были неодинаково подвержены кариесу и его осложнениям, заболеваниям слизистой рта и воспалительным заболеваниям пародонта, причем распространенность данных заболеваний прогрессировала с возрастом ребенка. Полученные результаты о распространенности основных стоматологических заболеваний среди детей дошкольного возраста целесообразно учитывать при планировании индивидуальных программ профилактики стоматологических заболеваний, а также в рамках диспансеризации с учетом типа семьи ребенка.

**Ключевые слова:** кариес зубов и его осложнения, заболевания пародонта, заболевания слизистой рта, зубочелюстные заболевания, дети дошкольного возраста, полные семьи, замещающие семьи.

## CHARACTERISTICS OF PREVALENCE OF THE MOST COMMON DENTAL DISEASES AMONG PRESCHOOL CHILDREN LIVING IN TRADITIONAL AND SUBSTITUTE FAMILIES

<sup>1,2</sup>Khadyeva M. N., <sup>3</sup>Galiullin A. N., <sup>1</sup>Blashkova S. L.

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia (420012, Kazan, Butlerov St., 49), e-mail: [madina-565@mail.ru](mailto:madina-565@mail.ru)

<sup>2</sup>Dental Clinic Unident, Kazan, Russia (421001, Kazan, Chistopolskaya St., 79)

<sup>3</sup>Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia (420012, Kazan, K. Marx St., 76)

The purpose of the research is to study prevalence of the main dental diseases in children of preschool age living in nuclear and substitute families and give their comparative characteristics. Preschool children from 1 to 6 years of age living in nuclear (1842 families, 1929 children) as well as substitute families (25 families, 26 children) of the Republic of Tatarstan took part in the research. Substitute families are families in which orphaned or abandoned children lived in a new adoptive family. During the research we found out the most widespread children's dental diseases, such as: dental decay and its complications, noncarious diseases of teeth, dentofacial anomalies, periodontal diseases and oral mucous membrane diseases. The prevalence of the main dental diseases among children of preschool age significantly differs depending on the type of a family and the child's age. Children from substitute families are most susceptible to malocclusions and non-carious dental diseases; the prevalence of these diseases reaches 100% of the cases. Children from traditional and substitute families are not equally susceptible to tooth decay and its complications, oral mucosa diseases and inflammatory periodontal diseases; prevalence of these diseases progresses with the age of the child. The results obtained should be taken into account when planning individual programs for dental diseases prevention, as well as during regular dental check-ups taking into account the type of a child's family.

Keywords: dental decay and its complications, periodontal diseases, oral mucosa diseases, dental diseases, preschool children, nuclear families, substitute families.

## Введение

Стоматологические заболевания широко распространены среди всего населения земного шара, независимо от возраста и пола. По данным ВОЗ (2022), распространенность заболеваний полости рта достигает 3,5 миллиарда человек среди населения земли [1].

Распространенность кариеса и его осложнений, по данным из литературных источников, среди детей дошкольного возраста достигает более 70%, зубочелюстных аномалий 80%, заболеваний пародонта и слизистой рта – 98% [2–6]. Распространенность стоматологических заболеваний среди детей имеет ряд своих особенностей, так как дети не часто предъявляют жалобы, а также зачастую не соблюдают гигиену рта и злоупотребляют углеводистой пищей [7–10]. Установлено, что, независимо от статуса семьи, многие дети не имеют здоровых привычек питания и необходимых навыков по уходу за полостью рта. В некоторых семьях, особенно с низким уровнем дохода, недостаточно внимания уделяется формированию у детей навыков регулярной и тщательной гигиены рта с использованием дополнительных средств гигиены [11–13]. Влияние общего соматического здоровья ребенка, а также неблагоприятное социально-экономическое положение семьи играют не последнюю роль в развитии стоматологических заболеваний у детей разных возрастных групп [14]. В последние годы значительно возросло число семей с отрицательным психологическим климатом и сложными межличностными отношениями, увеличилось количество детей, входящих в группу социального риска [15]. Ежегодно появляется все больше детей, оставшихся без попечения родителей, растет число родителей, лишенных родительских прав, увеличивается количество безнадзорных, беспризорных и отказных детей. Согласно семейно-правовому принципу о приоритете семейного воспитания детей ребенок, оставшийся без попечения родителей, подлежит передаче на воспитание в семью. Основными формами определения таких детей в семью являются усыновление (удочерение), опека или попечительство, приемная (замещающая) либо патронатная семья. Несмотря на появление у ребенка новой семьи усыновителей, дети из замещающего типа семей остаются наиболее уязвимыми к возникновению и развитию болезней среди детского населения [16]. Вопреки трансформации моделей и типов семейных отношений наиболее распространенным типом семьи остается полная семья,

в которой супружеская пара проживает совместно с общим ребенком или детьми [17]. В доступной литературе отсутствуют данные о стоматологической заболеваемости детей в зависимости от проживания в полной семье или в замещающей. В связи с этим несомненный интерес представляют изучение влияния типа семьи на стоматологическое здоровье ребенка дошкольного возраста, а также сравнительная характеристика стоматологического статуса у детей из полных и замещающих семей.

Цель исследования: изучение распространенности основных стоматологических заболеваний у детей дошкольного возраста, проведение сравнительной характеристики стоматологической заболеваемости у детей, проживающих в полных и замещающих семьях.

## Материал и методы

Для изучения стоматологического статуса у детей дошкольного возраста из полных и замещающих семей нами были обследованы дети, проживающие в Республике Татарстан, посещавшие детские дошкольные учреждения, а также непосредственно обратившиеся за оказанием медицинской помощи в стоматологические учреждения. Всего в исследовании приняли участие 1929 детей из 1842 полных семей и 26 детей из 25 замещающих семей. Обследование детей из полных и замещающих семей включало в себя осмотр ребенка, беседу с родителями и ребенком, стоматологическое обследование зубов и зубочелюстной системы, обследование слизистой рта и тканей пародонта. Полученные данные фиксировались в специально разработанную нами стоматологическую карту пациента согласно рекомендациям ВОЗ. В данной кар-

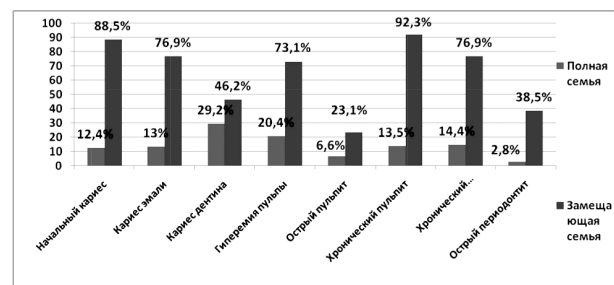


Рис. 1. Частота распространенности кариозных заболеваний и его осложнений у детей дошкольного возраста в зависимости от нозологии болезней

те отображены несколько разделов с вопросами и вариантами ответов к ним. Карта включала в себя разделы «Социально-гигиенические условия семьи», «Поведенческие факторы и образ жизни членов семьи», «Течение беременности», «Факторы питания», «Состояние рта и зубов ребенка». Обработка результатов производилась путем определения средних величин (M), средней ошибки показателя (m) и критерия Стьюдента (t). Достоверными считали различия между группами при вероятности ошибки менее 5% (p<0,05). Для определения влияния типа семьи на стоматологическую заболеваемость проведен расширенный анализ и был составлен двухфакторный дисперсионный комплекс.

### Результаты и их обсуждение

При анализе распространенности основных стоматологических заболеваний среди детей из полных и замещающих семей нами были установлены неко-

торые различия и закономерности. Так, из таблицы 1 видно, что кариозные поражения зубов среди детей из полных и замещающих семей распространены среди детей до 1 года. Однако имеются существенные различия при сравнении этого показателя между детьми из двух разных типов семей. Так, среди детей из полных семей распространенность кариеса увеличивалась с возрастом ребенка и достигала своего максимума в возрасте 4,6–6 лет (69,0±1,053%), среди обследованных детей из замещающих семей дети этого же возраста так же оказались наиболее подвержены кариозным поражениям по сравнению с детьми других возрастов. Распространенность кариеса среди детей 4,6–6 лет в замещающих семьях достигала 100% случаев. Из замещающих семей наименее подвержены кариозным поражениям оказались дети в возрасте от 1,1 до 2,5 года, распространенность кариеса и его осложнений составила 66,7±8,08% случаев.

Таблица 1

**Показатели распространенности кариеса и его осложнений среди детей дошкольного возраста, проживающих в полных и замещающих семьях**

Возраст	Число детей	Полная семья		Число детей	Замещающая семья	
		Число детей пораженных кариесом и его осложнениями	Распространенность (m±%)		Число детей пораженных кариесом и его осложнениями	Распространенность (m±%)
0–1	123	7	5,7±0,528%	–	–	–
1,1–2,5	185	49	26,5±1,005%	3	2	66,7±8,08
2,6–4,5	785	449	57,2±1,127%	13	12	92,3±9,01
4,6–6	836	577	69,0±1,053%	10	10	100
<b>Всего</b>	<b>1929</b>	<b>1083</b>	<b>56,1±1,129%</b>	<b>26</b>	<b>24</b>	<b>92,3±8,37</b>

При анализе частоты распространенности кариозных поражений в зависимости от нозологии болезни нами были установлены некоторые различия в зависимости от типа семьи ребенка. Из рис. 1 видно, что дети, проживающие в замещающих семьях, наиболее часто были подвержены возникновению осложненных форм кариеса. Среди детей из полных семей наиболее распространенными оказались кариес дентина – 29,2% (по МКБ-10, K02.1) и гиперемия пульпы – 20,4%, наи-

менее часто встречались формы острого периодонтита (2,8%, по МКБ-10, K.04.4) и острого пульпита (6,6%, по МКБ-10, K04.1). В то время, как у детей, проживающих в замещающих семьях, острый периодонтит встречался гораздо чаще – 38,5% случаев, острый пульпит – 23,1% случаев. Наиболее распространенными среди детей из замещающего типа семей оказались хронический пульпит 92,3% (по МКБ-10, K 04.3), начальные формы кариеса – 88,5% случаев.

Таблица 2

**Интенсивность кариеса зубов и его осложнений среди детей дошкольного возраста из полных и замещающих семей**

Возраст	Полная семья						Замещающая семья					
	Число пораженных зубов КПУ + кпу	На 1 обследованного прих-ся КПУ + кпу	Число пораженных зубов (кпу)	На 1 обследованного прих-ся (кпу)	Число пораженных зубов КПУ	На 1 обследованного прих-ся КПУ	Число пораженных зубов КПУ + кпу	На 1 обследованного прих-ся КПУ + кпу	Число пораженных зубов (кпу)	На 1 обследованного прих-ся (кпу)	Число пораженных зубов (КП)	На 1 обследованного прих-ся (КП)
0-1	42	0,34	42	0,34	–	–	–	–	–	–	–	–
1,1-2,5	149	0,81	149	0,81	–	–	14	4,67	14	4,67	–	–
2,6-4,5	2092	2,66	2084	2,65	8	0,01	89	6,85	78	6,0	11	0,85
4,6-6	3602	4,31	3396	4,06	206	0,25	78	7,8	60	6,0	18	1,8
<b>Всего</b>	<b>5885</b>	<b>3,05</b>	<b>5671</b>	<b>2,94</b>	<b>214</b>	<b>0,11</b>	<b>181</b>	<b>6,9</b>	<b>152</b>	<b>5,8</b>	<b>29</b>	<b>1,1</b>

При изучении распространенности кариеса и его осложнений среди детей, проживающих в полных и замещающих семьях, нами также была отмечена высокая

интенсивность кариозного процесса как в молочных, так и в постоянных зубах. При изучении интенсивности поражений кариесом и его осложнений нами

было определено, что среди детей из замещающего типа семей кариес зубов протекал более интенсивно: КПУ+кпу= 6,96 на одного обследованного. В то же время среди детей из полных семей интенсивность кариеса (КПУ+кпу) составила 3,05 случая на 1 обследованного. Наименее интенсивно кариозный процесс протекал в молочных зубах среди детей из полных семей до 1 года: КПУ+кпу=0,34 случая на одного обследованного.

При изучении распространенности зубочелюстных аномалий у детей из полных и замещающих семей нами было установлено, что дети из замещающих семей в возрасте от 1,1 года и до 6 лет включительно имели те или иные аномалии зубочелюстной системы. Распространенность ЗЧА составляла 100% случаев среди обследованных детей всех возрастных групп из замещающих семей (табл. 3). У детей, проживающих в полных семьях, заболевания зубочелюстной системы были наиболее выражены в возрасте 4,6–6 лет, распространенность которых составила 65,4±1,083% случаев. Наименее распространены зубочелюстные нарушения оказались у детей из полных семей в возрасте до 1 года – 8,9±0,648% случаев.

Таблица 3

**Распространенность зубочелюстных аномалий у детей дошкольного возраста из полных и замещающих семей**

Возраст	Число детей	Дети с ЗЧА	Распространенность (m±%)	Полная семья	Замещающая семья
				Распространенность (m±%)	Распространенность (m±%)
0–1	185	35	18,9±2,88	8,9±0,648	–
1,1–2,5	234	109	46,6±3,261	42,2±1,128	100%
2,6–4,5	1024	633	61,8±1,518	56,8±1,128	100%
4,6–6	1113	770	69,2±1,383	65,4±1,083	100%
<b>Всего</b>	<b>2556</b>	<b>1547</b>	<b>60,5±0,966</b>	<b>56,1±1,129</b>	<b>100%</b>

Также нами была подробно изучена нозология ЗЧА у детей дошкольного возраста, проживающих в полных и замещающих семьях. Среди детей из полных семей наиболее часто встречались дистальный прикус – 8,3% случаев, в то же время дети из замещающих семей были более подвержены данной патологии, частота распространенности дистального прикуса составила 15,4% случаев. При изучении распространенности ЗЧА в зависимости от нозологии заболевания нами было установлено, что глубокая резцовая дизокклюзия также была выявлена, как наиболее часто встречающаяся патология среди детей дошкольного возраста. Частота распространенности среди детей из полных семей составила 8,8% случаев, среди детей, проживающих в замещающих семьях – 15,4% случаев. Наименее часто среди детей из полных семей встречались такие зубные аномалии, как нарушение сроков прорезывания 1,4% случаев, и мезиальный прикус 2,3% случаев. Среди детей дошкольного возраста из замещающих семей наименее распространенными

среди ЗЧА в зависимости от нозологии оказались такие аномалии, как нарушение стираемости эмали зубов – 3,8% случаев, а также аномалии размеров и формы зубов (K00.2) – 3,8%.

При осмотре зубов детей дошкольного возраста вместе с кариозными поражениями нами были выявлены некариозные поражения зубов. Дети из обоих типов семей были подвержены некариозным поражениям. Среди детей дошкольного возраста из полных семей распространенность некариозных поражений составила 28,4±1,03%, наиболее подверженными некариозным заболеваниям из полных семей оказались дети в возрасте 4,6–6 лет, распространенность среди них достигала 36,0±1,66% случаев. В то же время дети из замещающих семей оказались достоверно больше подвержены некариозным заболеваниям, распространенность которых достигала 100% уже в возрасте детей от 1,1 года и до 2,5 года. Наименее подвержены некариозным поражениям оказались дети в возрасте до 1 года из полных семей – 8,1±2,46%. При изучении частоты поражаемости некариозными заболеваниями среди детей из полных и замещающих семей нами было установлено, что случаям тяжелой формы гипоплазии – аплазия (полное отсутствие эмали) были подвержены дети, проживающие в замещающих семьях (46,2%), в то время как среди детей из полных семей данное заболевание выявлено не было (рис 2.).

В то же время флюорозу зубов и местной гипоплазии эмали оказались подвержены только дети из полных семей – 1,8% и 10,6% случаев соответственно. Системная гипоплазия эмали среди детей дошкольного возраста из обоих типов семей оказалась менее распространенным заболеванием, чем системная гипоплазия, осложненная кариесом зубов. Системная гипоплазия эмали, осложненная кариесом, оказалась наиболее выражена среди детей из замещающих семей – 23,1% случаев, в то время как среди детей из полных семей распространенность составила 8,3% случаев. Эрозия эмали зубов оказалась наименее распространенным заболеванием среди детей из обоих типов семей.

Далее нами подробно было изучено состояние тканей пародонта и слизистой рта. При обследовании детей на предмет заболеваний пародонта нами были выделены только заболевания воспалительного характера – разные формы гингивита и пародонтит. При изучении распространенности заболеваний пародонта нами было установлено, что наименее выражены случаи воспалительных заболеваний пародонта оказались у детей до 1 года, проживающих в полных семьях, – 9,8±0,677%. Наиболее распространенными оказались заболевания пародонта среди детей из замещающих семей – 96,2±0,382% случаев, в то время как среди детей из полных семей распространенность заболеваний пародонта составила всего 48,7±1,138% случаев. У детей из замещающих семей в возрасте 1,1–2,5 года распространенность воспалительных заболеваний пародонта составила 100% случаев.

При анализе частоты распространенности заболеваний пародонта в зависимости от нозологии заболеваний нами было установлено, что у детей дошкольного возраста из полных и замещающих семей наиболее часто был выявлен генерализованный катаральный гингивит: среди детей из полных семей в 18,6% случаев, среди детей из замещающих семей – 26,9% случаев. Дети из обоих типов семей наименее часто были подвержены возникновению локализованного пародонти-

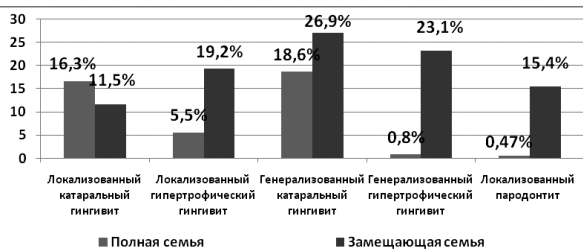


Рис. 3. Частота распространенности заболеваний пародонта в зависимости от нозологии среди детей дошкольного возраста у детей из полных и замещающих семей

та, по сравнению с другими заболеваниями пародонта, распространенность локализованного пародонтита составила 0,47% случаев у детей из полных семей, 15,4% – у детей их замещающих семей (рис. 3).

При анализе распространенности заболеваний слизистой рта у детей дошкольного возраста нами было установлено, что дети из полных семей в возрасте 1,1–2,5 года наименее подвержены возникновению заболеваний слизистой рта – 40,5±1,118% случаев, тогда как среди детей этого же возраста из замещающих семей распространенность заболеваний слизистой рта составила 100% случаев. Причем наименее распространенными оказались заболевания слизистой рта у детей из замещающих семей в возрасте 2,6–4,5 года, распространенность которых состави-

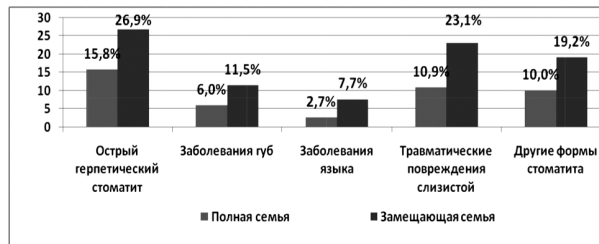


Рис. 4. Частота распространенности заболеваний слизистой рта у детей из полных и замещающих семей в зависимости от нозологии болезней

ла 84,6±10,011% случаев, наиболее подвержены дети в возрасте 4,6–6 лет – 90,0±9,489% случаев. Далее нами была подробно проанализирована частота распространенности заболеваний слизистой рта в зависимости от нозологии болезней. Самым распространенным заболеванием слизистой рта в зависимости от нозологии среди детей из обоих типов семей оказался острый герпетический стоматит, распространенность которого у детей из полных семей составила 15,8% случаев, у детей из замещающих семей – 26,9% случаев. У детей из обоих типов семей наименее часто были диагностированы заболевания языка, а именно: 2,7% случаев у детей из полных семей, 7,7% случаев у детей из замещающих семей (рис. 4).

Далее нами была изучена сила влияния типа семьи на стоматологическую заболеваемость у детей из замещающих и полных семей (табл. 4).

Таблица 4

**Сила влияния типа семьи на развитие стоматологических заболеваний у детей дошкольного возраста**

Тип семьи	Общее число обследованных семей	Число обследованных детей	Сила влияния стоматологических заболеваний ( $\Pi^2$ , %)				
			Кариес и его осложнения	Некариозные заболевания	Заболевания пародонта	ЗЧА	Заболевания слизистой оболочки рта
Полная семья	1842	1929	2,7 p<0,05	1,2 p>0,05	1,91 p<0,05	3,8 p<0,05	1,7 p<0,05
Замещающая семья	25	26	9,7 p<0,001	2,9 p<0,05	3,1 p<0,05	11,3 p<0,001	2,3 p<0,05

Изучение силы влияния типа семьи на стоматологическую заболеваемость показало, что в замещающих семьях наибольшее значение силы влияния было выявлено при ЗЧА ( $\Pi^2=11,3$ ; p<0,001), второе место по силе влияния занимает кариес ( $\Pi^2=9,7$ ; p<0,001). Наименьшая сила влияния типа семьи была выявлена при некариозных заболеваниях ( $\Pi^2=2,9$ ; p<0,05).

Высокая распространенность стоматологических заболеваний среди детей дошкольного возраста диктует необходимость поиска новых методов и способов их устранения с целью снижения риска развития осложнений и формирования патологических состояний организма. Изучение влияния типа семьи, а также закономерностей распространения основных стоматологических заболеваний в зависимости от нозологии, возраста и типа семьи может быть использовано при планировании профилактических программ и алгоритмов лечения.

**Заключение**

1. Возникновению и развитию основных стоматологических заболеваний подвержены дети самого раннего возраста до 1 года (раннее детство и младенчество). Распространенность кариозных поражений молочных зубов у детей из полных семей в возрасте

до года составила – 5,7±0,528% случаев. Детей из замещающих семей данного возраста не было в нашем исследовании.

2. Наиболее распространенными стоматологическими заболеваниями среди детей до 1 года оказались заболевания слизистой рта – 40,7±1,119% случаев, а именно: острый герпетический стоматит, причем во всех возрастных группах у детей из обоих типов семей.

3. Распространенность некоторых некариозных заболеваний имела особенности в зависимости от типа семьи ребенка, а именно: тяжелые формы аплазии были распространены только среди детей из замещающих семей – 46,2% случаев. В то время, как флюороз зубов (1,8%) и местная гипоплазия эмали (10,6%) были диагностированы только у детей из полных семей.

4. У детей дошкольного возраста в не зависимости от типа семьи среди заболеваний пародонта в нашем исследовании наиболее часто встречался генерализованный катаральный гингивит: 26,9% случаев у детей из замещающих семей, 18,9% случаев у детей из полных семей.

5. Наименее распространенными стоматологическими заболеваниями среди детей дошкольного возраста у детей из полных семей оказались некариоз-

ные болезни зубов – 28,4±1,03%, в то время как у детей из замещающих семей распространенность некариозных болезней составила 100%.

6. Интенсивность кариозного процесса протекала неодинаково в зависимости от типа семьи ребенка, у детей из полных семей интенсивность (КПУ+кпу) составляла 3,05 случая, в то время как у детей из замещающих семей (КПУ+кпу) – 6,96.

7. Распространенность ЗЧА среди детей из замещающих семей достигала 100% случаев среди всех обследованных детей вне зависимости от возраста. Распространенность ЗЧА среди детей из полных семей достигала своего пика в возрасте 4,6–6 лет и составляла 65,4±1,083% случаев.

8. У детей из полных и замещающих семей среди заболеваний ЗЧС наиболее часто встречалась глубокая резцовая дизокклюзия – 8,8% и 15,4% случаев соответственно. Вместе с тем, среди детей из замещающих семей также оказались высоко распространены случаи дистального прикуса, распространенность которого составила 15,4% случаев.

9. У детей из полных семей наиболее распространенной формой кариеса оказался кариес дентина – 29,2% случаев, в то время как у детей из замещающих семей – осложненный кариес в виде хронического пульпита – 92,3% случаев.

*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 [Internet]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/367204740\\_WHO's\\_Global\\_Oral\\_Health\\_Status\\_Report\\_2022\\_Actions\\_Discussion\\_Implementation](https://www.researchgate.net/publication/367204740_WHO's_Global_Oral_Health_Status_Report_2022_Actions_Discussion_Implementation). DOI:10.1111/ODI.14516
2. Нелюбина Е. О. Выявление интенсивности кариеса зубов у детей в организованных коллективах. Молодая наука – практическому здравоохранению / Материалы 92-й итоговой научно-практической конференции имени академика Е. А. Вагнера. Пермь, 2019. [Nelyubina E. O. Vyuyavleniye intensivnosti kariesa zubov u detei v organizovannykh kolektivakh. Molodaya nauka – prakticheskomu zdravookhraneniyu: Materialy 92-i itogovoi nauchno-prakticheskoi konferentsii imeni akademika E. A. Vagnera. Perm', 2019. (In Russ.)]
3. Никитина Е. С., Худорошков Ю. Г., Комиссарова Н. О. Распространенность и структура зубочелюстных аномалий у детей дошкольного возраста в г. Омск и в г. Тара Омской области // Стоматология детского возраста и профилактика. 2019. № 1. С. 11–14. [Nikitina E. S., Khudoroshkov Yu. G., Komissarova N. O. Prevalence and structure of dental anomalies in preschool children in Omsk and in Tara, Omsk region. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2019; 1: 11–14. (In Russ.)] DOI: 10.33925/1683-3031-2019-19-69-11-14
4. Абрамова Н. Е. Структура и распространенность поверхностных кариозных и некариозных поражений эмали постоянных и временных зубов у детей, обратившихся за плановой стоматологической помощью, в различных районах г. Санкт-Петербурга // Стоматология детского возраста и профилактика. 2021. № 3 (79). С. 191–198. [Abramova N. E. The structure and prevalence of superficial carious and non-carious lesions of enamel of permanent and temporary teeth in children who sought routine dental care in various areas

of St. Petersburg. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2021; 3 (79): 191–198. (In Russ.)] <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2021-21-3-191-198>

5. Олесов Е. Е., Каганова О. С., Миргазизов М. З. и др. Результативность устранения зубочелюстных аномалий у детей младшего школьного возраста // Медицина экстремальных ситуаций. 2020. № 2. С. 170–173. [Olesov E. E., Kaganova O. S., Mirgazizov M. Z. et al. The effectiveness of the elimination of dental anomalies in primary school children *Meditsina ekstremal'nykh situatsii*. 2020; 2: 170–173. (In Russ.)] Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultativnost-ustraneniya-zubochelyustnyh-anomaliy-u-detey-mladshego-shkolnogo-vozrasta> Ссылка активна на 23.10.2023.

6. Громова С. Н., Медведева М. С., Кайсина Т. Н. и др. Эпидемиологический статус детей города Кирова в 2022 году по критериям ВОЗ (2013) // Вятский медицинский вестник. 2023. № 4 (80). С. 69–73. [Gromova S. N., Medvedeva M. S., Kaisina T. N. et al. Epidemiological status of children of the city of Kirov in 2022 according to WHO criteria (2013). *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2023; 4 (80): 69–73. DOI 10.24412/2220-7880-2023-4-69-73

7. Lotto M., Strieder A. P., Ayala Aguirre P. E. et al. Parental v perspectives on early childhood caries: A qualitative study. *Int. J. Paediatr. Dent.* 2020; 30: 451–458: <https://doi.org/10.1111/ipd.12622>.

8. Patil S. S., Sarode S. C., Sarode G. S. et al. A bibliometric analysis of the 100 most cited articles on early childhood caries. *Int. J. Paediatr. Dent.* 2020; 30: 527–535: <https://doi.org/10.1111/ipd.12641>.

9. Смоляр Н. И., Малко Н. В. Динамика количества лейкоцитов в ротовой жидкости детей с хроническим катаральным гингивитом, проживающих на загрязненных территориях с дефицитом фтора и йода // Стоматология. 2019. № 2. С. 67–70. [Smolyar N. I., Malko N. V. Dynamics of the number of leukocytes in the oral fluid of children with chronic catarrhal gingivitis living in contaminated areas with fluoride and iodine deficiency. *Stomatologiya*. 2019; 2: 67–70. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.mediasphera.ru/issues/stomatologiya/2019/2/1003917352019021067?lang=ru> Ссылка активна на 23.10.2023.

10. Кисельникова Л. П., Гутник А. А., Данилова И. Г. Характеристика состояния некоторых факторов местного иммунитета рта и возможности их коррекции у пациентов с заболеваниями тканей пародонта // Клиническая стоматология. 2022. № 25 (4). С. 34–43. [Kisel'nikova L. P., Gutnik A. A., Danilova I. G. Characteristics of the state of some factors of local oral immunity and the possibility of their correction in patients with periodontal tissue diseases *Klinicheskaya stomatologiya*. 2022; 25 (4): 34–43. (In Russ.)] DOI: 10.37988/1811-153X\_2022\_4\_34

11. Новоселова Е. Н. Роль семьи в формировании здорового образа жизни и смягчении факторов риска, угрожающих здоровью детей и подростков // Анализ риска здоровью. 2019. № 4. С. 175–185. [Novosyolova E. N. The role of the family in shaping healthy lifestyles and mitigating risk factors that threaten the health of children and adolescents. *Analiz riska zdorov'yu*. 2019; 4: 175–185. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.4.19>. Доступно 23.10.2023

12. Thomson W. M. Themed issue on child oral health. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2018; 46 (5): 425–425. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12418>

13. Кузьмина Э. М. Стоматологическая заболеваемость населения России / Под редакцией профессора Кузьминой Э. М. Учебное пособие. ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, 2019. 236 с. [Kuz'mina E. M. Stomatologicheskaya zabolevaemost' naseleniya Rossii. Kuz'mina E. M., editor. Textbook. Moscow: A. I. Evdokimov medical university; 2019. 236 p. (In Russ.)] <https://docs.yandex.ru/docs/view?url=ya-disk>

14. Хадыева М.Н., Галиуллин А.Н., Якимова Ю.Ю. Оценка распространенности кариеса зубов и его осложнений у детей дошкольного возраста с учетом типа семьи и морфофункционального развития ребенка // *Общественное здоровье и здравоохранение*. 2023. № 2 (77). С. 5–12. [Khadyeva M.N., Galiullin A.N., Yakimova Yu. Yu. Assessment of the prevalence of dental caries and its complications in preschool children, taking into account the type of family and morphofunctional development of the child. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie*. 2023; 2 (77): 5–12. (In Russ.)] DOI: 10.56685/18120555\_2023\_77\_2\_5

15. Пикюза О.И., Сулейманова З.Я., Закирова А.М. Роль семьи в формировании здоровья ребенка // *Практическая медицина*. 2019. Т. 17. № 5. С. 161–164. [Pikuza O.I., Suleymanova Z. Ya., Zakirova A.M. The role of the family in shaping the health of the child. *Prakticheskaya meditsina*. 2019; 17 (5): 161–164. (In Russ.)] <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-5-161-164>.

16. Буянова В.В., Самосадова Е.В., Александрина О.П. Изучение детско-родительских отношений

в приемных семьях // *Проблемы современного педагогического образования*. 2017. № 54 (4). С. 158–165. [Buyanova V. V., Samosadova E. V., Aleksandrina O. P. Study of child parent relationships in foster care. *Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya*. 2017; 54–4: 158–165. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28121588>. Ссылка активна на 23.10.2023.

17. Грунт Е.В. Модели и типы современной российской семьи: региональный аспект // XXI Международная конференция памяти профессора Л.Н. Когана «Культура, личность, общество в современном мире: методология, опыт эмпирического исследования», 22–23 марта 2018 г., Екатеринбург. С. 1147–1162. [Grunt E. V. Modeli i tipy sovremennoi Rossiiskoi sem'i: regional'nyi aspekt. XXI Mezhdunarodnaya konferentsiya pamyati professor L.N. Kogana «Kul'tura, lichnost', obshchestvo v sovremennom mire: metodologiya, opyt empiricheskogo issledovaniya. March 22–23, 2018. Ekaterinburg. P. 1147–1162. (In Russ.)] Доступно по: <https://elar.urfu.ru/handle/10995/58962> Ссылка активна на 23.10.2023.

## ИНГИБИТОРЫ PCSK-9 В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИЙ

Арасланов С. А.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: araslanovs@mail.ru

**Гиперхолестеринемия (ГХС) является серьезным предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний. PCSK-9 (proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 – пропротеинконвертаза субтилизина / кексина 9-го типа) – один из ключевых элементов в патогенезе ГХС. Текущий обзор посвящен рассмотрению наиболее значимых клинических исследований препаратов нового класса, ингибиторов PCSK-9. Данная группа препаратов представлена алирокумабом, эволокумабом и инклисираном. Подавление активности PCSK-9 позволяет добиться существенного снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) даже у пациентов, принимающих максимальные дозировки статинов либо имеющих непереносимость статинов. Рассмотрены исследования ингибиторов PCSK-9 I, II и III фаз. Особое внимание уделено исследованиям с жесткой композитной конечной точкой.**

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, PCSK-9, алирокумаб, эволокумаб, инклисиран.

## PCSK-9 INHIBITORS IN THE CORRECTION OF DYSLIPIDEMIA

Araslanov S. A.

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

**Hypercholesterolemia (HCH) is a serious predictor in the development of cardiovascular diseases. PCSK-9 (proprotein convertase subtilisin / kexin type 9) is one of the key elements in the pathogenesis of HCH. This review is dedicated to the most significant clinical trials of new class drugs, PCSK-9 inhibitors. This group of drugs is represented by alirocumab, evolocumab and inclisiran. Suppression of PCSK-9 activity makes it possible to achieve a significant reduction in low-density lipoprotein cholesterol (LDL HC) even in patients taking maximum dosages of statins or having statin intolerance. Studies of PCSK-9 inhibitors of phases I, II and III are considered. Special attention is paid to studies with a hard composite endpoint.**

Keywords: hypercholesterolemia, PCSK-9, alirocumab, evolocumab, inclisiran.

ГХС – хорошо известный фактор риска развития таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей [1]. Согласно Клиническим рекомендациям «Нарушения липидного обмена», под ГХС понимаются увеличение ХС ЛНП >5 ммоль/л у взрослых, >4 ммоль/л у детей [2]. Многоцентровое исследование ЭССЕ-РФ, проводившееся среди мужского и женского населения в возрасте 25–64 лет в 13 регионах Российской Федерации, выявило высокий уровень распространенности ГХС – 58,4% [3]. Для снижения уровня ХС ЛНП наиболее часто используются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), производные фибровой кислоты (фибраты), ингибиторы абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб). Указанные препараты обладают рядом существенных недостатков. Так применение статинов зачастую сопровождается повышением уровня печеночных ферментов в крови, миалгией, а в некоторых случаях даже рабдомиолизом. Кроме того, целый ряд исследований выявил связь приема статинов и развития сахарного диабета II типа [4]. Применение фибратов, как правило, переносится хорошо, однако они уступают статинам в способности снижать ХС ЛНП [5]. Применение эзетимиба может сопровождаться слабостью, головокружением, мышечной болью [5]. В некоторых ситуациях использование стандартной терапии не позволяет достичь целевых цифр ХС ЛНП. В таких случаях арсенал

лекарственных средств может быть расширен за счет ингибиторов PCSK-9.

Целью данного обзора было рассмотрение наиболее значимых исследований применения ингибиторов PCSK-9, что может помочь практикующему врачу в выборе оптимального варианта ведения пациентов с ГХС, не поддающейся стандартной терапии.

PCSK-9 играет важную роль в метаболизме ХС ЛНП. PCSK-9 связывается с рецептором ЛНП на поверхности гепатоцитов, образуя комплекс, который в дальнейшем подвергается деградации внутри лизосом [6]. PCSK-9 проявляет активность как внутри клетки (в качестве шаперона), так и внеклеточно, на поверхности гепатоцита, обеспечивая интернализацию рецептора ЛНП. Уменьшение количества рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов ведет к снижению захвата ЛНП из кровотока и, как следствие, к увеличению содержания ХС ЛНП в крови. Инактивация PCSK-9 предотвращает разрушение рецептора ЛНП, что приводит к возврату рецептора на поверхность гепатоцита и последующему захвату ЛНП из кровотока.

В настоящее время в России зарегистрировано три препарата, инактивирующих PCSK-9. Это алирокумаб (Пралуэнт, Sanofi), эволокумаб (Репата, Amgen) и инклисиран (Сибрава, Novartis). Алирокумаб и эволокумаб являются моноклональными антителами, инклисиран – малая интерферирующая РНК.

Алирокумаб – полностью человеческие моноклональные антитела типа IgG1 с высокой аффинностью



к PCSK-9. Среднее время достижения максимальной концентрации алирокумаба в крови после подкожного введения в дозе 75–300 мг составляет 3–7 дней [7]. Максимальное снижение уровня внеклеточного PCSK-9 отмечается через 4–8 часов после однократного подкожного введения алирокумаба в дозе 75 или 150 мг [7]. Биодоступность алирокумаба после подкожного введения не превышает 85% [7]. Средний период полувыведения алирокумаба при совместном применении со статинами составляет 12 дней.

В ходе изучения алирокумаба в исследованиях I фазы на здоровых добровольцах обнаружилось дозозависимое снижение уровня ХС ЛНП. Максимальное снижение достигало 65% [8]. В исследовании с участием пациентов с несемейной гиперхолестеринемией, получавших аторвастатин и имевших уровень ХС ЛНП >100 мг/дл, а также пациентов с уровнем ХС ЛНП >130 мг/дл, который контролировался только диетой, алирокумаб снижал уровень ХС ЛНП на 65% у пациентов, получавших аторвастатин, и на 60% у пациентов, ХС ЛНП которых контролировался только диетой. Было отмечено, что алирокумаб сохранял эффективность в течение более длительного периода времени у пациентов, не принимавших статины [8].

В исследованиях II фазы изучались, в том числе, пациенты с семейной гиперхолестеринемией. У пациентов с уровнем ХС ЛНП выше 100 мг/дл, получавших статины, применение алирокумаба 300 мг каждые 4 недели снижало уровень ХС ЛНП на 43%. Применение алирокумаба по 150 мг каждые 2 недели вело к более выраженной коррекции ГХС, уровень ХС ЛНП снижался на 70% [9]. Еще в одном исследовании был сделан вывод, что применение алирокумаба у пациентов с первичной ГХС на фоне терапии аторвастатином оказалось наиболее эффективно в режиме 150 мг каждые 2 недели. Уровень ХС ЛНП снижался на 70% [10].

ODYSSEY OUTCOMES (исследование III фазы) представляется очень важным ввиду того, что эффективность алирокумаба определялась по жесткой композитной первичной конечной точке MACE (Major Adverse Cardiovascular Events – основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события) [11]. В исследовании включались пациенты  $\geq 40$  лет с острым коронарным синдромом, перенесенным от 4 до 52 недель до рандомизации. 18 924 пациента были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1: применение алирокумаба 75 мг 2 раза в неделю или плацебо. После 2-месячного лечения, если уровень ХС ЛНП оставался выше целевого уровня  $\geq 50$  мг/дл, дозу алирокумаба увеличивали до 150 мг 2 раза в неделю. Первичная конечная точка определялась, как время до наступления следующих событий: смерть от ишемической болезни сердца, нефатальный инфаркт миокарда, фатальный и нефатальный ишемический инсульт, нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, а также как процент пациентов, у которых развилось MACE за период наблюдения 64 месяца. В группе алирокумаба количество пациентов, у которых развилось MACE, было ниже, чем в группе плацебо. Помимо этого основного результата, были достигнуты некоторые вторичные конечные точки, включая снижение смертности от всех причин на 15% по сравнению с контрольной группой.

Эффективность алирокумаба была установлена в отношении пациентов с семейной гетерозиготной (ГеСГХС) и семейной гомозиготной гиперхолестеринемией (ГоСГХС). В исследовании ODYSSEY FH I вошли 486 пациентов с ГеСГХС, которые не дости-

тали целевых уровней ХС ЛНП, несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами. Через 24 недели терапии алирокумабом в дозе 75 мг 2 раза в неделю с последующим переходом на 12-й неделе на дозу 150 мг 1 раз в 2 недели отмечалось снижение ХС ЛНП на 48,8%, в то время как в группе плацебо данный показатель увеличился на 9,1% [12]. В исследовании ODYSSEY FH II были получены сходные результаты: группа алирокумаба – снижение ХС ЛНП на 48,7%, в группе контроля – увеличение ХС ЛНП на 2,8% [12]. В исследовании ODYSSEY HoFH участвовали 69 пациентов с ГоСГХС. На 12 неделе в группе алирокумаба отмечалось снижение ХС ЛНП на 26,9%, в группе плацебо произошло увеличение ХС ЛНП на 8,6% [13]. Несмотря на полученный положительный результат, в настоящее время препарат не имеет показаний для применения у пациентов с ГоСГХС.

В исследовании ODYSSEY J-IVUS изучался эффект алирокумаба в отношении прогрессирования атеромы коронарных артерий (процентное изменение нормализованного общего объема атеромы) после 9 месяцев лечения у пациентов, перенесших острый коронарный синдром в течение 4 недель до рандомизации, имевших гиперхолестеринемию и получавших статины [14]. Был проанализирован 201 пациент при помощи интраваскулярного ультразвукового метода. В группе алирокумаба произошло уменьшение бляшки на 4,79%, в группе контроля – на 3,14%, при этом разница не была статистически значима ( $P=0.23$ ).

Эволокумаб – полностью человеческие моноклональные антитела типа IgG2, связывающиеся с PCSK-9. Максимальное подавление циркулирующего свободного PCSK9 наблюдается через 4 ч после однократного подкожного введения эволокумаба в дозе 140 мг или 420 мг [15]. Этот препарат при низких концентрациях выводится преимущественно за счет связывания с таргетным белком PCSK9, в то время как при более высоких концентрациях – за счет протеолиза. Его период полувыведения оценивается в 11–17 дней [15]. Равновесная концентрация эволокумаба в сыворотке крови устанавливается после 12 недель применения [16]. Отмечено 20%-ное увеличение клиренса эволокумаба у пациентов, принимающих статины [17].

Эволокумаб изучался в двух исследованиях I фазы. В исследовании фазы Ia у здоровых добровольцев наблюдалось кратковременное дозозависимое снижение уровня ХС ЛНП до 65%, а после 6–8 недель терапии – до 75% при максимальной дозе эволокумаба 420 мг, вводимого подкожно или внутривенно. Исследование фазы Ib аналогичным образом продемонстрировало снижение уровня ХС ЛНП у здоровых добровольцев на 75% по сравнению с плацебо в течение 1–4 недель [18].

В исследовании II фазы LAPLACE-TIMI57 эволокумаб был протестирован у пациентов, получавших стабильную терапию статинами и имевших уровень ХС ЛНП более 85 мг/дл в различных дозах. Применение эволокумаба в диапазоне доз от 70 до 140 мг каждые 2 недели приводило к снижению ХС ЛНП на 65%. Применение эволокумаба в дозировке от 280 до 420 мг каждые 4 недели снижало уровень ХС ЛНП на 50% [19]. В исследовании GAUSS участвовало 160 пациентов с ГХС и непереносимостью статинов. Монотерапия эволокумабом в дозе 420 мг каждые 4 недели снижала уровень ХС ЛНП на 40–50% [20].

В исследовании III фазы LAPLACE-2 приняло участие 1896 пациентов с ХС ЛНП  $\geq 150$  мг/дл (без при-

менения статинов), или ХС ЛНП  $\geq 100$  мг/дл (при неинтенсивном режиме приема статинов) или ХС ЛНП  $\geq 70$  мг/дл (при интенсивной терапии статинами). Все пациенты были рандомизированы в группы ежедневного приема статинов средней или высокой интенсивности. Через 4 недели была проведена дальнейшая рандомизация в следующие группы терапии: эволокумаб, эзетимиб или плацебо. Было показано, что эволокумаб снижает уровень ХС ЛНП на 66–75% (при приеме каждые 2 недели) и на 63–75% (при приеме один раз в месяц) по сравнению с плацебо в группах пациентов, получающих терапию статинами средней и высокой интенсивности. Уровень нежелательных явлений был сопоставим во всех группах [21].

В плацебоконтролируемое исследование GAUSS-2 были включены 307 пациентов с непереносимостью статинов. Изучались 2 режима применения эволокумаба (140 мг один раз в 2 недели и 420 мг один раз в месяц). Все пациенты из группы лечения и группы контроля получали сопутствующую терапию эзетимибом. Через 12 недель в группе эволокумаба наблюдалось снижение уровня ХС ЛНП на 56% при режиме дозирования 140 мг один раз в 2 недели и на 55% – при режиме дозирования 420 мг один раз в месяц. В группе плацебо данный показатель опустился на 19% при введении плацебо 1 раз в 2 недели и на 17% при введении плацебо 1 раз в месяц [22].

Исследование FOURIER, дизайн которого предполагал достижение жесткой первичной комбинированной конечной точки MACE, было проведено с участием 27 564 пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей) [23]. В исследование включались пациенты с уровнем ХС ЛНП  $\geq 70$  мг/дл на фоне высокоинтенсивной терапии статинами. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу лечения эволокумабом (140 мг один раз в 2 недели или 420 мг один раз в месяц) или в группу плацебо. Это исследование продемонстрировало значимое преимущество эволокумаба над плацебо в достижении первичной конечной точки (совокупная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации).

В исследовании RUTHERFORD-2 изучалась эффективность применения эволокумаба у пациентов с ГеСГХС. 329 пациентов с ГеСГХС и уровнем ХС ЛНП натошак  $\geq 100$  мг/дл были распределены в следующие группы: терапия эволокумабом (140 мг один раз в 2 недели или 420 мг один раз в месяц), применение плацебо (один раз в 2 недели или один раз в месяц). Использование эволокумаба через 12 недель снижало уровень ХС ЛНП на 56% при применении один раз в месяц и на 61% – при применении один раз в 2 недели. Ежемесячное введение плацебо увеличивало ХС ЛНП на 6%, при применении один раз в 2 недели снижало ХС ЛНП на 2% [24].

Исследование TESLA включало 50 пациентов с ГоСГХС с уровнем ХС ЛНП  $\geq 130$ . На 12-ю неделю наблюдения применение эволокумаба в дозе 420 мг один раз в месяц вело к снижению ХС ЛНП на 23%, в то время как в группе плацебо этот показатель увеличился на 8% [23].

Эволокумаб оказался эффективным в отношении динамики минимальной толщины фиброзной

крышки атеромы коронарных сосудов. В исследовании NCT03570697 при помощи оптической когерентной томографии и внутрисосудистой ультразвуковой визуализации у пациентов с острым коронарным синдромом без повышения ST было установлено, что эволокумаб демонстрировал лучшую динамику минимальной толщины фиброзной крышки, чем плацебо (42.7 vs 21.5 мкм;  $P = 0.015$ ) [26].

Инклизирин – еще один препарат, инактивирующий PCSK-9. Инклизирин представляет собой двухцепочечную малую интерферирующую РНК, связанную с N-ацетилгалактозином. Последний взаимодействует с асиалогликопротеиновыми рецепторами на поверхности гепатоцитов, что обеспечивает направленный транспорт инклизиринана внутрь гепатоцита [27]. Далее РНК компонент инклизиринана в составе RISC (RNA-induced silencing complex – РНК-индуцированного комплекса глушения) связывается с матричной РНК PCSK-9, что предотвращает синтез PCSK-9 [28].

Очевидным преимуществом инклизиринана над моноклональными анти-PCSK-9 антителами является возможность его применения только 2 раза в год [28]. Исследование фазы I (NCT02314442) продемонстрировало, что инклизирин в дозе 300 мг или более (при однократном или многократном применении) значительно снижал уровни PCSK9 и ХС ЛНП по крайней мере на 6 месяцев [29].

Двойное слепое плацебо, контролируемое исследование II фазы ORION-1, включало 501 пациента с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, эквивалентами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, семейной ГХС и сахарным диабетом II типа [30]. При этом 73% пациентов получали терапию статинами и 31% получали эзетимиб. Снижение уровня ХС ЛНП в течение 1 года варьировало от 30 до 39% после однократного применения препарата ( $p < 0,001$  между группами) и от 30 до 46% у тех, кто получал две дозы ( $p < 0,001$  между группами). Наибольшее среднее снижение уровня ХС ЛНП за 1 год и наибольшая доля ответивших на 360-й день наблюдались у тех, кто получал две дозы инклизиринана по 300 мг.

Исследования III фазы ORION-10 и ORION-11 – схожие по дизайну исследования, включавшие 1561 пациента из США (ORION-10) и 2991 пациентов из ЕС и Южной Африки (ORION-11) [31]. Все пациенты имели ГХС на фоне интенсивной терапии статинами либо непереносимость статинов. В исследовании ORION-11 также были включены пациенты с эквивалентами атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (сахарный диабет II типа, семейные ГХС, 10-летний риск сердечно-сосудистого заболевания  $\geq 20\%$  по Фраммингемской шкале). Выявлено, что в исследовании ORION-10 инклизирин способствовал снижению ХС ЛНП на 52%, а в исследовании ORION-11 – на 50%.

Существенным недостатком инклизиринана является отсутствие данных исследований с жесткой первичной комбинированной конечной точкой MACE. В настоящее время идет исследование VICTORIN-2 PREVENT, в котором примут участие 15 000 пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые будут получать инклизирин 300 мг либо плацебо и будут наблюдаться в течение 6 лет. В этом исследовании будут оцениваться влияние инклизиринана не только на липидные показатели, но и на возникновение MACE (нефатального инфаркта миокарда, нефатального

тального инсульта, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, urgentной коронарной реваскуляризации), а также частота летальных исходов от всех причин. Предполагаемая дата завершения исследования – октябрь 2027 года [32].

Двухфазное исследование ORION-5 посвящено изучению влияния инклисирана на уровень ХС ЛНП у пациентов с ГоСГХС. 56 пациентов с ГоСГХС получали либо инклисиран по 300 мг подкожно, либо плацебо. Первая фаза, завершившаяся через 6 месяцев, не выявила преимуществ инклисирана перед плацебо в снижении ХС ЛНП. Вторая фаза должна завершиться через 18 месяцев [33].

По состоянию на 2023 год, инклисиран не входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Также препарат не включен в большинство релевантных кардиологических клинических рекомендаций. При достаточно существенной цене инклисирана пока сложно говорить о широком применении препарата в реальной клинической практике.

### Заключение

Не так давно рынок гипохолестеринемических препаратов был монополизирован низкомолекулярными лекарственными препаратами, преимущественно статинами. Появление в последние годы нового класса высокотехнологичных ингибиторов PCSK-9 отражает фундаментальный прогресс в терапии ГХС. Появление в арсенале врача моноклональных антител к PCSK-9 и малой interfering RNA, блокирующей активность PCSK-9, существенным образом расширяет возможности в терапевтических подходах и в конечном итоге способствует предотвращению развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений, а также улучшению качества жизни пациентов с ГХС.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 2889–2934 DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.002
2. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. // Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28. № 5. С. 5471. [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V. et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology.* 2023; 28 (5): 5471. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471.
3. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // Профилактическая медицина. 2016. Т. 19. № 1. С. 15–23. [Metel'skaya V.A., Shal'nova S.A., Deev A.D. et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya meditsina.* 2016;19(1):15–23. (In Russ.)] DOI: 10.17116/profmed201619115-23
4. Напалков Д.А. Безопасность статинов: что нужно знать практикующему врачу? // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10. № 2. С. 334–338 [Napalkov D.A. Safety of statins: what does a practitioner need to know? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014; 10 (2): 334–338. (In Russ.)]
5. Семенова А.В., Кукес В.Г. Современная фармакотерапия гиперлипидемий: взгляд клинического фармаколога // РМЖ. 2006. № 27. С. 1961. [Semenova A.V., Kukes V.G. Modern pharmacotherapy of hyperlipidemia: the view of a clinical pharmacologist. *RMZh.* 2006; 27: 196. (In Russ.)]
6. Maxwell K.N., Fisher E.A., Breslow J.L. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102 (6): 2069–2074.
7. Sanofi Aventis and Regeneron Pharmaceuticals Inc. Praluent (alirocumab injection) manufacturer's prescribing information. 2015 July. Available at: <http://products.sanofi.us/praluent/praluent.pdf> (accessed 03.08.2016)
8. Stein E.A., Mellis S., Yancopoulos G.D. et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1108–1118 DOI: 10.1056/NEJMoa1105803
9. Stein E.A., Gipe D., Bergeron J. et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/ SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380: 29–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60771-5
10. Mc Kenney J.M., Koren M.J., Kereiakes D.J. et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/ REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 2344–2353. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.007
11. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M. et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(22):2097–2107.
12. Kastelein J.J., Ginsberg H.N., Langslet G. et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur. Heart. J.* 2015; 36: 2996–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv370
13. Blom D.J., Harada-Shiba M., Rubba P. et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020 Jul 14; 76 (2): 131–142. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.027
14. Ako J., Hibi K., Tsujita K. et al. Effect of Alirocumab on Coronary Atheroma Volume in Japanese Patients With Acute Coronary Syndrome – The ODYSSEY J-IVUS Trial. *Circ. J.* 2019 Sep 25;83(10):2025–2033. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0412
15. Repatha (evolocumab) injection prescribing information. Amgen; 2015 Aug 27. [cited 2016 Aug 3]. Available from: [http://pi.amgen.com/united\\_states/repatha/repatha\\_pi\\_hcp\\_english.pdf](http://pi.amgen.com/united_states/repatha/repatha_pi_hcp_english.pdf)
16. Witt B.J., Brown R.D. Jr, Jacobsen S.J. et al. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 785–792
17. Stein E.A., Wasserman S.M., Dias C. et al. AMG-145. *Drugs Future.* 2013; 38: 451–459
18. Dias C.S., Shaywitz A.J., Wasserman S.M. et al. Effects of AMG 145 on low-density lipoprotein cholesterol levels: results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose phase 1 studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 1888–1898. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.986

19. Giugliano R.P., Desai N.R., Kohli P. et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet*. 2012; 380: 2007–2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61770-X.
20. Sullivan D., Olsson A.G., Scott R., Kim J.B., Xue A., GebSKI V., Wasserman S.M., Stein E.A. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA*. 2012; 308: 2497–2506. DOI: 10.1001/jama.2012.25790.
21. Robinson J.G., Nedergaard B.S., Rogers W.J. et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311: 1870–1882. DOI: 10.1001/jama.2014.4030.
22. Stroes E., Colquhoun D., Sullivan D. et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 2541–2548. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.019
23. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (18): 1713–1722.
24. Raal F.J., Stein E.A., Dufour R. et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 331–340. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61399-4.
25. Raal F.J., Honarpour N., Blom D.J., Hovingh G.K., Xu F., Scott R., Wasserman S.M., Stein E.A. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 341–350. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X.
26. Nicholls S.J., Kataoka Y., Nissen S.E. et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2022 Jul; 15 (7): 1308–1321. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.03.002.
27. Nair J.K., Willoughby J.L.S., Chan A. et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J. Am. Chem. Soc.* 2014; 136 (49): 16958–61.
28. Khvorova A. Oligonucleotide Therapeutics – A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *N. Engl. J. Med.* 2017 Jan 5; 376 (1): 4–7. DOI: 10.1056/NEJMpl614154.
29. Fitzgerald K., White S., Borodovsky A. et al. Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N. Engl. J. Med.* 2017 Jan. 5; 376 (1): 41–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1609243.
30. Ray K.K., Stoekenbroek R.M., Kallend D. et al. Effect of 1 or 2 Doses of Inclisiran on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: One-Year Follow-up of the ORION-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2019; 4: 1067–1075.
31. Ray K.K., Wright R.S., Kallend D., Koenig W., Leiter L.A., Raal F.J. et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382 (16): 1507–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1912387
32. Study of Inclisiran to Prevent Cardiovascular (CV) Events in Participants With Established Cardiovascular Disease (VICTORION-2P). Available at: URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05030428?term=NCT05030428&rank=1> (accessed 18.12.2023)
33. A Study of Inclisiran in Participants with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) (ORION-5). Available at: URL: [www.clinicaltrials.gov/study/NCT03851705?tab=results](http://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03851705?tab=results)

УДК: 616.345-009.11

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-82-86

## БОЛЕЗНЬ ГИРШПРУНГА С ПРОТЯЖЕННЫМ АГАНГЛИОНАРНЫМ СЕГМЕНТОМ: ТОТАЛЬНЫЙ АГАНГЛИОЗ ТОЛСТОЙ КИШКИ (ТСА) (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1,2</sup>Степанова Н.М.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1), e-mail: dm.stepanova@mail.ru

<sup>2</sup>ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» (Россия, 664009, г. Иркутск, ул. Советская, д. 57)

Обзор посвящен протяженной форме болезни Гиршпрунга, тотальному аганглиозу толстой кишки как наиболее тяжелому варианту заболевания. Интерес обоснован редкой частотой патологии, сложностью диагностики и до настоящего времени нерешенными однозначно вопросами хирургического лечения. Представлены основные эпидемиологические данные, версии этиопатогенеза, основные диагностические приемы. Отдельное внимание уделено вариантам оперативной коррекции: от тотальной проктоколэктомии с формированием илеоанального анастомоза, операции Дюамеля, до использования резервуарных технологий. Обсуждены вопросы этапности коррекции заболевания: одномоментное низведение или с использованием предварительного стомирования пациента. Несмотря на долгосрочную выживаемость до настоящего времени остаются неудовлетворительными исходы хирургического лечения, а функциональные результаты значительно различаются, что актуализирует вопросы реабилитации и реабилитации детей, оптимизации их социального статуса в последующем.

Ключевые слова: болезнь Гиршпрунга, тотальная форма болезни Гиршпрунга, тотальный аганглиоз толстой кишки, аганглиоз.

## HIRSCHSPRUNG'S DISEASE WITH AN EXTENDED AGANGLIONIC SEGMENT: TOTAL AGANGLIOSIS OF THE COLON

<sup>1,2</sup>Stepanova N.M.

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University (664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1), e-mail: dm.stepanova@mail.ru

<sup>2</sup>Irkutsk Municipal Pediatric Clinical Hospital (664009, Russia, Irkutsk, Sovetskaya st., 57)

The review is devoted to the extended form of Hirschung's disease, total ganglionosis of the colon, as the most severe variant of the disease. The interest is justified by the rare pattern, complex diagnostics, and still unresolved issues of surgical treatment. These basic epidemiological data, versions of pathogenesis, and basic diagnostic techniques are presented. Particular attention is paid to surgical interventions: from total proctocolectomy with the creation of ileoanal anastomosis, Duhamel's operation to the use of reservoir technologies. The issues of stages in disease correction were discussed: one-stage reduction or using a preliminary ostomy of the patient. Despite long-term survival, the outcomes of surgical treatment still remain unsatisfactory, and functional results vary significantly, which raises the issue of habilitation and rehabilitation of children, and optimization of their social status in the future.

Keywords: Hirschsprung's disease, total form of Hirschsprung's disease, total colon agangliosis, agangliosis.

### Введение

Тотальный аганглиоз толстой кишки (ТСА) тяжелый вариант аганглиоза, классифицируемый в литературе как сверхпротяженная форма болезни Гиршпрунга [1]. Порок проявляется врожденным отсутствием интрамуральных ганглиев подслизистого и межмышечного сплетений на всем протяжении толстой кишки и дистального отдела подвздошной кишки. Частота встречаемости тотального аганглиоза составляет 5–15% среди всех форм болезни Гиршпрунга [1, 2]. На сегодняшний день по-прежнему остаются нерешенными вопросы достоверной диагностики и высокой летальности данного порока развития [3]. Остается дискуссионным вопрос объема хирургических вмешательств при тотальном аганглиозе толстой кишки, нет единого подхода в оперативной коррекции тяжелого недуга [2, 4].

#### Эпидемиология

Впервые тотальная форма болезни Гиршпрунга описана в 1926 г., при этом дисганглионарную принадлежность этой формы доказали американские ученые Вильсон и Зульпер лишь в 1946 г. По данным различных источников, частота встречаемости тотального аганглиоза – 1:500 000 новорожденных, что составляет 5–15% всех случаев болезни Гиршпрунга, и в настоящее время имеется прогнозируемый рост выявления в связи с улучшением выхаживания в неонатальном периоде [4]. Преобладание мужского пола при БГ намного меньше при ТСА: в большинстве доступных работ сообщается о соотношении между 1,5: 1 и 2:1 в пользу девочек [5]. Описаны случаи «позднего» диагностированного ТСА у подростков и даже пожилых людей, которые имели в анамнезе хронические запоры [6].

#### Патогенез

Наиболее распространенным на сегодняшний день является суждение о нарушении процесса миграции нейробластов, происходящих из нервного гребня, которые в состоянии патофизиологической нормы, заселяясь в краниокаудальном направлении, достигают прямой кишки к 12-й неделе внутриутробного развития. В связи с данной теорией происхождения порока клинические формы можно интерпретировать как прерывание миграционного процесса в разные сроки беременности [2], тем самым исключая присутствие сегментарной формы заболевания.

На сегодняшний день выявлена зависимость аганглиоза с определенными генами: RET (тирозинкиназа), трисомия 21 (синдром Дауна), ZFH1B (цинковый палец; Mowat-Wilson синдром), EDNRB (рецептор эндотелина В; синдром Ваарденбург-Шаха) и SOX10 (синдром Ваарденбурга, тип 4С) [2]. Считается, что дети, у которых отсутствуют известные генетические варианты комбинаций аллелей, риск данного порока ниже. Gershon резюмировал эти факторы как «почва», в которой молекулы или нейротрофические изменения влияют на функцию в управлении предшественниками клеток кишечного нервного гребня и аксонов блуждающего нерва, а также в регуляции терминальной дифференцировки кишечных нейронов [2, 7].

В научной редакционной статье Heuckeroth объяснил сложную генетику болезни Гиршпрунга, поскольку она связана с развитием энтеральной нервной системы, которая формируется из кишечных клеток-предшественниц нервного гребня. Некоторые клетки-предшественники кишечного нервного гребня происходят из области гребня блуждающего нерва и погружаются в развивающуюся кишку, мигрируя в каудальном направлении, чтобы «встретиться» с клетками крестцового гребня, которые также достигают дистального отдела кишки вдоль тазовых нервов и мигрируют в оральном направлении. Кроме того, существуют предшественники энтеральной нервной системы, которые происходят из шейного «симпатэнтерального» гребня и проходят через развивающуюся мезодерму, чтобы достичь первичной кишки [7, 8].

В недавнем отчете о болезни Гиршпрунга с коротким аганглионарным сегментом у детей Юго-Восточного азиатского региона (Китай, Вьетнам) были проведены полногеномный анализ ассоциаций и тесты на выявление редких вариантов на основе генов с целью диагностики заболевания. Было идентифицировано 4 локуса восприимчивости, в том числе 1 в гене фосфолипазы D1, а также значительное количество редких вариантов, изменяющих белок, в генах, ранее связанных с болезнью Гиршпрунга, и новую ассоциацию в гене β-секретазы 2 (BACE2), протеазы, которая предотвращает накопление пептида Аβ, накапливающегося у людей с болезнью Альцгеймера, и, следовательно, защищает кишечные нейроны от апоптоза в функциональном анализе. Резюмируя вышеизложенное, приходим к выводу, что существует большое разнообразие генетических

вариантов, которые также включают рецепторы на поверхности мигрирующих предшественников кишечных нервов (RET, EDNRB, ERBB2), лиганды для этих рецепторов (GDNF, EDN3, NRG1) молекулы, взаимодействующие с внеклеточным матриксом (IGGB4, PTK2) и VACE2 [1, 2, 8]. Дальнейшие генетические исследования представляются перспективным направлением в ранней диагностике порока, прогнозировании его варианта и, как следствие, оптимизации лечебно-тактических решений.

#### *Клиника, диагностика*

Общезвестно, что диагноз болезни Гиршпрунга базируется на трех составляющих: клинической картине, данных рентгенологического обследования (ирригоскопии/ирригографии) и морфологических исследований (тканевая биопсия и иммуногистохимическое исследование биоптатов). Дискутабельным остается вопрос об использовании анальной манометрии, особенно в группе детей раннего возраста. Морфологическое исследование тканевых биоптатов на сегодняшний день является дефинитивным методом диагностики порока, однако имеет существенное значение условия забора материала и выполнения исследования [9].

Дискутабелен вопрос использования червеобразного отростка для диагностики ТСА. По мнению ряда авторов, отсутствие ганглиозных клеток в отростке слепой кишки может обеспечить надежную диагностику тотального аганглиоза толстой кишки [10]. Другие же, напротив, считают, что характеристики иннервации червеобразного отростка не могут являться ориентиром диагностики заболевания [11].

Отсутствие патогномичных симптомов тотального аганглиоза толстой кишки делает диагностику крайне сложной задачей. В раннем неонатальном периоде заболевание манифестирует клинической картиной низкой кишечной непроходимости, при этом наблюдаются вздутый живот, задержка отхождения мекония (более чем на 12 часов) и рвота [9]. В то же время в доступной литературе отсутствует четкое описание о клинической картине ТСА у детей старше неонатального периода. Мы владеем наблюдением первичной диагностики сверхпротяженной формы порока у девочки в возрасте 7 лет, сопровождавшегося упорными запорами, и неоднократными попытками резистентной консервативной терапии.

Рентгенологическая диагностика ТСА основывается на обнаружении признаков низкой кишечной непроходимости. Результаты одного из исследований указывают на то, что цекоилеальный рефлюкс является относительно надежным рентгенологическим признаком диагностики ТСА у детей первых лет жизни [12]. Поскольку при контрастном исследовании толстой кишки отсутствуют четкие типичные диагностические рентгенологические признаки болезни Гиршпрунга для постановки диагноза более важным является оценка пассажа контрастного вещества по кишечному тракту в виде его замедления [3, 13, 14].

Интраоперационная картина тотального аганглиоза толстой кишки также неспецифична: толстая кишка внешне без патологии и не имеет внешних признаков присутствия транзитной зоны, что требует расширения интраоперационного объема в виде проведения лестничной биопсии толстой кишки и терминального отдела подвздошного отдела [15].

#### *Лечение*

За последние десятилетия благодаря внедрению минимально инвазивных технологий хирургия сверхпротяженной формы болезни Гиршпрунга претерпела значительные изменения. Анализу подвергнуты 24 ретроспективных сообщения о коррекции ТСА, описавших стратегию коррекции тотальной формы болезни Гиршпрунга [15]. Большинство исследований свидетельствуют о том, что пациентам выполнялась илеостомия как первый этап лечения. В дальнейшем хирурги преимущественно отдавали предпочтение оперативному вмешательству по методике Дюамеля [13]. В аналитическом сообщении о 260 случаях, сравнивающих процедуры Дюамеля, Соаве и Свенсона, авторы сделали вывод, что в отдаленном периоде функция сфинктерного аппарата была лучше у детей, которым выполнялось низведение по Дюамелю [16]. В ряде исследований результаты оперативного лечения ТСА по Дюамелю были сходны с лечением ректосигмоидной формы болезни Гиршпрунга [17].

По-прежнему не теряет своей актуальности использование в лечении ТСА продольных толстокишечных анастомозов side-to-side с правой половиной ободочной кишки по Kimura и по способу Martin с левой половиной ободочной кишки [5, 18]. В долгосрочном наблюдении за 48 детьми с ТСА, из которых 13 выполнена операция по способу Martin, авторы обнаружили, что прием Martin не имеет преимуществ в отношении возникновения анальной инконтиненции, а значительная часть пациентов нуждалась в повторных оперативных вмешательствах [1, 5, 18]. Среднее количество дополнительных хирургических вмешательств под наркозом составило 3,7 после операции Soave (n = 3); после операции Martin (n = 10) – 1,4; после стандартной процедуры Duhamel (n = 14) – 1,0 [6, 13].

В одной из серии наблюдений 5 случаев ТСА (3 подверглись операции Дюамеля–Мартина и 2 операции Соаве) авторы признают, что процедура Мартина не имела значительных преимуществ, однако число малое число наблюдений не позволяет сделать достоверных выводов [19].

В серии из 35 случаев ТСА (Дюамель/20, Мартин–Дюамель/4, Соаве/5, Кимура/6) авторы отмечают неудовлетворительные результаты при выполнении процедуры Мартина и Соаве, отдавая предпочтение операции Дюамеля как вмешательству выбора [14, 16, 20].

Не вызывает сомнений рациональность этапного подхода в коррекции тотального аганглиоза с формированием превентивной илеостомы первым этапом и последующим выполнением эндоректального низведения. Однако конкретных сроков выполнения основного этапа коррекции большинство авторов не указывают. В.В. Холостова, А.Ф. Дронов с соавторами предложили отложить реконструкцию просвета кишечной трубки до возраста 2,5–3 лет; в этом случае критерием готовности к реконструкции является возможность контролировать свое мочеиспускание и, возможно, стул, что снижает риск тяжелого перианального дерматита [19].

В ряде исследований сообщается о безопасном использовании первичного низведения как для протяженной, так и для тотальной форм без использования превентивной стомы [14, 21]. Описан сравнительный анализ использования первичного низведения как

для протяженного сегмента, так и для тотальной формы по сравнению с поэтапными процедурами. Сравнение 4 первичных лапароскопических эндоректальных низведений (PLEP) с 3 этапными процедурами показало эффективность такого подхода в отношении нормального функционирования кишечника в виде 1–3 дефекации в сутки и удовлетворительного удержания кала при длительности катамнеза порядка 13 лет. У всех пациентов после PLEP наблюдался перианальный дерматит, требующий местного лечения и приема противодиарейных препаратов. При средней длительности наблюдения в течение 3,5 года всем пациентам по-прежнему требовались противодиарейные препараты при 3–6 дефекациях в день [22].

#### *Результативность лечения, прогноз*

По данным опубликованного 32-летнего наблюдения, долгосрочная выживаемость больных ТСА составила около 80% [23]. Функциональные результаты у пациентов после коррекции ТСА значительно различаются. Так, в проанализированной литературе сообщается о функциональных нарушениях, проявляющихся в виде анальной инконтиненции различной степени тяжести и неспособности контролировать акт дефекации, в диапазоне от 19 до 82% [5, 14, 19, 20].

Сравнение отдаленных результатов оперативного лечения ТСА у 18 пациентов, пролеченных оперативным приемом Мартина, и у 15 пациентов, перенесших илеоанальное низведение, показало схожие отдаленные результаты в виде удовлетворительного/хорошего удержания кала; однако после выполненной процедуры Мартина имело место сокращение частоты дефекаций [19]. Основываясь на катамнестических исследованиях, мнение большинства авторов едино: с возрастом социальный прогноз детей, перенесших коррекцию тотального аганглиоза, улучшается. Так, имеется кратное снижение частоты анальной инконтиненции на протяжении пятилетнего периода: 82% в 5 лет, 57% – в 10 лет и до 33% – в 15 лет. Авторами отмечено учащенное количество дефекаций в первые месяцы после коррекции, которое постепенно нивелируется по мере взросления пациентов, колеблясь от одного до пяти актов в день [14, 20, 24, 25].

Большинство коллег сходится во мнении: в среднем около 30% пациентов с ТСА нуждаются в длительном использовании антидиарейных препаратов для урежения кишечной функции и числа дефекаций [26, 27].

Довольно высокой остается частота использования перманентных стом у детей с ТСА и достигает 22% [15, 23, 26]. Перманентная стома на уровне терминального отдела подвздошной кишки использовалась для лечения тяжелого резистентного перианального дерматита, диареи с дегидратацией и тяжелыми электролитными нарушениями, в ряде случаев – у детей с неврологическими нарушениями (болезнь Дауна) [28].

Частота возникновения хронического толстокишечного стаза в популяции пациентов с ТСА довольно вариабельна: в ряде наблюдений не было ни одного случая, в то время как в иных работах сообщается о формировании толстокишечного стаза в отдаленном послеоперационном периоде в 30–76% случаев [26–28].

В доступной литературе имеет место указание на значительное снижение психосоциального (социального и эмоционального) уровня жизни [27]. Нутритив-

ная недостаточность, связанная с тяжелым дефицитом витаминов группы В и железа, возникшая вследствие обширных вмешательств про тотальном аганглиозе толстой кишки, привела к отставанию физического и нервно-психического развития пациентов [29–31].

#### **Обсуждение**

Свехпротяженная форма аганглиоза толстой кишки представляет собой сложную хирургическую задачу с позиции как диагностики, так и выбора способа коррекции, ошибки при решении которых нередко приводят к неудовлетворительным результатам лечения. Дебют свехпротяженной формы аганглиоза в подавляющем большинстве случаев манифестирует с картины низкой кишечной непроходимости, кишечной дисфункции, спонтанных перфораций подвздошной кишки под маской некротизирующего энтероколита. Отсутствие общеизвестных рентгенологических критериев, интраоперационных изменений толстой кишки влечет за собой зачастую позднюю диагностику заболевания и принятие ошибочных тактических решений. Отсутствие настороженности хирургов относительно данной редкой формы аганглиоза зачастую влечет за собой проведение неоднократных вмешательств и неверного определения уровня взятия биопсии как основного дефинитивного диагностического приема. Несмотря на очевидные успехи, остается нерешенным вопрос дизайна хирургического лечения свехпротяженного аганглиоза: использования различных «резервуарных» технологий с целью обеспечения дальнейшего развития и социализации ребенка, формирования илеоколоанастомоза или перманентной стомы. Безусловную сложность представляет лечение детей в более старшем возрасте без предварительного первичного диагноза: поздняя диагностика и неправильность постановки диагноза реализуются в конечном итоге в сложном хирургическом анамнезе, неоднократных операциях, приводящих к инвалидизации 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. Moore S. W. Total colonic aganglionosis in Hirschsprung disease. *Semin. Pediatr. Surg.* 2012; 21 (4): 302–309. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2012.07.004
2. Moore S. W. Total colonic aganglionosis and Hirschsprung's disease: a review. *Pediatr. Surg. Int.* 2015; 31 (1): 1–9. DOI: 10.1007/s00383-014-3634-3
3. Laughlin D. M., Friedmacher F., Puri P. Total colonic aganglionosis: a systematic review and meta-analysis of long-term clinical outcome. *Pediatr. Surg. Int.* 2012; 28 (8): 773–779. DOI: 10.1007/s00383-012-3117-3
4. Степанова Н. М., Новожилов В. А., Звонков Д. А., Воропаева А. В., Петров Е. М., Обарчук О. Г., Михайловская Д. А. Успешное лечение тотального аганглиоза толстой кишки у ребенка // *Детская хирургия*. 2021. Т. 25. № 6. С. 411–417. [Stepanova N. M., Novozhilov V. A., Zvonkov D. A., Voropaeva A. V., Petrov E. M., Obarchuk O. G., Mikhaylovskaya D. A. A successful treatment of total colonic aganglionosis in a child. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2021; 25 (6): 411–417. (In Russ.)] DOI: 10.55308/1560-9510-2021-25-6-411-417

5. Ieiri S., Suita S., Nakatsuji T., Akiyoshi J., Taguchi T. Total colonic aganglionosis with or without small bowel involvement: a 30-year retrospective nationwide survey in Japan. *J. Pediatr. Surg.* 2008; 43 (12): 2226–2230. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.08.049.
6. Lefebvre M.P., Leape L.L., Pohl D.A., Safaii H., Grand R.J. Total colonic aganglionosis initially diagnosed in an adolescent. *Gastroenterology.* 1984; 87 (6): 1364–1366.
7. Butler Tjaden N.E., Trainor P.A. The developmental etiology and pathogenesis of Hirschsprung disease. *Transl. Res.* 2013; 162 (1): 1–15. DOI: 10.1016/j.trsl.2013.03.001.
8. Wang X.J., Camilleri M. Hirschsprung disease: Insights on genes, penetrance, and prenatal diagnosis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2019; 31 (11): e13732. DOI: 10.1111/nmo.13732.
9. Lotfollahzadeh S., Taherian M., Anand S. Hirschsprung Disease. Available at: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562142/> (accessed 04.02.2023).
10. Reppucci M.L., Arnold M.A., Lovell M., Santos-Jasso K., Ketzner J., Pena A., de la Torre L., Bischoff A. Is the appendix a good organ to diagnose total colonic aganglionosis? *Pediatr. Surg. Int.* 2022; 38 (1): 25–30. DOI: 10.1007/s00383-021-05023-9.
11. Mohanty S., Kini U., Das K., Puttegowda D., Yadav L., Babu M.K., Mahadevappa K., Kumar P., Mahadevaiah S.A., Deb M. Appendicular Biopsy in Total Colonic Aganglionosis: A Histologically Challenging and Inadvisable Practice. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2017; 20 (4): 277–287. DOI: 10.1177/1093526617692913.
12. Yan J., Sun J., Wu R., Tan S.S., Chen Y., Peng Y., Chen Y. Barium enema findings in total colonic aganglionosis: a single-center, retrospective study. *BMC Pediatr.* 2020; 20 (1): 499. DOI: 10.1186/s12887-020-02403-3.
13. Baillie C.T., Kenny S.E., Rintala R.J., Booth J.M., Lloyd D.A. Long-term outcome and colonic motility after the Duhamel procedure for Hirschsprung's disease. *J. Pediatr. Surg.* 1999; 34 (2): 325–329. DOI: 10.1016/s0022-3468(99)90201-4.
14. Widyasari A., Pravitasari W.A., Dwihantoro A., Gunadi. Functional outcomes in Hirschsprung disease patients after transabdominal Soave and Duhamel procedures. *BMC Gastroenterol.* 2018; 18 (1): 56. DOI: 10.1186/s12876-018-0783-1.
15. Kimura K., Nishijima E., Muraji T., Tsugawa C., Matsumoto Y. A new surgical approach to extensive aganglionosis. *J. Pediatr. Surg.* 1981; 16 (6): 840–843. DOI: 10.1016/s0022-3468(81)80830-5.
16. Raboei E.H. Long-term outcome of total colonic aganglionosis. *Eur J Pediatr Surg.* 2008; 18 (5): 300–302. DOI: 10.1055/s-2008-1038495.
17. Puri P., Gosemann J.H. Variants of Hirschsprung disease. *Semin. Pediatr. Surg.* 2012; 21 (4): 310–318. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2012.07.005.
18. Tsuji H., Spitz L., Kiely E.M., Drake D.P., Pierro A. Management and longterm follow-up of infants with total colonic aganglionosis. *J. Pediatr. Surg.* 1999; 34 (1): 158–162. DOI: 10.1016/s0022-3468(99)90248-8.
19. Холостова В.В., Дронов А.Ф., Смирнов А.Н. и др. Хирургическое лечение тотальной формы болезни Гиршпрунга у детей // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014. № 7 С. 44–54. [Kholostova V.V., Dronov A.F., Smirnov A.N. et al. Surgical treatment of Hirschsprung's disease total form in children. *Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova.* 2014; (7): 4454. (In Russ.)]
20. Menezes M., Prato A.P., Jasonni V., Puri P. Long-term clinical outcome in patients with total colonic aganglionosis: a 31-year review. *J. Pediatr. Surg.* 2008; 43 (9): 1696–1699. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.01.072.
21. Zhang S.C., Bai Y.Z., Wang W., Wang W.L. Clinical outcome in children after transanal 1-stage endorectal pull-through operation for Hirschsprung disease. *J. Pediatr. Surg.* 2005; 40 (8): 1307–1311. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.05.016.
22. Granström A.L., Husberg B., Nordenskjöld A., Svensson P.J., Wester T. Laparoscopic-assisted pull-through for Hirschsprung's disease, a prospective repeated evaluation of functional outcome. *J. Pediatr. Surg.* 2013; 48 (12): 2536–2539. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.07.017.
23. Escobar M.A., Grosfeld J.L., West K.W., Scherer L.R., Rouse T.M., Engum S.A., Rescorla F.J. Long-term outcomes in total colonic aganglionosis: a 32-year experience. *J. Pediatr. Surg.* 2005; 40 (6): 955–961. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.03.043.
24. Cheung S.T., Tam Y.H., Chong H.M., Chan K.W., Mou W.C., Sihoe D.Y.J., eLee K.H. An 18 year experience in total colonic aganglionosis: from staged operations to primary laparoscopic endorectal pull-through. *J. Pediatr. Surg.* 2009; 44 (12): 2352–2354. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.07.057.
25. Cobellis G., Noviello C., Crucetti A., Romano M., Mastroianni L., Amici G., Martino A. Staged laparoscopic-assisted endorectal pull-through for long segment Hirschsprung's disease and total colonic aganglionosis. *Minerva Pediatr.* 2011; 63 (3): 163–167.
26. Roorda D., Witvliet M.J., Wellens L.M., Schulten D.V., Sloots C.E.J., de Blaauw I., Broens P.M.A., Oosterlaan J., van Heurn L.W.E., van der Steeg A.F.W. Long-term outcome and quality of life in patients with total colonic aganglionosis in the Netherlands. *Colorectal Dis.* 2018; 20 (8): 719–726. DOI: 10.1111/codi.14095.
27. Collins L., Collis B., Trajanovska M., Khanal R., Hutson J.M., Teague W.J., King S.K. Quality of life outcomes in children with Hirschsprung disease. *J. Pediatr. Surg.* 2017; 52 (12): 2006–2010. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.08.043
28. Stenström P., Brautigam M., Borg H., Graneli C., Lilja H.E., Wester T. Patient-reported Swedish nationwide outcomes of children and adolescents with total colonic aganglionosis. *J. Pediatr. Surg.* 2017; 52 (8): 1302–1307. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.11.033
29. Дегтярев Ю.Г., Аверин В.И., Никифоров А.Н. и др. Врожденные аноректальные аномалии: клиника, диагностика, лечение. Москва: «Литтера», 2023. 204 с. [Degtyarev YU.G., Averin V.I., Nikiforov A.N. et al. Congenital anorectal anomalies: clinical picture, diagnosis, treatment. Moskva: «Littera», 2023. 204 p. DOI: 10.33029/4235-0386-4-REG-2023-1-204 (In Russ.)]
30. Разин М.П., Скобелев В.А., Железнов Л.М., Смоленцев М.М., Смирнов А.В. Хирургия новорожденных. Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2020. 328 с. [Razin M.P., Skobelev V.A., Zheleznov L.M., Smolentsev M.M., Smirnov A.V. *Khirurgiya novorozhennykh.* Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 328 p. DOI: 10.33029/5387-2-SH-2020-1-328 (In Russ.)]
31. Urla C., Lieber J., Obermayr F., Busch A., Schweizer R., Warmann S.W., Kirschner H.J., Fuchs J. Surgical treatment of children with total colonic aganglionosis: functional and metabolic long-term outcome. *BMC Surg.* 2018; 18 (1): 58. DOI:10.1186/s12893-018-0383-6



## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Яшин С. С., Меликдзжян М. В., Юнусова Ю. Р., Степанова С. А., Маслова А. И.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия (443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89), e-mail: info@samsmu.ru

Лимфома Беркитта (ЛБ) представляет интерес с точки зрения как патологической физиологии и патологической анатомии, так и клинической медицины. Развитие заболевания зависит от экспрессии гена MYC, который расположен на хромосоме 8q24 и регулирует пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, также он кодирует белок c-MYC. Сверхэкспрессия c-MYC приводит к быстрому увеличению клеток ЛБ. Важным фактором в патогенезе ЛБ является транскрипционный фактор TCF-3. Усовершенствованные технологии с высокой пропускной способностью, подходящие для использования на биопсиях тканей, формированных формалином, парафином позволили оценить последовательности ДНК, паттерны экспрессии РНК, изменения числа копий на уровне всего генома. Лимфома Беркитта является высокоагрессивной, быстро растущей В-клеточной неходжкинской лимфомой, с высокими темпами пролиферации клеток и высоким уровнем апоптоза. ВОЗ выделяет несколько подтипов, включая спорадические, эндемические и иммунодефицитные формы. Целью данной статьи является обзор литературы по этиологии, механизму развития заболевания и диагностике ЛБ. Таким образом, в данном обзоре будут освещены возможное влияние вирусов, ассоциированных с опухолью ЛБ, и новые возможности терапевтического лечения.

Ключевые слова: лимфома Беркитта, вирус Эпштейна-Барр, ген MYC.

## PATHOGENETIC FEATURES OF BURKITT'S LYMPHOMA: LITERATURE REVIEW

Yashin S. S., Melikdzhanyan M. V., Yunusova Yu. R., Stepanova S. A., Maslova A. I.

Samara State Medical University, Samara, Russia (443099, Samara, Chapaevskaya St., 89), e-mail: info@samsmu.ru

Burkitt's lymphoma (LB) is of interest from the point of view of pathological physiology and pathological anatomy, as well as clinical medicine. The development of the disease depends on the expression of the MYC gene, which is located on chromosome 8q24 and regulates cell proliferation, differentiation and apoptosis, it also encodes the c-myc protein. Overexpression of c-myc leads to a rapid increase of LB cells. An important factor of the pathogenesis LB is the transcription factor TCF – 3. Advanced technologies with high throughput, suitable for use on biopsies of tissues formed with formalin, paraffin, made it possible to evaluate DNA sequences, RNA expression patterns, changes in the number of copies at the level of the entire genome. Burkitt lymphoma is a highly aggressive, rapidly growing B-cell non-Hodgkin's lymphoma associated with high rates of cell proliferation and high levels of apoptosis. WHO identifies several subtypes, including sporadic, endemic and immunodeficient forms. The purpose of this article is to review the literature on the etiology, mechanism of development and evaluation of LB. Thus, this review highlights the possible influence of viruses associated with the LB tumor and new methods of therapeutic treatment.

Keywords: Burkitt's lymphoma, Epstein–Barr virus, MYC gen.

### Введение

Лимфома Беркитта (ЛБ) является высокоагрессивной, быстро растущей В-клеточной неходжкинской лимфомой, характеризующейся транслокацией и дисрегуляцией протоонкогена MYC.

ЛБ была впервые описана доктором Денисом Беркиттом, ирландским хирургом, который работал на колониальную медицинскую службу в Уганде. Он отметил высокую частоту быстрорастущих опухолей, поражающих челюсти африканских детей в эндемичных районах малярии. В то время доктор Беркитт описал опухоль как форму саркомы [1]. Три года спустя опухоль была гистологически признана злокачественной лимфомой Беркиттом и О'Конором, когда они изучали серию случаев с участием экстранодальных участков у африканских детей, которые разделяли географическое распределение, гистологические особенности и высокую частоту поражения челюсти [2].

За последние годы заболеваемость ЛБ возросла в эндемичных районах Африки, перекрываясь с эпидемией ВИЧ и малярии в регионе. Этот обзор направлен на обеспечение текущего состояния понимания эпидемиологии и этиологии ЛБ.

### Эпидемиология

В классификации Всемирной организации здравоохранения описаны три клинических варианта ЛБ: эндемический, спорадический и иммунодефицит-ассоциированный типы.

Эндемический тип встречается чаще всего в малярийном поясе экваториальной Африки. Возникает чаще всего у детей, в соотношении мальчиков и девочек 2:1. В патологический процесс при этом вовлекаются кости черепа (в частности лицевого отдела), желудочно-кишечный тракт, яичники [3]. При этом варианте роль вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) составляет решающую роль, так как у всех пациентов опухолевые

клетки ВЭБ – положительные [4]. Вирус не переносится насекомыми, но была выявлена роль *Plasmodium falciparum*. Стоит отметить, что роль малярийной инфекции в патогенезе остается невыясненной, но отслеживается тенденция увеличения заболеваемости в районах с интенсивной малярийной инфекцией [5].

Спорадическая ЛБ встречается в социально развитых странах, ежегодно регистрируется 1200 случаев у пациентов примерно 42 лет [6]. Чаще всего происходят экстранодальные поражения, преимущественно в желудочно-кишечном тракте, ЦНС и костном мозге. Главное отличие от эндемического типа заключается в том, что при спорадическом варианте выявление ВЭБ происходит только в 20% случаев.

В эндемическом и спорадическом варианте ЛБ были выявлены общая транслокация t(8; 14) и последующая перегруппировка и сверхэкспрессия с-МYC, но при этом рекомбинации между JH и DH при эндемическом типе были выявлены 14q32 с удаленной 5'с-МYC рекомбинацией, тогда как при спорадическом варианте они были идентифицированы с близкой 5'с-МYC рекомбинацией. Данный факт не означает, что эти варианты однородны и не связаны, в практике ЛБ представляет собой смесь молекулярных типов и их вероятность возникновения, и развитие зависит от факторов окружающей среды [7].

Иммунодефицит-ассоциированный тип встречается у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также у лиц с первичным иммунодефицитом. Диагноз лимфомы Беркитта у ВИЧ-положительного пациента является первым критерием в постановке СПИДа [8]. Отмечается сходство этого варианта с эндемическим типом ЛБ, так как ВИЧ-инфекция, так же, как и малярийная инфекция, приводит к активации поликлональных В-клеток и допускает плохо контролируруемую пролиферацию ВЭБ-положительных В-клеток. Эта генетическая нестабильность также приводит к абберации с-МYC [7, 9].

#### *Патогенез и гистология*

ЛБ происходит из В-клеток зародышевого центра. Развитие заболевания зависит от экспрессии гена MYC, который расположен на хромосоме 8q24 и регулирует пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, также он кодирует белок с-МYC. Сверхэкспрессия с-МYC приводит к быстрому увеличению клеток ЛБ.

Важным фактором в патогенезе ЛБ является транскрипционный фактор TCF-3. TCF-3 является определяющим регулятором транскрипции ЛБ и нормальных центробластов. Гены-мишени TCF-3 диктуют развитие ЛБ. TCF-3 непосредственно трансктивирует CCND3, тем самым способствуя прогрессированию клеточного цикла. Он также индуцирует экспрессию IG, подавляя RTPN6, тем самым способствуя передаче сигналов В-клеточного рецептора (BCR) [10].

Гистологически при классическом варианте ЛБ наблюдается равномерная пролиферация, клетки среднего размера с одним или несколькими мелкими базофильными ядрышками. В клетках умеренное количество базофильной цитоплазмы. При фиксации формалином может наблюдаться небольшая ретракция цитоплазмы, приводящая к квадратным краям между соседними клетками. Отмечаются многочисленные липидные вакуоли в мазках и сенсорных препаратах. Отличительной чертой ЛБ является наличие «звездного неба», видимого при маломощном увеличении. Этот внешний вид создается многочисленными макрофага-

ми, содержащими фагоцитированные фрагменты опухолевых клеток как следствие быстрой пролиферации и высокой скорости апоптоза.

При иммуногистохимическом исследовании злокачественные клетки положительны для CD20, CD10, BCL6, CD79a, HLA-DR, CD45 и отрицательны для CD5, BCL2, TdT, CD23 [11, 12]. Высокая скорость пролиферации подтверждается экспрессией Ki67 ~ 100%. Неопластические клетки демонстрируют диффузный монотонный характер роста, высокое количество митозов, а также высокую фракцию апоптоза [3, 13–15].

#### *Диагностика*

Для установления диагноза «лимфома Беркитта» специалисту необходимо воспользоваться рекомендациями по диагностике злокачественных лимфопролиферативных новообразований. В некоторых случаях (например, если у пациента наблюдаются специфический асцит, плеврит или поражение костного мозга) не исключается возможность установления диагноза по результатам морфологического, цитогенетического и иммунофенотипического исследований клеток опухолей [16].

Обязательным методом для диагностики ЛБ является флюоресцентная гибридизация in situ (FISH). В основе метода лежит выявление в клеточных структурах нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) при помощи флюоресцентно-меченых зондов [17]. Диагностика ЛБ зависит от преимущественного поражения. Например, при поражении желудка методами диагностики, в совокупности с основными методами (гистологическими, иммуногистохимическим и цитогенетическим исследованием), являются ФГДС и КТ. Пациенту необходимо выполнить нейровизуализацию и люмбальную пункцию (для цитологического исследования ликвора) [18]. При ЛБ с преимущественным поражением сердца следует обращать внимание на тот факт, что ранняя диагностика затруднена и в 50–80% случаев, когда пациенту ставят точный диагноз, у него уже имеются метастазы. С помощью ЭхоКГ возможно выявить опухолевидные образования, их подвижность и инвазивность, дополнительно проводятся мультиспиральная КТ и МРТ, проводят биопсию, наряду со стандартными методами для выявления ЛБ [19].

Большую клиническую проблему составляют казуистические локализации ЛБ, составляющие менее 5% всех опухолевых локализаций, – селезенка, легкие, тимус. Перспективным направлением в диагностировании лимфомы Беркитта экстранодальной локализации является ультразвуковая диагностика. Чувствительность ультразвукового исследования в выявлении злокачественной патологии при поражении медиастинальных узлов составляет 93%, парааортальных – 97%, паратрахеальных – 87%, тела матки – 91,4% [20].

#### *Дифференциальная диагностика*

Дифференциальная диагностика ЛБ должна проводиться относительно других В-клеточных лимфом, особое внимание стоит уделить диффузной крупноклеточной В-лимфоме (DLBCL). Этот вопрос наиболее актуален для взрослых лиц, так как у них по сравнению с детьми чаще всего встречаются атипичные варианты ЛБ, которые имеют морфологические особенности, близкие к DLBCL. Более сложной диагностику ЛБ делает то, что с-тус иногда сверхэкспрессируется в DLBCL, так как от 5% до 15% случаев DLBCL содержат эту перестройку [3]. Также было проведено исследование по сравнению окрашивания маркера

Ki-67 при DLBCL и ЛБ, в результате которого было выявлено, что индекс мечения Ki-67 может служить очень чувствительным и специфичным маркером для дифференциации (чувствительность 98,1% и специфичность 100,0%) [21].

#### Лечение

ЛБ является очень высокочувствительным заболеванием к химиотерапии и была одним из первых видов рака, при котором лечение было достигнуто только с помощью химиотерапии. Даже в локализованных случаях хирургическое вмешательство обычно не проводится, если только осложнения заболевания не требуют оперативного хирургического вмешательства, например, в случаях кишечной непроходимости [22]. Подход к терапии при различных подтипах ЛБ аналогичен. В 1996 году врачи из Национального института рака опубликовали свой опыт применения циклофосфида, доксорубина, винкристина, метотрексата, ифосфамида, цитарабина и этопозиды (КОДОКС-М и ИВАК) [23]. Пациентов с заболеванием низкого риска, определяемым как один участок заболевания размером <10 см с нормальным ЛДГ или полностью хирургически резецированным заболеванием брюшной полости, лечили 3 циклами КОДОКС-М. Все остальные пациенты (высокого риска) получали 2 курса чередующихся КОДОКС-М и ИВАК. Токсичность была преимущественно тяжелой, приводящей к резкой миелосупрессии.

Многие современные схемы включают использование ритуксимаба, часто начиная со второго цикла, чтобы минимизировать побочные эффекты терапии. Профилактика осложнений со стороны ЦНС интратекальным введением метотрексата или цитарабина также является компонентом терапии первой линии, учитывая высокий риск вовлечения ЦНС у пациентов с БЛ. Без профилактики в 30–50% случаев будет развиваться рецидив поражения ЦНС, часто в течение первого года, со снижением до 6–11% при проведении [24–26]. Основываясь на существующих данных, можно сделать вывод, что для пациентов без поражения костного мозга или ЦНС результаты с R-EPOCH (ритуксимаб, этопозид, преднизон, винкристин, циклофосфамид и доксорубин) кажутся очень благоприятными, возможно, с меньшей токсичностью по сравнению с режимами, включающими высокие дозы метотрексата и цитарабина. Соответствующее лечение, вероятно, требует оценки различных факторов, включая возраст и состояние работоспособности пациента, а также наличие признаков высокого риска, таких как поражение ЦНС.

#### Заключение

Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении ЛБ многообразны и представлены обзорами литературы. Это первый тип неходжкинской лимфомы, который связан с ВЭБ и ВИЧ-инфекцией. После анализа данных можно сделать заключение о том, что ЛБ является достаточно редкой, и поэтому в неопределенных случаях могут потребоваться четкие критерии диагностики и использование новых методов, таких как профили экспрессии генов.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

#### Литература/References

1. Broen K., Dickens J., Trangucci R., Ogwang M. D., Tenge C. N., Masalu N. et al. Burkitt lymphoma risk shows geographic and temporal associations with Plasmodium falciparum infections in Uganda, Tanzania, and Kenya. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*. 2023; 120 (2): e2211055120. DOI: 10.1073/pnas.2211055120.
2. Verdu-Bou M., Tapia G., Hernandez-Rodriguez A., Navarro J. T. Clinical and Therapeutic Implications of Epstein-Barr Virus in HIV-Related Lymphomas. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (21): 5534. DOI: 10.3390/cancers13215534.
3. Giordano D., Castellucci A., Merli F. et al. HIV-related non-Hodgkin Lymphoma. Case report and review of the literature. *Acta Biomed*. 2019; 89 (4): 576–580. DOI: 10.23750/abm.v89i4.6627.
4. Casulo C., Friedberg J. W. Burkitt lymphoma- a rare but challenging lymphoma. *Best Pract. Res. Clin. Haematol*. 2018; 31 (3): 279–284. DOI: 10.1016/j.beha.2018.07.013.
5. Kreis C., Doessegger E., Lupatsch J. E., Spycher B. D. Space-time clustering of childhood cancers: a systematic review and pooled analysis. *Eur. J. Epidemiol*. 2019; 34 (1): 9–21. DOI: 10.1007/s10654-018-0456-y.
6. NPCR and SEER Incidence – U. S. Cancer Statistics Public Use Database with Puerto Rico, Nov 2018 submission (2005–2016). United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute. Released June 2019, based on the November 2018 submission.
7. Rochford R. Reframing Burkitt lymphoma: virology not epidemiology defines clinical variants. *Ann. Lymphoma*. 2021; 5: 22. DOI: 10.21037/aol-21-18.
8. Epeldegui M., Martínez-Maza O. Immune Activation: Contribution to AIDS-Associated Non-Hodgkin Lymphoma. *For Immunopathol. Dis. Therap*. 2015; 6 (1–2): 79–90. DOI: 10.1615/ForumImmunDisTher.2016014177.
9. Hübel K. The Changing Landscape of Lymphoma Associated with HIV Infection. *Curr. Oncol. Rep*. 2021; 23 (10): 121. DOI: 10.1007/s11912-021-01112-z.
10. Schmitz R., Ceribelli M., Pittaluga S., Wright G., Staudt L. M. Oncogenic mechanisms in Burkitt lymphoma. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 2014; 4 (2): a014282. DOI: 10.1101/cshperspect.a014282
11. Ormhøj M., Scarfò I., Cabral M. L., Bailey S. R., Lorrey S. J., Bouffard A. A. et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells Targeting CD79b Show Efficacy in Lymphoma with or without Cotargeting CD19. *Clin. Cancer Res*. 2019; 25 (23): 7046–7057. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1337.
12. Lv K., Yin T., Yu M. et al. Treatment Advances in EBV Related Lymphoproliferative Diseases. *Front Oncol*. 2022; 12: 838817. DOI: 10.3389/fonc.2022.838817.
13. Kojima Y., Hagiwara S., Uehira T., Ajsawa A., Kitanaka A., Tanuma J. et al. Clinical outcomes of AIDS-related Burkitt lymphoma: a multi-institution retrospective survey in Japan. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 2014; 44 (4): 318–23. DOI: 10.1093/jjco/hyu012.
14. Zayac A. S., Olszewski A. J. Burkitt lymphoma: bridging the gap between advances in molecular biology and therapy. *Leuk Lymphoma*. 2020; 61 (8): 1784–1796. DOI: 10.1080/10428194.2020.1747068
15. Vaillant V., Reiter A., Zimmermann M., Wagner H. J. Seroepidemiological analysis and literature review of the prevalence of Epstein-Barr virus and herpesvirus infections in pediatric cases with non-Hodgkin lymphoma in Central Europe. *Pediatr. Blood Cancer*. 2019; 66 (7): e27752. DOI: 10.1002/pbc.27752.

16. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфомы Беркитта. 2014 г. Коллектив авторов под руководством академика В.Г. Савченко, профессора И.В. Поддубной [Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfomy Berkitta. 2014. Kollektiv avtorov pod rukovodstvom akademika V.G. Savchenko, professora I.V. Poddubnoi (In Russ.)]
17. Славнова Е.Н., Капланская И.Б. Комплексная морфологическая диагностика лимфомы Беркитта // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017. Т. 6. № 5. С. 23–30. [Slavnova E.N., Kaplanskaya I.B. Comprehensive morphological diagnosis of Burkitt's lymphoma. *P. A. Herzen Journal of Oncology*. 2017; 6 (5): 23–30. (In Russ.)]
18. Касимова А.О., Удалов Ю.Д., Кореньков В.В., Ильченко Л.Ю. Лимфома Беркитта с преимущественным поражением желудка (клиническое наблюдение) // Архивъ внутренней медицины. 2017. № 2. С. 145–151 [Kasimova A.O., Udalov Yu.D., Koren'kov V.V., Ilchenko L. Yu. Burkitt's lymphoma with a primary lesion of the stomach (clinical observation) *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2017; 2: 145–151. (In Russ.)]
19. Витовский Р.М., Исаенко В.В., Онищенко В.Ф. и др. Особенности диагностики и хирургического лечения лимфомы Беркитта // Кардиология в Беларуси. 2018. Т. 10. № 3. С. 397–406. [Vitovskiy R.M., Isaienko V.V., Onishchenko V.F. et al. Features of diagnostics and surgical treatment of burkitt's lymphoma. *Journal of cardiology in Belarus*. 2018; 10 (3): 397–406. (In Russ.)]
20. Камаева О.В., Чекалова М.А., Брюзгин В.В., Кузумова А.А. Редкие локализации экстранодальных неходжинских лимфом: возможности ультразвуковой диагностики // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20 № 4 (78). С. 63–68. [Kamayeva O.V., Chekalova M.A., Bryuzgin V.V., Kuzumova A.A. Rare localization of extranodal non-Hodgkin's lymphomas: possibilities of ultrasound diagnostics. *Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the RAMS*. 2009; 20 (4 (78)): 63–68. (In Russ.)]
21. Chong Y., Kim T.E., Cho U. et al. Comparison of Ki-67 Labeling Index Patterns of Diffuse Large B-Cell Lymphomas and Burkitt Lymphomas Using Image Analysis: A Multicenter Study. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11 (2): 343. DOI: 10.3390/diagnostics11020343.
22. Kalisz K., Alessandrino F., Beck R. et al. An update on Burkitt lymphoma: a review of pathogenesis and multimodality imaging assessment of disease presentation, treatment response, and recurrence. *Insights Imaging*. 2019; 10 (1): 56. DOI: 10.1186/s13244-019-0733-7.
23. Lu X., Liu Y., Liu R. et al. Comparison of chemotherapy regimens plus rituximab in adult Burkitt lymphoma: A single-arm meta-analysis. *Front Oncol*. 2022; 12: 1063689. DOI: 10.3389/fonc.2022.1063689.
24. Al-Mansour M., Absi A., Al-Mufti R., Alahmadi M., El-Hemaidi I., Alamoudi S. et al. Outcomes of high-dose methotrexate for CNS prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma with an intermediate or high CNS-International Prognostic Index: A single-center retrospective cohort study. *Mol. Clin. Oncol*. 2022; 17 (6): 159. DOI: 10.3892/mco.2022.2592.
25. Kalisz K., Alessandrino F., Beck R. et al. An update on Burkitt lymphoma: a review of pathogenesis and multimodality imaging assessment of disease presentation, treatment response, and recurrence. *Insights Imaging*. 2019; 10 (1): 56. DOI: 10.1186/s13244-019-0733-7.
26. Costanzo R., Scalia G., Marrone S., Umana G.E., Giuffrida M., Furnari M. et al. Primary spinal Burkitt's lymphoma: Case report and literature review. *Surg. Neurol. Int*. 2021; 12: 387. DOI: 10.25259/SNI\_649\_2021.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 61:004(470.11)

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-91-94

**СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА НЕТИПИЧНОГО ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ И ДЕФЕКТОВ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**<sup>1,2</sup>Баринов Е. Х., <sup>1</sup>Фокина Е. В., <sup>3</sup>Мальцев А. Е., <sup>1</sup>Фокин А. С., <sup>1</sup>Баринов А. Е., <sup>1</sup>Воеводина С. Г.<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1), e-mail: ev.barinov@mail.ru<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки России, Москва, Россия (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6)<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет», Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

Сердечно-сосудистая патология остается самым актуальным вопросом в клинической медицине. Проблема сердечных заболеваний представляет весьма сложную задачу в решении вопросов, связанных с расследованием гражданских и уголовных дел. В зависимости от формы и течения заболеваний, степени риска заболеваний, сопутствующей патологии, объективных данных, диагностики и лечения, производится судебно-медицинская оценка эффективности оказанной медицинской помощи. В статье рассматривается уголовное дело по факту наступления смерти пациента, страдающего сердечно-сосудистой патологией, в результате разрыва аневризмы аорты. Целью исследования явился анализ экспертного случая смерти пациента, страдающего сердечно-сосудистой патологией, в стационаре, что послужило поводом к возбуждению уголовного дела против медицинских работников.

Ключевые слова: дефекты оказания медицинской помощи, оперативное вмешательство на сердце, разрыв аневризмы аорты, причина смерти.

**FORENSIC ASSESSMENT OF ATYPICAL COURSE OF CARDIAC PATHOLOGY AND DEFECTS IN MEDICAL CARE**<sup>1,2</sup>Barinov E. Kh., <sup>1</sup>Fokina E. V., <sup>3</sup>Mal'tsev A. E., <sup>1</sup>Fokin A. S., <sup>1</sup>Barinov A. E., <sup>1</sup>Voevodina S. G.<sup>1</sup>Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov Moscow, Russia (127473, Moscow, Delegatskaya St., 20, build. 1), e-mail: ev.barinov@mail.ru<sup>2</sup>Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russia (117198, Moscow, Miklucho-Maklay St., 6)<sup>3</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

Cardiovascular pathology remains the most pressing issue in clinical medicine. The problem of heart disease presents a very difficult task in solving issues related to the investigation of civil and criminal cases. Depending on the form and course of diseases, the degree of risk of getting diseases, concomitant pathology, objective data, diagnosis and treatment, a forensic medical assessment of the effectiveness of medical care provided is carried out. The article considers a criminal case on the fact of the death of a patient suffering from cardiovascular pathology as a result of a ruptured aortic aneurysm. The purpose of the study was to analyze the expert case of death of a patient suffering from cardiovascular pathology in a hospital, which led to initiating criminal proceedings against medical workers.

Keywords: defects in the provision of medical care, surgical intervention on the heart, rupture of the aortic aneurysm, cause of death.

**Введение**

В настоящее время, на этапе развития медицинской науки и практики здравоохранения вопрос заболеваемости сердечной патологией в молодом возрасте является актуальной темой для врачей-клиницистов, а высокая смертность обращает на себя внимание врачей судебно-медицинских экспертов. Особенный интерес представляют проблемы диагностики и лечения заболевания артериальной системы, патология аорты. Анализ судебно-медицинских экспертиз показывает, что основными вопросами для следствия являются установление достоверной причины смерти, наличие/отсутствие дефектов оказания медицинской помощи,

а также был ли причинен вред здоровью в ходе оказания медицинской помощи. Решение данных вопросов требует комплексного подхода с обязательным привлечением в экспертные комиссии практикующих врачей-клиницистов с большим опытом работы в данной области, научного подхода к проблеме с изучением современных методов диагностики и лечения, обязательного изучения всех необходимых объектов исследования (медицинских документов, гистологических препаратов, рентгенологических снимков и т.п.) [1–4]. Направление объектов на экспертизу производится юридическими органами, которые не обладают знаниями в области медицины и поэтому не могут оценить,

в полном ли объеме ими предоставлены материалы и объекты экспертам для ответов на поставленные вопросы. Поэтому экспертам необходимо запрашивать у лиц, назначивших экспертизу, дополнительные документы из иных медицинских учреждений, где пациент ранее проходил обследование и лечение, куда обращался за консультацией и т.д., во избежание ответов следующего характера: «...установить, какими заболеваниями страдал пациент и с какого времени не представляется возможным...». При проведении экспертиз, связанных с дефектами оказания кардиологической помощи лицам молодого возраста, также необходимо выяснить причину возникновения заболевания, когда и с какого времени пациент начал предъявлять жалобы, входил ли пациент в группу риска по данной патологии, по возможности выяснить семейный анамнез [8].

Большой интерес представляет сосудистая патология – аневризма аорты – у лиц молодого возраста.

Целью исследования явился анализ экспертного случая смерти пациента, страдающего сердечно-сосудистой патологией, в стационаре, что послужило поводом к недовольству родственников и возбуждению уголовного дела против медицинских работников. Проведен анализ материалов уголовного дела, включающих результаты комиссионной судебно-медицинской экспертизы, а также медицинские документы умершего.

#### *Экспертное наблюдение*

Согласно данным комиссионной судебно-медицинской экспертизы следует, что из заявления матери в СК РФ известно: «...Мой сын гр. С., 1988 г.р., какими-либо серьезными заболеваниями не страдал, в детском возрасте были только простудные заболевания. Каких-либо операций, наследственных заболеваний, обмороков у моего сына не было. Мой сын был физически развит, принимал участие в спортивных соревнованиях городского и республиканского уровня, прошел срочную службу в Вооруженных силах РФ. На здоровье никогда не жаловался. В течение 5 суток гр. С. жаловался на ноющие боли в эпигастральной области. Думали, что такое состояние после погрешности в питании, употреблении копченой, богатой специями пищи. Тошноты, рвоты не было, самостоятельно не лечился, однако боли сохранялись на протяжении нескольких дней. Вечером накануне появились боли в грудной клетке слева, отмечено повышение артериального давления, в связи с чем вызвал бригаду СМП».

Ситуация была оценена как гипертонический криз, после инъекции спазмолитических препаратов гр. С. отметил улучшение состояния. На следующий день утром вновь появились боли в эпигастральной области. Обратился в поликлинику, осмотрен терапевтом, выполнена ЭКГ, взяты анализы крови, по данным обследования выставлен Диагноз: «нестабильная стенокардия». После консультации врач-терапевт поликлиники сообщила, что гр. С. нуждается в срочной госпитализации в отделение реанимации, поскольку она убеждена, что пациент находится в прединфарктном состоянии. После чего врачом была вызвана «скорая медицинская помощь» и гр. С., 1988 г.р., был экстренно госпитализирован в специализированное учреждение... Согласно протоколу первичного осмотра, составленному в приемном отделении 20.02.2020. Гр. С. поступил в стационар экстренно; предварительный диагноз на момент поступления в стационар: «ИБС, нестабильная стенокардия. Гипертоническая болезнь II ст, кризовое течение». Госпитализация про-

исходила в отделение реанимации и интенсивной терапии. Согласно этому же протоколу пациент на момент помещения его в стационар находился в сознании, ориентировался в пространстве и времени. Пациент находился в стационаре с 20.02.2020 по 24.02.2020, когда была констатирована его смерть. Разрыв аорты (по данным гистологического исследования) произошел 23.02.2020 Гр. С. была проведена операция по эндоваскулярному протезированию аорты, проводилась как экстренная, по жизненным показаниям и которая обозначена как одна из причин смерти в медицинском свидетельстве о смерти.

Из карты стационарного больного следует: «Приемное отделение, первичный осмотр от 20.02.2020: поступил экстренно позднее 24-х часов. Жалобы: боли в эпигастрии, дискомфорт в левых отделах грудной клетки, колебания АД до 200/100. Анамнез заболевания: ухудшение несколько дней назад, когда появилась боль в эпигастрии, связывает с погрешностью в диете, на этом фоне появился дискомфорт в левых отделах грудной клетки, колебание АД до 220/120. Вызывали СП, в/м вводили магнезию, АД уменьшилось, но остается дискомфорт в левых отделах грудной клетки. ...ЭКГ – высокий з.Rv 2,3. Обоснование диагноза: на основании жалоб, анамнеза, осмотра, обследования. Предварительный диагноз: ИБС, нестабильная стенокардия. Гипертоническая болезнь II ст, кризовое течение. Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии. ...Диагноз поставлен на основании клинической картины (боли и дискомфорт в левой половине грудины, усиливающиеся при вдохе и проходящие после приема пищи), анамнеза, лабораторных и инструментальных данных (ЭКГ). Диагноз основной: ИБС: нестабильная стенокардия. Фоновые: Гипертоническая болезнь II стадии, III степени, риск 4. Осложнения: НК I. II ФК по НУНА. Сопутствующие: Хронический гастрит, обострение? Язвенная болезнь желудка, обострение. Межреберная невралгия?... 21.02.2020. Осмотр хирургом: рентгенологическая картина доброкачественного образования пищевода. Вышеописанные изменения на уровне заднего средостения с большей вероятностью необходимо дифференцировать с объемным образованием, с-г пищевода, неходжкинской лимфомой, с возможной инвазией/экстазией нисходящего отдела грудной аорты, без достоверных признаков нарушения целостности стенок сосуда, экстравазации контраста, изменения в обоих легких по типу проявлений ХОБЛ, пневмофиброза, преимущественно эмфиземы (дифференцировать с идиопатическим легочным фиброзом), с наличием единичных зон частичных рубцовых ателектазов, либо разрешающейся хронической инфильтрации на уровне верхней доли левого легкого. Проявления склероза грудного отдела аорты дифференцировать с неспецифическим аортоартериитом... Диагноз окончательный: основной диагноз: D38.3 Новообразование неопределенного или неизвестного характера средостения. Другие рекомендации: Онкомаркеры: АФП, В-ХГЧ, РЭА, СА 19–9. Пункция образования для верификации. Консультация торакального хирурга, гематолога. Проведение диагностической лапароскопии... 24.02.2020. Больному выполнен ЭХО-КГ, заключение: Небольшая гипертрофия миокарда базального отдела МЖП. Полости сердца не расширены. Небольшой кальциноз фиброзного кольца МК. Уплотнение колец и створок клапанов без нарушения их функции ... Консультация торакального хирурга от 23.02.2020. Объективно: состояние

средней тяжести. Сознание ясное. Кожа бледно-розовая. Аускультативно дыхание в легких проводится с обеих сторон во все отделы. ЧДД 18–19 в 1 мин. АД 120/70 мм.рт.ст. ЧСС 68 в мин. Т – 36,7. Язык влажный, чистый. Живот не вздут, мягкий, безболезненный. На рентгенограмме ОГК от 20.02.20 – картина не позволяет исключить аневризму нисходящей грудной аорты. При КТ ОГК от 21.02.2020г – образование средостения описывается как опухоль средостения, требующая дифференцировки между опухолью пищевода и лимфомой. Заключение: у больного клиникорентгенологическая картина аневризмы грудной аорты. Диагноз опухоли средостения маловероятен. Показана консультация сердечно-сосудистого хирурга. Протокол осмотра сердечно-сосудистого хирурга (первичный) от 23.02.2020. Учитывая данные ультразвукового исследования аорты, сосудов брюшной полости от 23.02.2020. (брюшная аорта осмотрена на доступном протяжении, проходима, извита, веретенообразно расширяется ниже отхождения устьев почечных артерий, протяженностью 92,8 мм, диаметром в инфраренальном отделе до 35–44 мм, в области бифуркации 19 мм, кровоток турбулентный. Стенки атеросклеротически изменены, утолщены. Атеросклеротические бляшки по ходу аорты лоцируются по задней стенке аневризмы – средней эхогенности гетерогенная АСБ, стеноз до 50%, свободный просвет до 21 мм, двух каналов кровотока не определяется. В проксимальном отделе аневризмы по задней стенке ближе к шейке определяется корытообразный участок предполагаемого надрыва (начала расслоения) аневризмы ~29 мм со сгустками. Свободная жидкость четко параортально и в брюшной полости не определяется, можно предположить незначительное количество свободной жидкости по правой стенке аорты, сделано заключение: атеросклероз аорты. Веретенообразная аневризма брюшного отдела аорты с возможным разрывом (расслоением). 23.02.2020. МСКТ-исследование: МСКТ-картина расслоения разрыва аневризматического расширения нисходящего отдела грудной аорты, правосторонний средних размеров гемоторакс... Диагноз: разрыв аневризмы грудного отдела аорты. Заключение: тяжесть состояния обусловлена разрывом аневризмы грудного отдела аорты, продолжающимся внутренним кровотечением. В экстренном порядке показано оперативное лечение – эндоваскулярное эндопротезирование разорванной аневризмы грудной аорты, дренирование плевральной полости... Больной доставлен в ОАР из кабинета КТ с диагнозом: Расслаивающаяся аневризма грудного отдела аорты. Правосторонний средних размеров гемоторакс. Геморрагический шок. Состояние: крайне тяжелое. Жалобы на общую слабость, онемение конечностей, резкие боли в области груди... Гемодинамика: нестабильная..., тоны сердца приглушены, ритмичны. АД=60/35 мм.рт.ст. ЧСС – 68 в мин. ... Заключение: тяжесть состояния обусловлена геморрагическим шоком на фоне расслаивающейся аневризмы грудного отдела аорты. Рекомендовано: противошоковая терапия, перевод на ИВЛ с седацией и миорелаксацией, катетеризация центральной вены, массивная инфузионная-трансфузионная терапия, кардиоспецифические ферменты, тропонин 1 cito. Пациент готовится к эндоваскулярному стентированию расслаивающейся аневризмы грудного отдела аорты. Протокол операции. Диагноз: разрыв аневризмы грудного отдела аорты тип 3 по Дебейки. Правосторонний большой гемоторакс. Больной в критическом состоянии подан в рентген-опе-

рационную. Пульс и АД не определяются. На ЭКГ – узловой ритм с ЧСС 35–40 уд. в мин. Начаты реанимационные мероприятия, выполнялись в течение 20 минут. Восстановлен сердечный ритм, ЧСС 50–70 уд./мин. АД 60–70/40 мм.рт.ст. Выполнена рентгеноскопия, выявлено увеличение количества жидкости в правой плевральной полости. Операция: дренирование правой плевральной полости. Эндопротезирование разорванной аневризмы грудного отдела аорты. Выполнено дренирование плевральной полости в 6-м межреберье по задней подмышечной линии, эвакуировано 2 литра крови со сгустками, проведена реинфузия крови с помощью аппарата «CellSaver» (общая кровопотеря в ходе операции составила 5 литров)... Выполнена имплантация стент-графта. При контрольной аортографии – стент-графт полностью перекрывает область разрыва аорты, признаков подтекания крови не выявлено. Пункционный дефект левой ОБА и операционная рана послыно ушиты. Асептическая наклейка, установлен дренаж. Операция прошла без осложнений. Израсходовано 100 мл контрастного вещества. В раннем послеоперационном периоде на мониторе зарегистрирована асистолия, реанимационные мероприятия в течение 30 минут – без эффекта. 24.02.20 констатирована смерть больного...».

Экспертной комиссией была запрошена стационарная карта пациента по поводу лечения гр. С. после произошедшего ДТП от 2019 г., из которой стало известно, что тогда врачами была диагностирована аневризма аорты небольших размеров, как случайная находка и пациент об этом был извещен, даны рекомендации по наблюдению данного патологического процесса. Запрошен и исследован акт патологоанатомического вскрытия (полностью), также был исследован гистологический архив.

Анализ медицинских документов позволил утверждать, что при поступлении и нахождении гр. С. в стационаре с 20.02.2020 по 24.02.2020 окончательный диагноз был установлен в критически (для пациента) отдаленные сроки, то есть с опозданием на трое суток после поступления гр. С. в медицинское учреждение после первичной консультации сосудистого хирурга и дополнительных инструментальных методов исследования (МСКТ, УЗИ, КТ-ангиография). Однако, несмотря на то, что диагностика расслоения торакоабдоминального отдела аорты (согласно данным МСКТ и УЗИ-исследований органов грудной клетки) в большинстве случаев имеет некоторые сложности, что связано с бессимптомностью протекания заболевания аневризма аорты, а в большинстве случаев аневризма представляется случайной находкой, стоит отметить, что в данном случае пациент, исходя из данных медицинской документации, заболел остро, за 5 дней до госпитализации, с явлениями церебрального криза, что в большинстве случаев является косвенным признаком начинающегося расслоения аневризмы аорты. С учетом экстренного вмешательства по поводу «разрыва аневризмы нисходящей части грудного отдела аорты» пациенту были проведены операция торакоцентез. эндопротезирование стент-графтом. Данное оперативное вмешательство показано при расслоении аневризмы аорты. Дальнейший исход зависит от своевременности диагностики и проведения операции.

В данном случае в связи с поздней диагностикой можно утверждать о несвоевременности данного вида оперативного вмешательства. Следует отметить дефекты, допущенные врачами: хирургом при постановке

диагноза и дальнейшей тактики лечения не учитывались жалобы пациента (боли в эпигастрии и грудной клетке, не связанные с приемом пищи, усиливающиеся при глубоком вдохе и изменении положения тела с иррадиацией в грудной отдел позвоночника), данные УЗИ, КТ-исследований органов грудной и брюшной полости, где имелись данные, указывающие на наличие утолщения нисходящей части грудного отдела аорты за счет множественных атеросклеротических бляшек и, вероятно, тромботических масс (утолщение 49 мм, при норме до 37 мм), наличие утолщения брюшного отдела аорты и также множественных атеросклеротических бляшек. Помимо данных УЗИ, КТ, не учитывались данные рентгенографии, при которой выявлены изменения аневризмы аорты под вопросом, в связи с чем не были проведены УЗИ, КТ для подтверждения или исключения диагноза аневризмы грудного отдела аорты, который в последующем подтверждается УЗИ и КТ исследованиями от 23.02.2020 со свершившимся расслоением/разрывом в нисходящей части грудного отдела аорты правосторонним гемотораксом. При постановке и подтверждении диагноза не учитывалось наличие у пациента брадикардии (пульс 56, 50 в минуту от 20.02.2020), в дальнейшем наблюдалась его нестабильность, от брадикардии до нормокардии, наряду с колебаниями несколько пониженных цифр АД в пределах 110–110/60–70 мм. рт. ст. Вместе с тем, при обнаружении изменений на рентгенографии от 20.02.2020, не была назначена консультация сердечно-сосудистого хирурга для исключения диагноза аневризмы грудного отдела аорты. Его консультация была лишь 23.02.2020.

### Заключение

Все вышеизложенное легло в основу выводов комиссионной судебно-медицинской экспертизы. Анализ научной литературы показывает, что продолжительность жизни при данном заболевании зависит от локализации разрыва, оказанной своевременно медицинской помощи, летальный исход составляет 70–80%. В 20% это гарантированный шанс, при правильной своевременной постановке диагноза, дифференциальной диагностике заболевания, своевременно выполненного оперативного вмешательства, на выживаемость пациентов [5–8].

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12 мая 2010 г. № 346н «Об утверждении Порядка организа-

ции и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации». [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 346n dated May 12, 2010. «Ob utverzhdenii Poryadka organizatsii i proizvodstva sudebno-meditsinskikh ekspertiz v gosudarstvennykh sudebno-ekspertnykh uchrezhdeniyakh Rossiiskoi Federatsii». (In Russ.)]

2. Национальные рекомендации по ведению пациентов с аневризмами брюшной аорты. Москва, 2013. [Natsional'nye rekomendatsii po vedeniyu patsientov s anevrizmami bryushnoi aorty. Moscow; 2013. (In Russ.)]

3. Наследуемые аневризмы и расслоения грудной аорты. Наднациональные (международные) рекомендации. Минск: «Профессиональные издания»; 2016. [Nasleduemye anevrizmy i rassloeniya grudnoi aorty. Nadnatsional'nye (mezhdunarodnye) rekomendatsii. Minsk: Professional'nye izdaniya; 2016. (In Russ.)]

4. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 № 708н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)». [Order of the Ministry of Health of Russia dated 09.11.2012 N708n "Ob utverzhdenii standarta pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi pri pervichnoi arterial'noi gipertenzii (gipertonicheskoi bolezni)" (In Russ.)]

5. Клинические рекомендации. Рекомендации по диагностике и лечению заболевания аорты (2017) // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2018. Т. 11. № 1. С. 7–67. Clinical Guidelines. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases (2017). *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2018; 11 (1): 7–67. (In Russ.)

6. Российское общество скорой медицинской помощи. Клинические рекомендации оказания скорой медицинской помощи при аневризме аорты (2017 г.). [Rossiiskoe obshchestvo skoroi meditsinskoj pomoshchi. Klinicheskie rekomendatsii okazaniya skoroi meditsinskoj pomoshchi pri anevrizme aorty. 2017. (In Russ.)]

7. Приказ Минздрава России от 21 июля 2006 года № 563 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с аневризмой и расслоением аорты». [Order of July 21, 2006 No. 563 «Ob utverzhdenii standarta meditsinskoj pomoshchi bol'nym s anevrizmoy i rassloeniem aorty». (In Russ.)]

8. Калинин Р.Э., Баринов Е.Х. Выход эксперта за пределы компетенции и его правовые последствия в гражданском процессе // Вестник судебной медицины. 2019. № 3. С. 50–54. [Kalinin R. E., Barinov E. Kh. Expert's departure from competence and its legal consequences in civil proceedings. *Bulletin of Forensic Medicine*. 2019; 3: 50–54. (In Russ.)]

## СПОНТАННЫЙ РАЗРЫВ ХОЛЕДОХА У РЕБЕНКА

<sup>1,2</sup>Бордиян С. Г., <sup>1</sup>Капустин Е. А., <sup>1,2</sup>Турабов И. А.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, Россия (163069, г. Архангельск, пр-т Троицкий, 51), Sergy30@mail.ru

<sup>2</sup>ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова», г. Архангельск, Россия (163002, г. Архангельск, пр-т Обводный канал, 7)



Перфорация наружных желчных путей – крайне редкая патология у детей. В мировой литературе описаны лишь единичные случаи лечения. Проблема данного заболевания состоит в сложности дооперационной диагностики и отсутствии единого подхода к лечению. В данной работе представлено описание клинического случая разрыва холедоха с разлитым желчным перитонитом. У ребенка 1 г. 10 мес. начало заболевания сопровождалось повышением температуры тела, рвоты, жидкого стула. Во время динамического наблюдения в стационаре отмечались вздутие живота, болезненность во всех его отделах, угнетение перистальтики. Во время проведения диагностической лапароскопии диагностирован желчный перитонит. Выполнены лапаротомия, холецистэктомия, дренирование холедоха и брюшной полости. Дренаж из холедоха был удален на 15-е сутки после операции. По результатам обследования через 3 и 6 месяцев после выписки патологических процессов в брюшной полости не определялось. Описанный нами клинический случай подтверждает факт неоднозначности клинической картины, сложности дооперационной диагностики и выявление перфорации только интраоперационно.

Ключевые слова: разрыв холедоха, дети, наружные желчные пути, билиарный перитонит.

## SPONTANEOUS RUPTURE OF THE COMMON BILE DUCT IN A CHILD

<sup>1,2</sup>Bordiyana S. G., <sup>1</sup>Kapustin E. A., <sup>1,2</sup>Turabov I. A.

<sup>1</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia (163069, Arkhangelsk, Troitsky Ave., 51), Sergy30@mail.ru

<sup>2</sup>Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital (163002, Arkhangelsk, Obvodnyi kanal Ave., 7)

Perforation of the external biliary tract is an extremely rare pathology in children with few cases described in the world literature. The disease is characterized by complexity of preoperative diagnosis and lack of a common-for-all approach to its treatment. This article describes a clinical case of rupture of the common bile duct (CBD) lead to diffuse biliary peritonitis. In a 1 year 10 month-old child the onset of the disease was accompanied by an increased body temperature, vomiting, and loose stool. During the dynamic observation in the hospital, bloating, pain, peristalsis depression were noted. During the diagnostic laparoscopy, biliary peritonitis was diagnosed. Laparotomy, cholecystectomy, drainage of the choledochus and abdominal cavity were performed. The drainage from the choledochus was removed on the 15th day after the operation. According to the results of the examination, no pathological processes in the abdominal cavity were determined 3 and 6 months after the discharge. The clinical case described shows the ambiguity of the clinical picture, the complexity of preoperative diagnosis and intraoperative detection of perforation.

Keywords: rupture of the common bile duct, children, the external biliary tract, biliary peritonitis.

### Введение

Перфорация наружных желчных путей (ПНЖП) – крайне редкая патология у детей, которая встречается в 1,5 случая на 1 000 000 детей [1]. Но тем не менее встречаются перфорации в билиарном тракте как спонтанные, так и возникшие в результате падения ребенка на живот, при повышении внутрибрюшного давления в результате проведения различных медицинских манипуляций [2]. Эта патология является следствием как перфорации кисты холедоха, так и спонтанного разрыва формирующейся псевдокисты общего желчного протока (ОЖП) [3–7]. Разрывы часто осложняются развитием желчного перитонита. В настоящее время в специальной медицинской литературе освещено более 100 случаев подобных состояний у детей [8]. Дифференциальная диагностика между перфорацией билиарного тракта без расширения или при его кистозных расширениях затруднительна [9]. В данной работе мы представляем клинический случай перфорации холедоха у ребенка раннего возраста с разлитым желчным перитонитом.

#### Клиническое наблюдение

Девочка в возрасте 1 год 10 месяцев поступила 25.09.2021 в инфекционное отделение с жалобами на повышение температуры до 37 °С, рвоту, жидкий стул. В анализе крови отмечалась умеренная лейкопения (5,0×10<sup>9</sup>), в анализе мочи – повышение уровня белка (0,33 г/л), следы слизи и бактерий.

Из анамнеза известно, что девочка больна с 22.09.2021, когда появились периодические боли в животе, необильная рвота до 5–6 раз, гипертермия до 37 °С, жидкий стул однократно. Наблюдались и ле-

чилились амбулаторно у педиатра. В день поступления отмечена рвота 7–8 раз. На момент госпитализации по результатам рентгенографии органов грудной клетки и живота патологии не выявлено.

За время наблюдения в инфекционном отделении (около 5 часов) появилось выраженное беспокойство, подъем температуры тела до 37,2 °С, вздутие живота выше реберных дуг, перистальтика вялая. При постановке газоотводной трубки получены следы стула желтого цвета. Девочка была осмотрена хирургом, заподозрена острая хирургическая патология, установлены показания к диагностической лапароскопии.

25.09.2021 выполнена диагностическая лапароскопия: в брюшной полости зеленый экссудат (желчь) в объеме 1 литра, эвакуирован; червеобразный отросток не изменен; в большом сальнике наложение желчи; заподозрены перфорация язвы двенадцатиперстной кишки и разрыв желчных путей, поэтому была произведена ревизия желудка и 12-перстной кишки – патологии не выявлено. При осмотре поджелудочной железы (ПЖ) отмечалась ее отечность, на брюшине в области ПЖ – бляшки по типу жирового гепатоза. Выявлена выраженная инфильтрация гепатодуоденальной связки, прокрашена темно-оливковой желчью. При ее ревизии на передней стенке холедоха выявлена перфорация до 5 мм в диаметре, откуда в брюшную полость поступала желчь. Желчный пузырь выделен из ложа, перевязан и пересечен пузырная артерия. Шейка желчного пузыря отсечена от пузырного протока, желчный пузырь удален. Через культю пузырного протока в холедох установлен дренаж диаметром 1 мм, который фиксирован к культе кисетным швом

и выведен на переднюю брюшную стенку. Перфорация холедоха ушита непрерывным швом. Проведена санация брюшной полости физиологическим раствором до чистых промывных вод. Установлены микро-иригаторы в правое подреберье, под печень, а также в малый таз через раны в левой подвздошной области. Диагноз после операции: Разрыв холедоха. Разлитой желчный перитонит. Панкреатит.

После операции ребенок переведен в отделение интенсивной терапии, где при поступлении отмечалось повышение уровня печеночных ферментов, С-реактивного белка (108,7 мг/л), прокальцитонина (58,5 нг/мл). Проводилась терапия: антибактериальная, противогрибковая, инфузионная, протеолитическая, симптоматическая, обезболивание.

Ребенок переведен в хирургическое отделение на 4-е сутки после операции. Произведено удаление страховочного дренажа из брюшной полости. По дренажу из холедоха отмечалось отхождение желчи в небольшом количестве. 04.10.2021 проведена фистулография, которая подтвердила, что конец дренажа находится в начальных отделах холедоха. Контраст заполняет сначала холедох, диаметр которого 1 мм, затем переходит в ДПК. Затеков контраста не определяется. В период нахождения в хирургическом отделении продолжались инфузионная терапия, симптоматическая терапия, гепаринотерапия, антибактериальная терапия, обезболивание. Дренаж из холедоха удален 11.10.2021, дренаж из брюшной полости удален на следующий день. 12.10.2021 проведено УЗИ печени, желчного пузыря, по результатам которого патологии не выявлено.

Ребенок был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на 20-е сутки после операции. Показатели общего и биохимического анализа крови на момент выписки соответствовали норме. Девочка была обследована амбулаторно через 3 и 6 месяцев после операции. По результатам УЗИ органов брюшной полости, общего анализа крови и биохимического анализа крови патологии не выявлено.

### Обсуждение

Перфорация наружных желчных путей впервые была описана Dijkstra в 1932 г. Встречается это состояние крайне редко, и к настоящему времени описано порядка 187 случаев ПНЖП, которые манифестируют обычно в грудном возрасте. За прошедшие 7 лет количество случаев билиарной перфорации у детей удвоилось, что связано как с увеличением числа патологии наружных желчных путей, так и с более активным участием детских хирургов в публикациях [10]. Доступные научные публикации свидетельствуют о взаимосвязи ПНЖП с их кистозными аномалиями, атрезией желчевыводящих путей, однако имеются данные об обтурирующих просвет желчных путей конкрементах у детей с развитием тяжелой билиарной гипертензии [11, 12]. Кроме того, ПНЖП может происходить из-за аномалии развития панкреатобилиарного соустья (pancreaticobiliary maljunction) вследствие образования нерастворимых белковых соединений в терминальном отделе Вирсунгова протока, где происходит смешение панкреатического и билиарного соков [13]. Однако в большинстве случаев причина перфорации остается неустановленной. Чаще всего ПНЖП происходит в месте слияния пузырного и общего печеночного протоков и в холедохе [9, 10]. Клиническая картина ПНЖП во многом зависит от возраста ребенка: в младшей возрастной группе клиническое течение

гораздо мягче и зачастую представлено увеличением размеров живота и желтухой; в старшем возрасте чаще встречается «острый живот» и сепсис (30%) [14, 15], что отмечено в нашем случае.

Надо сказать, что сложность дооперационной диагностики связана с трудностями выявления перфорации в задней стенке общего желчного протока и неправильной интерпретацией операционной находки. Для диагностики ПНЖП в основном используются лучевые методы визуализации: УЗИ, МСКТ, МРТ, которые позволяют лишь установить наличие гидроперитонеума и заподозрить возможную его причину. Однако одним из вариантов диагностики с высокой специфичностью является динамическая гепатобилиосцинтиграфия с  $Tc^{99m}$  ( $^{99m}Tc$ -ДМСА). Имеются единичные упоминания применения данной методики у детей ввиду ее технической специфичности. Однако данный метод позволяет достаточно однозначно увидеть «утечку» радиофармпрепарата и установить диагноз билиоперитонеума [16]. Наличие перфорации в основном устанавливается во время операции. Часто разрывы желчных протоков осложняются развитием перитонита, иногда формируются псевдокисты, симулирующие кисты общего желчного протока (КОЖП), также возможны перфорации с оттоком желчи в забрюшинное пространство [17].

Учитывая редкость патологии, единого подхода к лечению билиарной перфорации у детей нет. Выбирается как минимально инвазивная тактика (редуцированные оперативные вмешательства, направленные на наружное дренирование желчных путей, или прицельная установка дренажа брюшной полости в области ворот печени), так и полномасштабные операции, направленные на ушивание перфорации или выполнение реконструкции. В качестве билиодигестивных анастомозов возможно выполнение гепатикоеюностомии на Y-образно отключенной петле по Ру, холецистоеюностомии на Y-образно отключенной петле по Ру [10]. В нашем случае была выбрана агрессивная тактика из-за выявленного желчного перитонита во время проведения лапароскопии, были произведены холецистэктомия и дальнейшее ушивание перфорации холедоха с дренированием брюшной полости.

### Заключение

Описанный нами клинический случай подтверждает факт неоднозначности клинической картины, сложности дооперационной диагностики и выявления перфорации, увы, лишь интраоперационно. Тем не менее выбранная тактика привела к выздоровлению ребенка.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Lal B. B., Bharathy K. G., Alam S. et al. Bile duct perforation due to inspissated bile presenting as refractory ascites. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2016; 83 (9): 1006–1008. DOI: 10.1007/s12098-015-1950-9
2. Doneray H., Seven B., Sepetcigil O. et al. A predisposing factor for spontaneous choledochal cyst perforation: Esophageal dilatation procedures. *EAJM*. 2009; 41: 59–62.

3. Lilly J.R., Weintraub W.H., Altman R.P. Spontaneous perforation of the extrahepatic bile ducts and bile peritonitis in infancy. *Surgery*. 1974; 75: 664–73.
4. Разин М.П., Скобелев В.А. Редкая форма тупой травмы живота у ребенка // Вятский медицинский вестник. 2015. № 2 (46). С. 98–100. [Razin M.P., Skobelev V.A. A rare form of blunt abdominal trauma in a child. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2015; 2–46: 98–100. (In Russ.)]
5. Скобелев В.А., Разин М.П., Трошина А.Ю. Опыт лечения кист холедоха в детской практике // Медицинское образование сегодня. 2023. № 1 (21). С. 12–16. [Skobelev V.A., Razin M.P., Troshina A. Yu. Experience in the treatment of common bile duct cysts in pediatric practice. *Meditsinskoe obrazovanie segodnya*. 2023; 1–21: 12–16 (In Russ.)]
6. Разин М.П., Скобелев В.А., Железнов Л.М., Смоленцев М.М., Смирнов А.В. Хирургия новорожденных: учебное пособие. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2020. 328 с.: ил. [Razin M.P., Skobelev V.A., Zheleznov L.M., Smolentsev M.M., Smirnov A.V. *Khirurgiya novorozhdennykh: uchebnoe posobie*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 328 p. (In Russ.)] DOI: 10.33029/5387-2-SH-2020-1-328.
7. Разин М.П., Минаев С.В., Турабов И.А., Стрелков Н.С., Жидовинов А.А. Детская хирургия: учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2020. 704 с.: ил. [Razin M.P., Minaev S.V., Turabov I.A., Strelkov N.S., Zhidovinov A.A. *Detskaya khirurgiya: Textbook*. 2nd ed., rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 704 p. (In Russ.)] DOI: 10.33029/9704-56972-2-DHI-2020-1-704.
8. Kasat L.S., Borwankar S.S., Jain M. et al. Spontaneous perforation of the extrahepatic bile duct in an infant. *Pediatr. Surg. Int.* 2001; 17: 463–4.
9. Sarin Y.K., Singh V.P. Biliary ascites caused by perforation of choledochal cyst. *Indian Pediatr.* 1995; 32: 815–7.
10. Павлушин П.М., Поршенников И.А., Павлик В.Н., и др. Спонтанная билиарная перфорация у ребенка: клиническое наблюдение и обзор литературы // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 12. № 4. С. 505–512. [Pavlushin P.M., Porshennikov I.A., Pavlik V.N. et al. Spontaneous biliary perforation in a child: case report and review. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2022; 12 (4): 505–512 (In Russ.)] DOI: 10.17816/psaic1285
11. Davenport M., Saxena R., Howard E. Acquired biliary atresia. *Journal of Pediatric Surgery*. 1996; 31 (12): 1721–1723. DOI: 10.1016/S0022-3468(96)90062-7
12. Chardot C., Iskandarani F., De Dreuzy O. et al. Spontaneous perforation of the biliary tract in infancy: a series of 11 cases. *European Journal of Pediatric Surgery*. 1996; 6 (06): 341–346. DOI: 10.1055/s-2008-1071011
13. Fukuzawa H., Urushihara N., Miyakoshi C. et al. Clinical features and risk factors of bile duct perforation associated with pediatric congenital biliary dilatation. *Pediatr. Surg. Int.* 2018; 34 (10): 1079–1086. DOI: 10.1007/s00383-018-4321-6
14. Goldberg D., Rosenfeld D., Underberg-Davis S. Spontaneous biliary perforation: biloma resembling a small bowel duplication cyst. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 31 (2): 201–203. DOI: 10.1097/00005176-200008000-00024
15. Topuzlu Tekant G., Yiğit U., Bulut M. Is birth trauma responsible for idiopathic perforation of the biliary tract in infancy? *Turk. J. Pediatr.* 1994; 36 (3): 263–266. PMID: 7974819
16. Lojo-Ramírez J.A., Cuenca Cuenca J.I., García-Hernández J.A. et al. (99m)Tc-BrIDA cholescintigraphy in a spontaneous biliary perforation of an infant. *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen. Mol.* 2016; 35 (4): 263–264. DOI: 10.1016/j.remnm.2015.10.009
17. Эргашев Н.Ш., Якубов Э.А. Разрывы кист и спонтанная перфорация внепеченочных желчных протоков у детей // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2016. № 2. С. 13–17 [Ergashev N.Sh., Yakubov E.A. Ruptures of the cysts and spontaneous perforation of the extrahepatic biliary ducts in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2016; 3 (2): 13–17. (In Russ.)]

УДК 616-003.826

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-97-100

## РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭРУПТИВНОЙ КСАНТОМЫ С ВЫРАЖЕННОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ И ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ

Елькин В.Д., Коберник М.Ю.

ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия (614990, Россия), г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), e-mail: margo110875@yandex.ru

Представлено описание достаточно редкого клинического случая – эруптивной ксантомы с выраженной гиперлипидемией и гипергликемией. Эруптивная ксантома – метаболическое заболевание с поражением кожи, возникающее при первичном генетически обусловленном ксантоматозе или вторичном ксантоматозе вследствие других обменных и эндокринных заболеваний: сахарного диабета, гипотиреоза, цирроза печени, желчнокаменной болезни. Клинически характеризуется образованием множественных мелких плотных полушаровидных папул желтоватого или охряно-желтого цвета с эритематозным венчиком. Диагноз устанавливают на основании клинических данных и гистологического исследования, при котором в верхних отделах дермы выявляют скопления одноядерных пенистых клеток и гигантских многоядерных клеток Туюна. Пациентка Д., 1998 г.р., обратилась с жалобами на высыпания на верхних и нижних конечностях. Заболевание появилось примерно полгода назад и приобрело медленно прогрессирующее течение без эпизодов ремиссии. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет II типа,

в апреле 2023 года перенесла оперативное вмешательство по поводу панкреонекроза. При общем осмотре отмечены низкий рост и дефицит массы тела. Клинически изменения кожи характеризовались формированием симметричных полушаровидных плотных охряно-желтых папул диаметром 0,5 см. Диагноз был подтвержден патоморфологическим исследованием, заключение: гистологическая картина соответствует эруптивной ксантоме. Был сделан биохимический анализ крови, при котором обнаружено повышение инсулина и глюкозы примерно в 1,5 раза, индекса НОМА в 6 раз, общего холестерина в 3 раза, триглицеридов в 32,5 раза, ЛПОНП – 37 раз, индекса атерогенности – в 8,5 раза. Пациентка была срочно госпитализирована в эндокринологическое отделение Пермской краевой клинической больницы для коррекции выявленных метаболических изменений.

Ключевые слова: эруптивная ксантома, гиперлипидемия, гипергликемия.

## A CLINICAL CASE OF ERUPTIVE XANTHOMA WITH SEVERE HYPERLIPIDEMIA AND HYPERGLYCEMIA

*El'kin V. D., Kobernik M. Y.*

Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia (614990, Perm, Petropavlovskaya St., 26), e-mail: margo110875@yandex.ru

A description of a rather rare clinical case is presented – an eruptive xanthoma with severe hyperlipidemia and hyperglycemia. Eruptive xanthoma is a metabolic disease with skin lesions that occurs with primary genetically determined xanthomatosis or secondary xanthomatosis due to other metabolic and endocrine diseases: diabetes mellitus, hypothyroidism, cirrhosis of the liver, cholelithiasis. It is clinically characterized by multiple small dense hemispherical papules, yellowish or ochreous-yellowish in color having erythematous corolla. The diagnosis is established on the basis of clinical data and histological examination, in which clusters of single-core foam cells and giant multi-nucleated Touton cells are detected in the upper parts of the dermis. Patient D., born in 1998, complained of rashes on the upper and lower extremities. The disease appeared about six months ago and acquired a slowly progressive course without episodes of remission. Concomitant diseases: type II diabetes mellitus, in April 2023 underwent surgery for pancreatic necrosis. During a general examination, attention is drawn to low height and body weight deficit. Clinically, skin changes were characterized by the formation of symmetrical hemispherical dense ochre-yellow papules with a diameter of 0.5 cm. The diagnosis was confirmed by a pathomorphological examination, conclusion: the histological picture corresponds to an eruptive xanthoma. A biochemical blood test was performed, which revealed an increase in insulin and glucose by about 1.5 times, the HOMA index by 6 times, total cholesterol by 3 times, triglycerides by 32.5 times, VLDL 37 times, the atherogenicity index by 8.5 times. The patient was urgently hospitalized in the endocrinology department of the Perm Regional Clinical Hospital to correct the detected metabolic changes.

Keywords: eruptive xanthoma, hyperlipidemia, hyperglycemia.

### Введение

Ксантоматоз кожи – собирательное понятие, включающее в себя метаболические кожные заболевания, в основе которых лежит образование ксантом [1]. Выделяют плоские, сухожильные, туберозные, эруптивные ксантомы и ксантелазму [2]. Эруптивные ксантомы развиваются при первичном, наследственно обусловленном ксантоматозе, связанном с повышением уровня ЛПОНП, общего холестерина и триглицеридов [3], а также при вторичном ксантоматозе, который возникает при различных обменных и эндокринных заболеваниях: сахарном диабете, панкреатите, циррозе печени, желчнокаменной болезни, нефротическом синдроме, гипотиреозе [4].

Клинически эруптивная ксантома характеризуется формированием множественных мелких (до 0,5 см в диаметре) плотных папул желтовато-венчиком, плоской или полушаровидной формы, локализующихся симметрично на разгибательных поверхностях конечностей, в области спины, ягодиц, крупных суставов [5]. Диагноз устанавливают на основании клинических данных и гистологического исследования, при котором в верхних отделах дермы обнаруживают скопления одноядерных пенистых клеток и гигантских многоядерных клеток Тютон

с примесью лимфоцитов, эозинофилов и нейтрофилов [6].

В лечении имеет значение диета с исключением или ограничением животных жиров, также применяют гиполлипидемические препараты, гепарин, никотиновую кислоту, витамины группы В, энтеросорбенты [7]. Отдельные ксантомы удаляют с помощью криодеструкции, электрокоагуляции, лазерных технологий или хирургическим путем [8].

В качестве демонстрации приводим описание наблюдаемого нами клинического случая синдрома эруптивной ксантомы.

### *Клиническое наблюдение*

Пациентка Д., 1998 года рождения, обратилась с жалобами на сопровождающийся дискомфортом высыпания на верхних и нижних конечностях. Заболевание началось примерно полгода назад без видимой причины с поражения верхних конечностей. Постепенно количество высыпаний увеличивалось, процесс распространился на нижние конечности, при этом старые высыпания оставались без изменений.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй беременности, протекающей на фоне нефропатии, девочка родилась в срок, весом 1960 гр, при рождении возникла аспирация вязкими околоплодными водами темно-зеленого цвета. Перенесенные заболевания: пе-

ринатальная энцефалопатия, задержка физического и психического развития, хронический гастродуоденит, язвенная болезнь ДПК, хронический холецистит, хронический панкреатит, сахарный диабет II типа, синдром поликистозных яичников, гиперандрогенемия смешанного генеза, гипоплазия матки, олигоменорея. В апреле 2023 года перенесла оперативное вмешательство по поводу панкреонекроза. Семейно-половой анамнез: менструации с 13 лет, постоянный половой партнер в течение 4 лет, беременностей не было, контрацепцию не использует.

Наследственность: у старшей сестры был детский церебральный паралич, умерла в возрасте 16 лет, у деда по линии отца инфаркт миокарда, у матери гипертоническая болезнь, рак яичников, менопауза с 47 лет. Аллергологический анамнез спокоен. Травмы, профессиональные вредности и вредные привычки отрицает.

Объективно: состояние удовлетворительное. Телосложение правильное. Рост 145 см, масса тела 40,7 кг. Подкожная клетчатка развита недостаточно, распределена правильно. Костная система без видимых деформаций, суставы при пальпации безболезненные, активные и пассивные движения выполняются в полном объеме. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, несколько приглушены, ЧСС 78 ударов в минуту, АД 125/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги, селезенка не определяется. Симптом сотрясения поясничной области отрицательный с обеих сторон. Периферические лимфатические узлы не пальпируются.

Status localis: кожный патологический процесс распространенный, симметричный, наблюдается на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей (рис. 1), представленноморфными высыпаниями в виде множественных расположенных близко друг к другу папул полушаровидной формы, диаметром примерно 0,5 см, охряно-желтого цвета, окруженных тонким эритематозным венчиком (рис. 2), плотноватой консистенции, с гладкой поверхностью. Видимые слизистые оболочки интактны.



Рис. 1. Множественная эруптивная ксантома



Рис. 2. Крупный вид эруптивной ксантомы

Для уточнения особенностей патогенетических изменений и подтверждения диагноза было выполнено общеклиническое исследование и гистологическое исследование поражений кожи. Показатели общего анализа крови были в пределах нормальных значе-

ний. Общий анализ мочи: удельный вес – 1030, белок – 0,42 г/л (норма 0,00–0,07 г/л), лейкоциты – 5–10 в поле зрения (норма 0–5), эпителий плоский до 30 в поле зрения (норма 0–10), слизь ++, бактерии +. Биохимический анализ крови: гликированный гемоглобин А1с 8,10% (норма 4–6,2%), инсулин 37,50 мкМЕ/мл (норма 2,6–24,9 мкМЕ/мл), индекс НОМА17,28 (норма до 2,7), индекс САРО 0,28 (норма от 0,33), глюкоза 10,37 ммоль/л (норма 3,05–6,1 ммоль/л), холестерин общий 16,45 ммоль/л (норма 0–5,2 ммоль/л), ЛПВП 0,55 ммоль/л (норма 0,9–1,9 ммоль/л), триглицериды 68,3 ммоль/л (норма 0–2,1 ммоль/л), ЛПОНП 31,05 ммоль/л (норма 0–0,84 ммоль/л), индекс атерогенности 28,9 (норма 0–3,4).

Патоморфологическое исследование биоптата кожи: эпидермис обычной толщины, в дерме скопления пенистых клеток и гигантских клеток Тунтона, вокруг них незначительный инфильтрат из гистиоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов. Заключение: гистологическая картина соответствует эруптивной ксантоме.

На основании данных клинико-лабораторных исследований и анамнеза установлен диагноз: множественная эруптивная ксантома. Сахарный диабет II типа, некомпенсированный, гипердислипидемия. Хронический гастродуоденит, язвенная болезнь ДПК, хронический холецистит, хронический панкреатит. Синдром поликистозных яичников, гиперандрогенемия смешанного генеза, гипоплазия матки, олигоменорея.

Пациентка в срочном порядке была госпитализирована в эндокринологическое отделение Пермской краевой клинической больницы.

### Обсуждение

Пациентка первоначально обратилась к дерматовенерологу в связи с возникновением высыпаний на коже, при этом жалобы соматического характера у нее отсутствовали. Исследование кожи, в том числе гистологическое, установило диагноз «эруптивная ксантома». Для оценки характера и выраженности метаболических изменений был выполнен биохимический анализ крови, при котором обнаружилось значительное повышение показателей углеводного и липидного обмена: инсулина и глюкозы примерно в 1,5 раза, индекса НОМА в 6 раз, общего холестерина в 3 раза, триглицеридов в 32,5 раза, ЛПОНП 37 раз, индекса атерогенности в 8,5 раза. Это повлекло срочную госпитализацию пациентки в эндокринологическое отделение для оказания необходимой медицинской помощи по коррекции выявленных обменных нарушений.

### Заключение

Представлено клиническое наблюдение заболевания, связанного с метаболическими изменениями в коже – эруптивной ксантомы. Кожа – уникальный орган, который является своеобразной границей между внутренней средой организма и окружающим миром. Поэтому она, с одной стороны, испытывает на себе неблагоприятное воздействие внешних факторов (ультрафиолетового излучения, холода, жары, ветра, снега, дождя), а с другой служит зеркалом, отражающим соматические расстройства. Следует не только грамотно оценивать состояние кожных покровов, но и понимать причинно-следственные связи с учетом коморбидной патологии. В некоторых случаях это имеет решающее значение для жизни и здоровья 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. Abdelghany M., Massoud S. Eruptive xanthoma. *Cleve. Clin. J. Med.* 2015; 82 (4): 209–210. DOI: 10.3949/ccjm.82a.14081.
2. Ohtaki S., Ashida K., Matsuo Y. Eruptive xanthomas as a marker for metabolic disorders: a specific form of xanthoma that reflects hypertriglyceridemia. *Clin. Case Rep.* 2022; 10 (4): e05671. DOI: 10.1002/ccr3.5671.
3. Marogi E.P., Ohiomoba R.O., Stone N.J. Eruptive xanthomas: importance of recognition to reduce delay of effective triglyceride reduction. *Am. J. Med.* 2022; 135 (4): 444–447. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.09.026.
4. Stark M., Stuart J. Eruptive xanthoma in the setting of hypertriglyceridemia and pancreatitis. *Am. J. Emerg. Med.* 2018; 36 (8): 1524.e5–1524.e7. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.04.056.
5. Santos M.A., Foulke G. Koebnerization and eruptive xanthomas. *J. Gen. Intern. Med.* 2019; 34 (9): 1947–1948. DOI: 10.1007/s11606-019-05178-1.
6. Lee S.Y., Sheth C.A. Eruptive xanthoma associated with severe hypertriglyceridemia and poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* 2019; 9 (4): 344–346. DOI: 10.1080/20009666.2019.1650591.
7. Xu M., Liu Y. Eruptive xanthomas. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386 (22): e58. DOI: 10.1056/NEJMicm2112562.
8. Pierce J., Patel T., Scott C. Eruptive xanthomas. *Mayo. Clin. Proc.* 2021; 6 (12): 3097–3098. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.09.019.

УДК 617.713-002.44:617.77-002

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-100-104

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЯЗВЫ РОГОВИЦЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ВЕК У ПАЦИЕНТА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

<sup>1,2</sup>Плотникова Ю. А., <sup>1,2</sup>Белых Л. В., <sup>1,2</sup>Кудрявцева Ю. В.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112), e-mail: kf21@kirovgma.ru

<sup>2</sup>КОГБУЗ «Кировская клиническая офтальмологическая больница», Киров, Россия (610011, г. Киров, Октябрьский пр-т, 10а)

Глазная симптоматика коронавируса различна и колеблется в пределах 0,8%–11,03%. В статье представлен клинический случай атипичного поражения переднего отрезка глаза и век у пациента в постковидном периоде. За месяц до обращения к офтальмологу пациент лечился по поводу COVID-ассоциированной двусторонней пневмонии с объемом поражения 80% легких. Жалобы со стороны глаз начали появляться еще на высоте пневмонии. Объективный статус: эрозия роговицы с формированием дисковидного инфильтрата и периферической неоваскуляризацией роговицы; многочисленные новообразования нижнего века слева и подбровной области и области брови справа. На фоне консервативного лечения отмечалась отрицательная динамика переднего отрезка глаза и увеличение новообразований кожи. Проведено гистологическое исследование биопсии новообразований, по результатам выявлен контактный моллюск. После обширного иссечения новообразований, вызванных контактным моллюском, и на фоне противовирусной терапии стала быстро нарастать положительная динамика состояния роговицы. Вызванные COVID-19 изменения иммунного статуса у представленного пациента привели к активизации условно-патогенных микроорганизмов с развитием оппортунистической инфекции и к возникновению микст-инфекции век и роговицы. Нехарактерный внешний вид фокусов контактного моллюска на веках и коже лица обусловлен присоединением вторичной инфекции.

Ключевые слова: язвы роговицы, вирусное поражение век, COVID-19.

## CLINICAL CASE OF CORNEAL ULCER ASSOCIATED WITH VIRAL EYELID INFECTION IN A PATIENT IN THE POST-COVID PERIOD

<sup>1,2</sup>Plotnikova Yu. A., <sup>1,2</sup>Belykh L. V., <sup>1,2</sup>Kudryavtseva Yu. V.

<sup>1</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf21@kirovgma.ru

<sup>2</sup>Kirov State Ophthalmology Hospital, Kirov, Russia (610011, Kirov, Oktouber Ave., 10a)

The ocular symptoms of coronavirus are different, ranging from 0.8% to 11.03%. A clinical case of atypical lesions in the anterior segment of the eye and eyelids in a patient in the post-Covid period is presented. A month before visiting an ophthalmologist, the patient was treated for COVID-associated bilateral pneumonia with 80% of the lungs affected. Complaints from the eyes began to appear even at the height of pneumonia. Objective status: corneal erosion with the formation of a disc-shaped infiltrate and peripheral neovascularization of the cornea; numerous neoplasms of the lower eyelid on the left and sub-eyebrow and eyebrow area on the right. In the background of conservative treatment, negative dynamics of the anterior segment of the eye

and an increase in skin tumors were noted. A histological examination of the biopsy of the neoplasm was carried out, and according to the results, molluscum contagiosum was identified. After extensive excision of neoplasms caused by molluscum contagiosum, and in the presence of antiviral therapy, the positive dynamics of the cornea status began to rapidly increase. Changes in the immune status of the presented patient caused by COVID-19 led to the activation of opportunistic microorganisms with the development of an opportunistic infection and the emergence of a mixed infection of the eyelids and cornea. The uncharacteristic appearance of molluscum contagiosum foci on the eyelids and facial skin is due to the addition of a secondary infection.

Keywords: corneal ulcers, viral eyelid lesions, COVID-19.

## Введение

Многочисленные исследования, посвященные проявлениям COVID-19, постулировали, что глазная симптоматика коронавируса колеблется в пределах 0,8%–11,03% [1], при этом наиболее частым глазным заболеванием являлся конъюнктивит (88,8%) [2].

Глазные проявления возникают на высоте распространенной клиники заболевания COVID-19, через определенное время после перенесенной респираторной инфекции, зарегистрированы также случаи изолированного поражения органа зрения [3].

Начиная с середины 2020 года мы наблюдали пациентов с различной офтальмопатологией, ассоциированной с ранее перенесенной коронавирусной инфекцией [4].

Представляем клинический случай атипичного поражения переднего отрезка глаза и век у пациента в постковидном периоде.

### Клиническое наблюдение

В нашу клинику в конце декабря 2020 года обратился мужчина 50 лет с жалобами на снижение зрения, боль и покраснение левого глаза. За месяц до визита лечился по поводу COVID-ассоциированной двусторонней пневмонии с объемом поражения 80% легких. Жалобы со стороны глаз начали появляться еще во время лечения в инфекционном госпитале, где был выставлен диагноз: «Конъюнктивит неуточненной этиологии».

На момент осмотра острота зрения левого глаза составляла 0,005, не корригировалась. Объективно выявлены инфильтрат с центральной эрозией роговицы и единичные преципитаты на эндотелии роговицы левого глаза. Кроме этого, на нижнем веке отмечены новообразования кожи и интермаргинального пространства, новообразования спинки носа (рис. 1). Появление новообразований пациент заметил на высоте течения ковидной пневмонии, в медицинской документации они описаны как «герпес-вирусная инфекция кожи

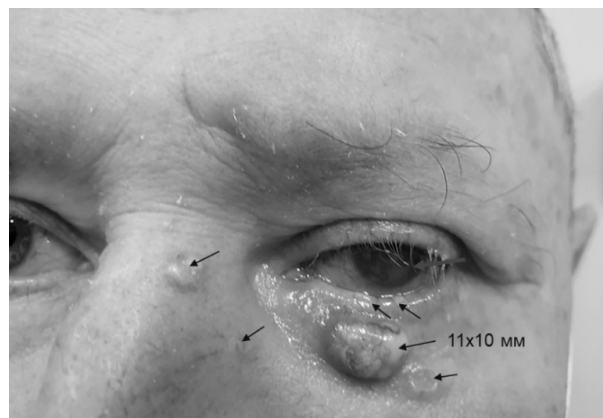


Рис. 1. Объективный статус пациента С., 50 лет, при первом обращении в декабре 2020 г. Темными стрелками указаны новообразования кожи; светлой стрелкой указано поражение роговицы

лица». Местного лечения по поводу «герпес-вирусной инфекции кожи лица» пациент не получал, лишь системную терапию по поводу пневмонии.

Пациенту выставлен диагноз: «Кератouveит с эрозией роговицы OS. Новообразование нижнего века OS».

С конца декабря 2020 года в течение двух месяцев, до февраля 2021 года, пациент находился на амбулаторном лечении в нашей клинике, где ему были назначены противовирусные, противовоспалительные, антибактериальные препараты местно (ацикловир, диклофенак, офтальмоферон, моксифлоксацин, мидримакс) и системно (ацикловир, нимесил, ципрофлоксацин).

Пациенту были рекомендованы консультации ЛОР, стоматолога, по результатам осмотра которых патологии с их стороны выявлено не было. По назначению инфекциониста выявлены клинически значимые концентрации антител (АТ) класса G к цитомегаловирусу (CMV) – 6,02 (при референсе менее 0,25 МЕ/мл) и АТ класса G к вирусу Эпштейн–Барра (ВЭБ) – 14,4 КП (при референсе менее 1,0 КП); клинически незначимые концентрации АТ к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1-го, 2-го типов – 0,4 у.е. при референсе менее 1,0 у.е. С учетом результатов исследования лечение было скорректировано, но состояние роговицы оставалось на прежнем уровне, несмотря на массивную терапию.

При очередном осмотре в феврале 2021 года отмечена отрицательная динамика состояния роговицы. В частности, при осмотре зафиксировано увеличение размеров эрозии роговицы, прорастание на периферии роговицы новообразованных сосудов. Кроме этого, было отмечено увеличение новообразований нижнего века OS и появление новообразований подбровной области и области брови справа (рис. 2). Пациент был госпитализирован с диагнозом: «Кератouveит с эрозией роговицы OS. Подозрение на ЗНО кожи нижнего века OS. Множественные новообразования подбровной области справа».

В условиях стационара проведено закрытие эрозии роговицы левого глаза аллоплантом конъюнктивы.

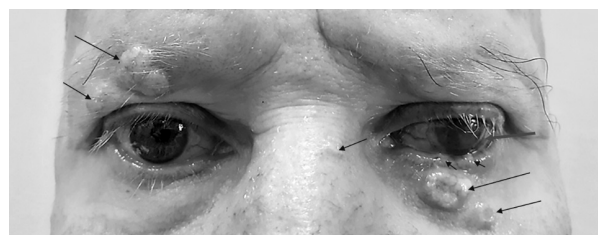


Рис. 2. Объективный статус пациента С., 50 лет, через 2 месяца после дебюта заболевания на фоне консервативной терапии при амбулаторном ведении в феврале 2021 г. Темными стрелками указаны новообразования кожи; светлой стрелкой указано поражение роговицы

Местное и системное противовирусное, противовоспалительное лечение скорректировано и продолжено. В период госпитализации проводили клинический анализ крови, патологических изменений не выявлено. В анализе мочи обнаружены бактерии. В связи со столь быстрым ростом новообразований кожи век возникло подозрение о злокачественности процесса, пациенту была рекомендована консультация онколога.

После выписки из стационара пациент наблюдался в нашей клинике в течение двух месяцев, находясь на поддерживающей терапии. В эти же сроки была произведена биопсия новообразований кожи. При этом жалобы на боли и покраснение глаза не исчезали, острота зрения не улучшалась. А в апреле 2021 года ухудшение состояния переднего отрезка левого глаза опять послужило поводом к обращению в клинику, в связи с чем пациент был госпитализирован в круглосуточный стационар.

При осмотре острота зрения составила светоощущение с правильной светопроекцией. Объективно отмечено появление дисковидного инфильтрата в центре роговицы с изъязвлением, гипопиона высотой 2 мм. Множественные новообразования век еще более увеличились в размерах (рис. 3).

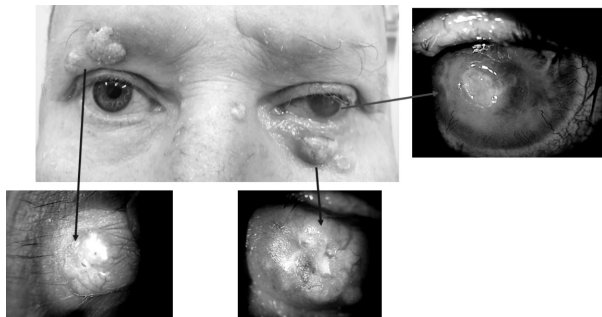


Рис. 3. Объективный статус пациента С., 50 лет, через 4 месяца после дебюта заболевания на фоне консервативной терапии в апреле 2021 г. Темными стрелками указаны новообразования кожи; светлой стрелкой указано поражение роговицы

В эти же сроки были получены результаты гистологического исследования биопсии новообразований. Согласно результатам установлена их неожиданная этиология, природа которых оказалась инфекционной, а именно – контагиозным моллюском, данных за онкопатологию кожи выявлено не было.

Пациенту в стационаре проведено исследование посева отделяемого из глаза, выделен эпидермальный стафилококк с множественной устойчивостью к антибиотикам, рост анаэробной флоры не обнаружен. В крови выделены антитела классов М и G к ВЭБ, антитела класса G к CMV и к ВПГ 1, 2-го типов. В клиническом анализе крови и анализе мочи патологических изменений не обнаружено.

Для улучшения состояния роговицы проведены массивная противовирусная, противовоспалительная и антибактериальная терапия. Местно было назначено в OS акомистин, ацикловир, диклофенак, офтальмоферон, атропин; системно – ацикловир, цефтриаксон, ингавирин, аскорбиновая кислота.

На фоне консервативной терапии после относительной стабилизации воспалительного процесса роговицы запланировано удаление новообразований век, с учетом их этиологии. Учитывая множествен-

ность и большую величину новообразований, встал вопрос об объеме хирургии (рис. 4) и методах пластики тканей. В итоге справа проведено иссечение новообразований с пластикой местными тканями. Слева выполнено удаление новообразований с пластикой свободным кожным лоскутом, выкроенным с верхнего века этого же глаза. Также были убраны все фокусы КМ на интермаргинальном пространстве методом выскабливания.



Рис. 4. Объективный статус пациента С., 50 лет. Выделены участки удаленных тканей, для замещения которых потребовалась пластика

После удаления новообразований, вызванных контагиозным моллюском, и на фоне противовирусной терапии стала быстро нарастать положительная динамика состояния роговицы. В частности, стало формироваться центральное помутнение роговицы, гипопион рассосался. Положение век было правильным.

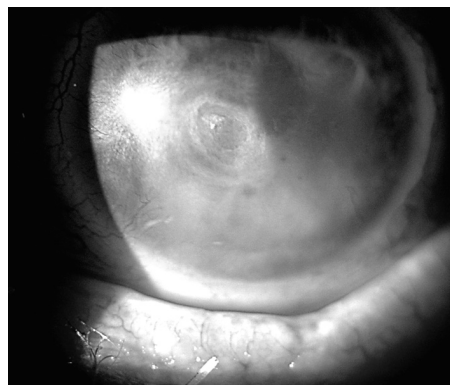


Рис. 5. Фото роговицы пациента С. в динамике после консервативного и оперативного лечения в конце апреля 2021 г.

С момента выписки из стационара пациент находился под динамическим наблюдением врачей нашей клиники, отмечены полная эпителизация роговицы и формирование помутнения по типу «пятна» с васкуляризацией. Через полгода от момента последней госпитализации был зафиксирован рецидив контагиозного моллюска верхних век обоих глаз, по поводу чего выполнено удаление данных новообразований.

На сегодняшний день воспаление левого глаза полностью купировано: глаз спокоен, сформировалось васкуляризированное бельмо. Положение век правильное, смыкание век полное, наблюдается полное приживление кожного лоскута нижнего века слева. Острота зрения левого глаза составляет 0,02 (рис. 6).

Пациент находится на противорецидивной терапии, включающей применение курсами местно офтальмоферона, дексаметазона, препаратов искусственной слезы и системно ацикловира и виферона.



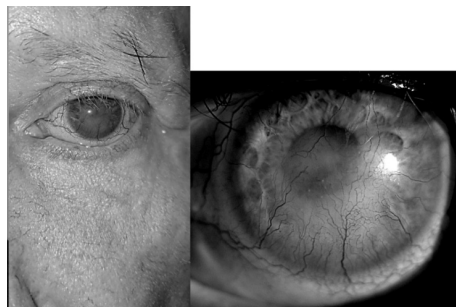


Рис. 6. Объективный статус пациента С., 50 лет, через 1,5 года после лечения (сентябрь 2022 г.)

### Обсуждение

У представленного пациента, по нашему мнению, развитие поражения органа зрения непосредственно связано с перенесенной коронавирусной инфекцией. Реализация коронавируса в тканях органа зрения могла пойти по различным механизмам:

Во-первых, это прямое повреждающее воздействие на клетки конъюнктивы при контактном пути передачи вируса. В частности, вирусный шиповидный белок SARS-CoV-2 тропен к родственному ему рецептору на клетках человека – рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), с которым он и связывается. Наибольшее количество рецепторов АПФ-2 сосредоточено на слизистых оболочках, в том числе конъюнктиве. Попадая на слизистую, вирус проникает внутрь клеток, разрушая их [5]. Этот механизм объясняет наиболее частое глазное проявление коронавирусной инфекции в виде возникновения или усугубления имеющегося воспаления. При этом есть исследования, сообщающие об экспрессии белков SARS-CoV-2 на роговице, лимбе и, в меньшей степени, на конъюнктиве [6].

Другим механизмом развития тяжелых поражений органа зрения является активация хронических инфекций, при этом наиболее тяжелые и осложненные формы возникают при консолидации группы различных возбудителей – так называемой микст-инфекции [7].

Помимо этого, изменения иммунного статуса, обусловленные как собственно воздействием коронавируса на ткани организма, так и развившиеся в результате массивной терапии, в том числе стероидами, способствуют развитию оппортунистических инфекций.

Согласно нашим наблюдениям, в случае вовлечения в воспалительный процесс глаза наиболее часто патологический процесс возникает при активизации вирусов группы герпеса, CMV, ВЭБ, контагиозного моллюска, золотистого и эпидермального стафилококка, грибов рода кандиды или микст-инфекции.

Контагиозный моллюск (КМ) – это вирусная инфекция кожи, иногда и слизистых оболочек. Вирус входит в группу поксвирусов и близок к вирусам оспы. Пути передачи – прямой контактный, половой. КМ имеет вид узелков полушаровидной формы, небольшого размера, чаще от 2 до 5 мм в диаметре, приподнятых над поверхностью кожи, по цвету совпадающих с нормальной окраской кожи или слегка розовее ее. Болевых ощущений узелки не вызывают, но иногда сопровождаются зудом. В центре имеют ямочку и сердцевину из белого, воскообразного материала. Наиболее часто инфекция возникает у детей в возрасте от одного до десяти лет. А вот среди взрослых наиболее воспри-

имчивыми к вирусу являются люди с нарушениями функционирования иммунной системы.

При контагиозном моллюске высыпания могут располагаться на любом участке кожи. В офтальмологической практике наиболее частое расположение КМ – на веках. Поражение проявляется круглыми, маленькими, твердыми папулами на веках. После того, как очаги поражения достигают 3–5 мм в диаметре, формируется центральная ямка и появляется казеозное отделяемое.

Каким же образом может произойти поражение структур глаза? Описывают 2 варианта. Наиболее часто поражение структур глаза происходит вследствие вторичной иммунной реакции на вирусные белки, выделяющиеся из очагов поражения век в слезную пленку, что может приводить к вторичному блефариту, хроническому фолликулярному конъюнктивиту, кератиту, к субэпителиальным помутнениям роговицы и паннусу. Редко возможны первичные поражения КМ, которые обнаруживаются на конъюнктиве и роговице [8].

По данным литературы, в последние годы выявлен рост заболеваемости КМ среди взрослых, который связывают с иммунодефицитом [9–12]. У здоровых иммунокомпетентных лиц КМ спонтанно разрешается в течение нескольких месяцев. В рефрактерных случаях и для ускорения процесса заживления используют иссечение, разрез и выскабливание, криотерапию, прижигание, применение местных химических агентов [9]. После устранения узелков явления блефарита, конъюнктивита и кератита исчезают [8].

### Выводы

1. Вызванные COVID-19 изменения иммунного статуса у представленного пациента привели к активизации условно-патогенных микроорганизмов с развитием оппортунистической инфекции и к возникновению микст-инфекции, что проявилось в поражении век и роговицы, имевшем упорное, резистентное к консервативной терапии течение.

2. В описанном клиническом случае корреляция развития и прогрессирования язвы роговицы с вирусным поражением век выявлена не сразу, а лишь после гистологического подтверждения инфекционной этиологии новообразований век. Причиной этого явился нехарактерный внешний вид фокусов контагиозного моллюска на веках и коже лица, что обусловлено, вероятно, присоединением вторичной инфекции.

3. Воспалительный процесс роговицы удалось купировать сразу после санации век.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Guan W. J., Ni Z. Y., Hu Y., Liang W. H. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020 Apr 30; 382 (18): 1708–1720.
2. Nasiri N., Sharifi H., Bazrafshan A. et al. Ocular Manifestations of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Ophthalmic. Vis. Res.* 2021 Jan-Mar; 16 (1): 103–112.

3. Cheema M., Aghazadeh H., Nazarali S. et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Canadian Journal of Ophthalmology* 2020; 55 (4): e125-e129.

4. Кудрявцева Ю.В., Плотникова Ю.А., Демакова Л.В. и др. Особенности течения заболеваний органа зрения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию // Саратовский научно-медицинский журнал. Приложение (Глазные болезни). 2021. Т. 17. № 2. С. 33–336. [Kudryavtseva Yu. V., Plotnikova Yu. A., Demakova L. V. et al. Features of the course of diseases of the visual organ in patients who have suffered a coronavirus infection. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal. Prilozhenie (Glaznye bolezni)*. 2021; 17 (2): 33–336.

5. Bertoli F., Veritti D., Danese C. et al. Ocular Findings in COVID-19 Patients: A Review of Direct Manifestations and Indirect Effects on the Eye. Review Article. *Journal of Ophthalmology*. 2020 Aug 27; 2020: 4827304.

6. Zhou L., Xu Z., Castiglione G.M. et al. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv*. 2020 May 09.

7. Шляхто Е.В. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК)

в контексте пандемии COVID-19 (краткая версия). 36 с. [Shlyakhto E. V. et al. *Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu boleznei sistemy krovoobrashcheniya (BSK) v kontekste pandemii COVID-19 (kratkaya versiya)*. 36 p. (In Russ.)]

8. Serin Ş., Oflaz A.B., Karabağlı P. et al. Eyelid Molluscum Contagiosum Lesions in Two Patients with Unilateral Chronic Conjunctivitis. *Turk J. Ophthalmol*. 2017 Aug; 47 (4): 226–230.

9. Moyes A.L., Verachtert A.J. Eyelid Infections. In: Krachmer J.H., Mannis M.J., Holland E.J., editors. *Cornea*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. pp. 415–424.

10. Charteris D.G., Bonshek R.E., Tullo A.B. Ophthalmic molluscum contagiosum: clinical and immunopathological features. *Br.J. Ophthalmol*. 1995; 79: 476–481.

11. Chattopadhyay D.N., Basak S.K., Ghose S. HIV-positive patient presented with giant molluscum contagiosum of the eyelid. *J. Indian. Med. Assoc*. 1997; 95: 202.

12. Robinson M.R., Udell I.J., Garber P.F. et al. Molluscum contagiosum of the eyelids in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology*. 1992; 99: 1745–1747.

УДК 617-089.844

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-104-108

## ОСТРЫЙ БЕСКАМЕННЫЙ ХОЛЕЦИСТИТ У ПАЦИЕНТОВ С ВЗРЫВНЫМИ РАНЕНИЯМИ

Трухан А.П.

ГУ «432 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

**Взрывное ранение является тяжелым видом повреждения, запускающим в организме пациента последовательность патологических изменений, которые объединяют термином «травматическая болезнь». Острый бескаменный холецистит является редким осложнением послеоперационного периода у пациентов с тяжелыми травмами, диагностика которого затруднена основным повреждением и проводимой интенсивной терапией. Приведено описание лечения двух пациентов со взрывными ранениями, у которых в третьем периоде травматической болезни был диагностирован и прооперирован острый бескаменный холецистит. Показаны результаты клинической, лабораторной и инструментальной диагностики. Наиболее вероятными источниками сепсиса у пациентов со взрывными ранениями являются недиагностированные повреждения, неадекватная хирургическая обработка, местные инфекционные осложнения (нагноившиеся гематомы, абсцессы, некротизирующий целлюлофасциомиозит, остеомиелит). В тех случаях, когда какая-либо явная причина генерализованного инфекционного процесса исключена, осторожность хирурга в отношении острого бескаменного холецистита требует проведения полного диагностического комплекса, включая малоинвазивные технологии.**

Ключевые слова: взрывная травма, травматическая болезнь, острый бескаменный холецистит.

## ACUTE ACALCULOUS CHOLECYSTITIS IN PATIENTS WITH BLAST WOUNDS

Trukhan A. P.

432 Main Military Clinical Medical Center, Minsk, Belarus (220123, Minsk, Masharov Ave., 26), e-mail: aleksdoc@yandex.ru

**A blast wound is a severe type of injury that results in a number of pathological reactions in the patient's body, which are referred to as "traumatic disease". Acute acalculous cholecystitis is a rare complication of the postoperative period in patients with severe traumas, the diagnosis of which is complicated by the underlying injury and ongoing intensive care. Treatment of two patients with blast wounds, in whom acute acalculous cholecystitis was diagnosed and operated on in the third period of the traumatic disease,**

is described. The results of clinical, laboratory and instrumental examination are shown. The most likely source of sepsis in patients with explosive wounds is undiagnosed injuries, inadequate surgical debridement, local infectious complications (suppurated hematoma, abscess, necrotizing cellulofasciomyositis, osteomyelitis). In cases where any obvious cause of a generalized infectious process is excluded, the surgeon's alertness to acute acalculous cholecystitis requires a comprehensive diagnostic evaluation, including minimally invasive methods.

Keywords: blast wound, traumatic disease, acute acalculous cholecystitis.

## Введение

Взрывные ранения являются наиболее тяжелой формой минно-взрывных травм. Они характеризуются воздействием на организм пострадавшего множественных поражающих факторов вследствие непосредственного контакта со взрывным устройством. После устранения жизнеугрожающих последствий травм и купировании шока в организме пациента развиваются множественные изменения, обусловленные нарушением перфузии тканей, интоксикацией, коагулопатией. В отечественной литературе эти изменения объединены понятием «третий период травматической болезни», который характеризуется максимальной вероятностью развития осложнений, как висцеральных, так и местных [1, 2]. Одним из наиболее редких висцеральных изменений является острый бескаменный холецистит.

В настоящее время публикации в медицинской литературе посвящены преимущественно острому калькулезному холециститу [3]. В то же время острый бескаменный холецистит упоминается преимущественно как редкий специфический тип холецистита (удельный вес не более 5%), который возникает на фоне выраженной сосудистой патологии, после тяжелых травм, операций и ожогов, у лиц, находящихся в критическом состоянии [4, 5]. В этиологии острого посттравматического бескаменного холецистита основную роль играют расстройства нервной регуляции и нарушения микроциркуляции в стенке желчного пузыря, в результате чего некоторые авторы называют желчный пузырь «шоковым» органом. Также следует учитывать застой желчи в результате длительного голодания и неподвижности пациента, применения наркотических лекарственных препаратов группы морфина и др. Период 7–16-е суток после травмы является временем наибольшего риска для развития посттравматического холецистита. Диагностика этого осложнения затруднена вследствие отсутствия «желчного» анамнеза у пациента, доминирующими клиническими проявлениями тяжелой травмы [6, 7].

В данной статье приведены два клинических наблюдения бескаменного деструктивного холецистита у пациентов со взрывными ранениями, которые проходили лечение в Республиканском центре по лечению огнестрельных ранений и минно-взрывных травм (на базе ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь», далее – Центр).

### Клиническое наблюдение № 1

Пациент М., 25 лет, 18.01.2018 около 19.00 дома в результате взрыва газового баллона получил взрывное ранение со множеством повреждений, основных из которых: отрыв правой верхней конечности на уровне верхней трети предплечья, множественные переломы нижней трети правой бедренной кости с повреждением бедренных сосудов и размождением мягких тканей, обширная рваная рана левого предплечья с размождением мышечной ткани, множественные ранения левого бедра и левой голени.

Через час после травмы пострадавший доставлен в центральную районную больницу, выполнено: 1. Костно-фасцио-миопластическая ампутация правой нижней конечности на уровне средней трети бедра. 2. Первичная хирургическая обработка (ПХО), некрэктомия, артродез II пястной кости, ампутация фаланги 4-го пальца левой кисти. 3. Лапароцентез. 4. Ампутация правой верхней конечности на уровне нижней трети плеча. 5. ПХО осколочной раны правой половины грудной клетки. 6. ПХО сквозной осколочной раны верхней трети левого бедра. 7. ПХО рваной раны передней поверхности левого бедра. 8. ПХО множественных осколочных ран левой голени.

В связи с нарастанием клинических (гипертермия) и лабораторных (лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы «влево», увеличение значений С-реактивного протеина) признаков воспалительных изменений 20.01.2018 пациент переведен в Центр.

Диагноз при поступлении: «Тяжелая сочетанная комбинированная взрывная травма головы, груди, живота, конечностей» от 19.01.2018.

ЗЧМТ, сотрясение, ушиб головного мозга. Акубатортравма правого уха, разрыв барабанной перепонки справа. Ожог роговицы обеих глаз. Термический ожог кожи лица (S=1%/1 степени). Термоингаляционная травма с нарушением дыхания.

Осколочное касательное непроникающее ранение груди справа, ушиб обоих легких, респираторный дистресс-синдром, ушиб сердца.

Осколочное касательное непроникающее ранение мягких тканей передней брюшной стенки в эпигастриальной области.

Ампутационная культя правой верхней конечности на уровне средней трети плеча (от 19.01.2018). Обширная рваная рана левого предплечья с размождением мышечной ткани, открытый перелом головки 2-й пястной кости с дефектом костной ткани, открытый перелом ногтевых фаланг 3–5-го пальцев, 4-го пальца с размождением ногтевой фаланги, множественные ушибленно-рваные раны левой кисти. Ампутационная культя правой нижней конечности на уровне верхней трети бедра (от 19.01.2018). Множественные рваные раны левой нижней конечности.

Установлено, что ампутационные культы и раны ушиты частыми узловыми швами, мягкие ткани отечны, участки кожи имеют багрово-синюшную окраску, между швами выделяется серозно-геморрагическое отделяемое.

Под эндотрахеальным наркозом двумя операционными бригадами выполнена повторная первичная хирургическая обработка ран. Сняты швы с ран левого бедра и голени, культы правого бедра, культы правого плеча, ран левого предплечья и кисти, передней брюшной стенки и груди справа. При ревизии ампутационной культы правого бедра выявлено, что все мышечно-фасциальные футляры ушиты «наглухо», мышцы отечные с первичными очагами некроза, при снятии швов выделилось незначительное количество мутного серозно-геморрагического отделяемого,

выполнена фасциотомия, участки некротизированных мышц и подкожная жировая клетчатка (ПЖК) бедра иссечены. При ревизии ампутационной культи правой верхней конечности по нижнему краю сформированного кожного лоскута участки некроза мышц и ПЖК иссечены. При ревизии раны груди справа выявлены единичные очаги некроза мышц и ПЖК, последние иссечены. Рана по передней поверхности левого бедра расширена проксимально, иссечен участок некротизированного кожного лоскута, выполнена некрэктомия прямой и нежной мышц бедра, при ревизии бедренного сосудистого пучка пульс отчетливый. Рана вертельно-ягодичной области слева расширена проксимально, некрэктомия участков некротизированных мышц и имбибированной кровью ПЖК. При ревизии раны по внутренней поверхности левого коленного сустава выполнена некрэктомия участков некротизированной ПЖК. При ревизии ран левой голени выполнена фасциотомия двух задних мышечно-фасциальных футляров и из отдаленного доступа по передненаружной поверхности – переднего и наружного мышечно-фасциальных футляров, некрэктомия участков некротизированных мышц и ПЖК. При ревизии ран правого предплечья и кисти выполнены декомпрессия карпального канала, удаление спиц из 2 ПФС, некрэктомия участков некротизированных мышц и ПЖК. При ревизии раны передней брюшной стенки выполнена некрэктомия участков некротизированной ПЖК. Контроль гемостаза, раны рыхло тампонированы салфетками с 3%-ным раствором борной кислоты, наложены асептические повязки. Выполнено наложение трахеостомы.

Таким образом, повторная первичная хирургическая обработка позволила устранить дефекты первичного этапа и не допустить развитие раневой инфекции. Продолжено многоэтапное комплексное лечение, направленное на купирование местных и системных воспалительных изменений и закрытие раневых поверхностей (в том числе с применением систем лечения ран отрицательным давлением), борьбу с респираторным дистресс-синдромом и другими изменениями в организме, характерными для третьего периода травматической болезни. Поэтапно удалось закрыть все раневые дефекты (ушивание культи правого плеча – 22.01.2018; реампутация и формирование культи правого бедра, ушивание ран груди, внутренней поверхности левого бедра, левой голени – 25.01.2018; аутодермопластика раны передней поверхности левого бедра расщепленным кожным лоскутом, ушивание ран наружной поверхности левого бедра и левого предплечья – 29.01.2028). На фоне стабилизации общего состояния и устранения повреждений пациент был переведен на самостоятельное дыхание через трахеостому.

30.01.2018 (12-е сутки после травмы) – отмечено появление отрицательной динамики – нарастание температуры тела, быстрый рост лейкоцитоза, С-реактивного протеина (таблица 1).

Таблица 1

**Динамика воспалительных изменений у пациента М.**

Дата	Макс. Т тела	Лейкоцитоз	С-реактивный протеин
30.01.2018	38,9	20,1	87
31.01.2018	38,3	21,3	97
01.02.2018	37,5	38,2	142
02.02.2018	36,8	30,4	148

Все указывало на наличие в организме пациента несанированного очага инфекции, который обуславливает представленные изменения. При этом пациент находится в сознании, жалоб не предъявлял, дыхание самостоятельное, без признаков дыхательной недостаточности, живот при пальпации безболезненный, перистальтика кишечника активная, был стул.

С целью поиска очага инфекции 30.01.2018 выполнены рентгенография легких (видимые легочные поля без свежих очаговых и инфильтративных изменений), УЗИ органов брюшной полости (по органам брюшной полости, почкам – без особенностей), УЗИ сердца (данных за бактериальный эндокардит не получено).

В рамках диагностического поиска 31.01.2018 выполнена ревизия всех ран с ультразвуковым исследованием мягких тканей. Для полноценной визуализации сняты единичные швы с культей конечностей – данных за наличие гнойно-некротических процессов нет.

В связи с нарастанием воспалительных изменений, не устранимых сменой антибактериальной терапии, 01.02.2018 выполнена КТ головного мозга, легких, средостения, брюшной полости, таза, конечностей. Врачи лучевой диагностики обратили внимание на изменения желчного пузыря: размеры 106,9×39,5 мм, стенка его несколько отечна, вокруг него визуализируется полоска жидкости, в просвете пузыря определяется однородное содержимое, рентгеноконтрастных конкрементов нет. Другой значимой патологии не выявлено.

Контрольное УЗИ органов брюшной полости 02.02.2018 – желчный пузырь изогнут, увеличен в размерах, 97×42 мм, в просвете уровень застойной желчи, конкременты четко не определяются; стенка пузыря неравномерно утолщена до 6–7 мм, фрагментарно с двойным контуром. В перивезикальной клетчатке определяется тонкая полоска свободной жидкости; в области шейки пузыря выражен отек.

В связи с сохранением отрицательной динамики клинико-лабораторных показателей воспалительных изменений и исключением их вероятного источника в голове, органах грудной полости, конечностях 02.02.2018 выполнена диагностическая лапароскопия. При осмотре желчный пузырь в инфильтрате, стенки напряжены, утолщены, багрового, местами черного цвета с напластованиями фибрина. Выполнена пункция желчного пузыря, эвакуировано около 60 мл мутной желчи с гноем. С техническими трудностями инфильтрат тупо-остро разобран. Выполнена типичная субсерозная холецистэктомия «от шейки» с разделением клипированием и пересечением пузырных протока и артерии. Макропрепарат: желчный пузырь 120×60×50, стенки отечны, утолщены, багрового, местами черного цвета, покрыты фибрином. Гистологическое заключение – гангренозный холецистит.

Послеоперационный период протекал без особенностей, отмечено быстрое снижение клинико-лабораторных показателей воспалительных изменений. Пациент 05.02.2028 переведен из отделения анестезиологии в общесоматическое отделение. Выписан из стационара 14.02.2018.

*Клиническое наблюдение № 2.*

Пациент И., 47 лет, 21.02.2023 дома пилил «болгаркой» снаряд, который взорвался. Получил взрывное ранение со множеством повреждений, основные из которых: рваная рана лица с переломом нижней челюсти

слева, полное травматическое отчленение левой голени на уровне нижней трети, неполное травматическое отчленение правой стопы с ее размождением.

Пострадавший бригадой «скорой медицинской помощи» доставлен в областную больницу. Выполнены трахеостомия, ампутация нижних конечностей на уровне средних третей обеих голеней.

Переведен 23.02.2023 в Центр.

Диагноз при поступлении: «Тяжелая сочетанная взрывная травма головы, шеи, груди, живота, конечностей» от 21.02.2023.

Ушиб головного мозга легкой степени. Травматическая эрозия роговицы, гемофтальм обоих глаз. Инородное тело левой орбиты. Рвано-ушибленная рана конъюнктивы левого глаза. Закрытый перелом передних стенок обеих верхнечелюстных пазух. Гемосинус. Открытый травматический двойной перелом нижней челюсти в области тела и угла слева со смещением отломков, краевой перелом скулового отростка с отсутствием нижних зубов. Рвано-ушибленная рана угла рта слева с дефектом мягких тканей. Баротравма правого уха. Субтотальная перфорация правой барабанной перепонки. Острый двусторонний перфоративный посттравматический средний отит. Множественные ушитые раны мягких тканей лица. Посттравматические параорбитальные гематомы.

Ушиб грудной клетки. Посттравматическая двусторонняя пневмония в нижних долях. Посттравматический малый, ненапряженный пневмомедиастинум. Ушиб легких. Трахеостомия от 21.02.2023.

Осколочные слепые непроникающие ранения живота.

Травматическое отчленение 2-го пальца левой кисти на уровне основной фаланги (формирование культи от 21.02.2023). Открытый перелом основания 4-й плюсневой кости, основной фаланги 1-го пальца на уровне верхней трети. Подвывих 1-й пястной кости в седловидном суставе. Лоскутные раны тыльной и ладонной поверхностей левой кисти с дефектом мягких тканей 1-го межпальцевого промежутка. Множественные раны и ссадины левого плеча, обоих предплечий с импрегнацией мягких тканей пороховыми частицами и мелкими металлическими осколками. Полное травматическое отчленение левой голени на уровне нижней трети, неполное травматическое отчленение правой стопы с ее размождением (ампутация средних третей обеих голеней от 21.02.2023).

В этот же день для предупреждения развития раневой инфекции выполнена повторная первичная хирургическая обработка ран в условиях операционной. Сняты повязки с обеих культей нижних конечностей, с ран обеих кистей и передней брюшной стенки. Со всех ран сняты швы. Выполнена санация ран растворами антисептиков. На обеих кистях выполнена карпаротомия. На левом плече отмечается продолжающееся кровотечение, рана продлена в дистальном направлении, выявлен источник кровотечения – мышечная ветка локтевой артерии, перевязана, кровотечение остановлено. Из ПЖК эвакуированы мелкие инородные тела (металлические осколки). На культиях обеих голеней на уровне верхних третей сняты швы с кожи и ПЖК, удалены инородные тела (металлические осколки, элементы одежды, песок), выполнена ревизия ран, продолжающегося кровотечения не отмечено. Выполнена фасциотомия мышечных футляров верхних третей голеней, иссечены участки явно нежизнеспособных тканей. Раны рыхло тампони-

рованы салфетками с 3%-ным р-ром борной кислоты, наложены асептические повязки.

В дальнейшем проводили этапное комплексное лечение, выполняли повторные первичные хирургические обработки, 03.03.2023 произведен металлоостеосинтез нижней челюсти системой мини-пластин. Выполнены реампутация и формирование культей голеней (06.03.2023 – справа, 09.03.2023 – слева).

У пациента длительное время сохранялось тяжелое состояние, обусловленное дыхательной недостаточностью, нестабильной гемодинамикой, длительным заживлением культей. Следует отметить, что изначально у пациента определяли увеличенный желчный пузырь с неравномерно утолщенными стенками, на отдельных участках – с двойным контуром, в просвете – «сладж», конкременты не визуализируются. Учитывая отсутствие свободной и отграниченной жидкости в брюшной полости, наличие перистальтики, отсутствие прогрессирования изменений по результатам неоднократных УЗИ (и даже уменьшение толщины стенки) эти изменения в стенке желчного пузыря расценивали как вторичные на фоне основного заболевания.

С 31.03.2023 (39-е сутки после травмы) у пациента отмечена отрицательная динамика показателей воспалительных изменений (табл. 2). Выполняли УЗИ живота, сердца, КТ головы, шеи, груди – значимых источников инфекционного процесса не выявлено.

Таблица 2

Динамика воспалительных изменений у пациента И.

Дата	Макс. Т тела	Лейкоцитоз	С-реактивный протеин
31.03.2023	37,6	10,8	145
01.04.2023	38,2	13,2	167
02.04.2023	37,9	17,1	221
03.04.2023	38,4	22,7	344
04.04.2023	38,9	19,2	413
05.04.2023	38,2	17,7	361
06.04.2023	38,7	18,2	245

В рамках диагностического поиска 04.04.2023 сняты швы с послеоперационных ран культей обеих голеней и выполнена их ревизия: справа отмечается организованная гематома со сгустками общим объемом до 400 мл, слева отмечается организованная гематома со сгустками общим объемом до 100 мл. Гематомы без признаков инфицирования, обусловлены травмированием мышц в результате активных движений пациентом культиями конечностей. Устранение гематом не привело к снижению показателей воспалительных изменений.

В связи с этим 06.04.2023 выполнена диагностическая лапароскопия. Желчный пузырь в плотном инфильтрате, окутан сальником. Тупым и острым путем с техническими трудностями инфильтрат разобран. Желчный пузырь с наложениями фибрина, стенки утолщены, синюшно-зеленоватого, местами черного цвета, перивезикальная клетчатка отечна. Выполнена пункция желчного пузыря, эвакуировано до 100 мл густой мутной желчи. Визуализированы, выделены, раздельно клипированы и пересечены пузырные проток и артерия. Выполнена субсерозная холецистэктомия «от шейки» с электрокоагуляцией ложа

пузыря. Гистологическое заключение – хронический холецистит в фазе обострения по типу флегмонозно-гангренозного холецистита.

В послеоперационном периоде отмечена положительная динамика по воспалительным изменениям. 12.04.2023 наложены швы на культы голеней, 27.04.2023 пациент выписан из стационара.

### Обсуждение

Острый бескаменный холецистит является редким осложнением третьего периода травматической болезни, клиническая картина которого маскируется тяжестью первичной травмы, развивающимися осложнениями, обезболивающей и антибактериальной терапией. Тем не менее при наличии возможности бескаменного холецистита как вероятного источника сепсиса у пациентов со взрывными ранениями не следует забывать о более явных причинах генерализованного воспалительного процесса – недиагностированные повреждения, неадекватная хирургическая обработка, местные инфекционные осложнения (нагноившиеся гематомы, абсцессы, некротизирующий целлюлофасциомиозит, остеомиелит), висцеральные осложнения (пневмония, бактериальный эндокардит, синусит) и другие. Диагностика источника сепсиса должна включать последовательное исключение наиболее часто встречаемых причин, начиная от неинвазивных методов и до применения больших сложных вмешательств.

### Заключение

Данные клинические случаи демонстрируют, что диагностика бескаменного холецистита у пациентов с тяжелыми сочетанными взрывными ранениями представляет собой сложную проблему. Клиническая картина сглажена длительной антибактериальной терапией, обезболиванием, клиникой основных повреждений. Вместе с тем, когда какая-либо явная причина генерализованного инфекционного процесса исключена, настороженность хирурга в отношении данной патологии требует проведения полного диагностического комплекса, включая малоинвазивные технологии.

*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., Samokhvalov I. M., editors. *Voennno-polevaya khirurgiya lokal'nykh voyn i vooruzhennykh konfliktov: Manual*. 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: Manual*. St. Petersburg: Foliant; 2002, 656 p. (In Russ.)]
3. Бурiev И. М., Мелконян Г. Г., Малюга Н. С. и др. Ультразвуковая и клиничко-лабораторная диагностика истинных морфологических форм острого холецистита: необходимость смены классификации // *Анналы хирургической гепатологии*. 2020. Т. 25. № 3. С. 55–62. [Buriev I. M., Melkonyan G. G., Malyuga N. S. et al. *Ultrasound, clinical and laboratory diagnostics of the true morphological forms of acute cholecystitis: the need to change the classification*. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2020; 25 (3): 55–62. (In Russ.)]
4. Федоров Н. Ф., Столяров И. С., Кокуркин Г. В. и др. Гемодинамическая дисфункция при травматическом шоке и острый бескаменный холецистит // *Анналы хирургической гепатологии*. 2009. Т. 14. № 1. С. 63–67. [Fedorov N. F., Stolyarov I. S., Kokurkin G. V. et al. *Hemodynamic dysfunction as a result of a trauma and acute acalculous cholecystitis*. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2009; 14 (1): 63–67. (In Russ.)]
5. Pelinka L. E., Schmidhammer R., Hamid L. et al. *Acute acalculous cholecystitis after trauma: a prospective study*. *J. Trauma*. 2003; 55 (2): 323–329.
6. Гарбузенко Д. В., Белов Д. В. Острый холецистит как осложнение после кардиохирургических вмешательств // *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 2. С. 30–37. [Garbuzenko D. V., Belov D. V. *Acute cholecystitis as a complication of cardiac surgery*. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; 2: 30–37. (In Russ.)]
7. Hamp T., Fridrich P., Mauritz W. et al. *Cholecystitis after trauma*. *J. Trauma*. 2009; 66 (2): 400–406.

УДК 618.5 618.5-08 618.36-007.274

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-108-116

## АНАЛИЗ ВЕДЕНИЯ РОДОВ У ПАЦИЕНТОК С ПАТОЛОГИЧЕСКИМ РАСПОЛОЖЕНИЕМ И ПРИКРЕПЛЕНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ

<sup>1</sup>Хлыбова С. В., <sup>1,2</sup>Печенкина Н. С., <sup>1,2</sup>Дворянский С. А., <sup>1,2</sup>Дмитриева С. Л.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

<sup>2</sup>КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр», Киров, Россия (610048, г. Киров, ул. Московская, 163), e-mail: doktor\_nat@mail.ru

**Цель:** провести анализ ведения родов у пациенток с признаками инвазии плаценты. Приведены результаты ведения беременности и родов у 4 пациенток с центральным предлежанием и признаками врастания плаценты на основании данных амбулаторных карт и историй родов, проведенных в перинатальном центре г. Кирова в 2023 году. **Выводы:** 1. Вростание плаценты при ее предлежании является серьезной акушерской проблемой. 2. Ведущим фактором риска предлежания и врастания плаценты является КС в анамнезе, что ведет к росту частоты данной патологии. 3. С целью диагностики патоло-

гии расположения и прикрепления плаценты следует выполнять УЗИ с доплеровским картированием и МРТ. 4. Родоразрешение пациенток должно проводиться в ФГБУ либо в ЛПУ III уровня (КОКПЦ). 5. Внедрение органосохраняющих технологий при родоразрешении пациенток с предлежанием и вращением плаценты позволяет уменьшить интраоперационную кровопотерю, избежать гемотрансфузии и сократить продолжительность пребывания пациенток в стационаре.

Ключевые слова: кесарево сечение, ультразвуковое исследование, предлежание плаценты, вращение плаценты.

## ANALYSIS THE LABOR MANAGEMENT IN PATIENTS WITH PLACENTA PREVIA AND PLACENTA ACCRETA SPECTRUM

<sup>1</sup>Khlybova S. V., <sup>1,2</sup>Pechenkina N. S., <sup>1,2</sup>Dvoryansky S. A., <sup>1,2</sup>Dmitrieva S. L.

<sup>1</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

<sup>2</sup>Kirov Regional Clinical Perinatal Center, Kirov, Russia (610048, Kirov, Moskovskaya St., 163),

e-mail: doctor\_nat@mail.ru

The aim is to analyze the labor management in patients with placenta previa and placenta accreta spectrum. The article presents the results of labor management in 4 patients with placenta previa and placenta accreta spectrum based on the study of outpatient charts and birth histories data. Deliveries carried out at the Kirov perinatal centre in 2023. Conclusions: 1. The ingrowth of the placenta during its presentation is a serious obstetric problem. 2. The leading risk factor for placenta previa and ingrowth is a history of CS, which leads to an increase in the frequency of this pathology. 3. In order to diagnose the pathology of the placenta location and attachment, ultrasound with Doppler mapping and MRI should be performed. 4. The delivery of patients should be carried out in FGBI or in a level III medical facility (COCPC). 5. The introduction of organ-preserving technologies in the delivery of patients with placenta previa and ingrowth makes it possible to reduce intraoperative blood loss, avoid hemotransfusion and shorten the length of stay of patients in the hospital.

Keywords: cesarean section, ultrasound examination, placenta previa, placenta accreta spectrum.

### Введение

Одной из проблем в акушерстве, которая приобретает все большую актуальность с учетом вероятности развития массивной кровопотери при родоразрешении пациентки, является вращение плаценты при центральном предлежании плаценты. На сегодняшний день вращение плаценты является ведущей в мире причиной акушерских гистерэктомий, частота которых достигает 38% [1–3]. Частота приращения плаценты увеличивается. Так, в 1960-х годах она регистрировалась в 1 случае на 30 000 беременностей, а в 2000-х годах – в 1 случае на 533 беременности [1–3]. В настоящее время во всем мире введена новая и более точная терминология – расстройство спектра приращения плаценты (PAS – placenta accreta spectrum), охватывающая как аномально прикрепившуюся, так и инвазивную плаценту. Три категории представляют диапазон патологической инвазии плаценты [3–5]. Плотное прикрепление плаценты (ворсинки прикрепляются к поверхности миометрия без промежуточной децидуальной оболочки), плацента инкрета (ворсинки плаценты проникают в миометрий) и плацента перкре-

та (закрепляющая ворсинчатая ткань проникает через всю стенку матки, в том числе в окружающие органы) [4, 5]. Рекомендации по пренатальной диагностике и скринингу вращающейся плаценты были предложены FIGO в 2018 г. Классификация группы плацентарных нарушений адгезивно-инвазивного спектра (FIGO, 2018 г.) представлена на рис. 1.

У пациенток с центральным предлежанием плаценты placenta increta встречается в 10 раз чаще [1–3, 6]. Течение беременности при предлежании плаценты может быть как бессимптомным, так и сопровождаться кровотечением, вероятность которого растет по мере увеличения срока гестации. Так, частота предлежания плаценты с кровотечением и без кровотечения (по данным за 2020 г.) составила 1,66 и 4,33 соответственно (на 1000 родов) [6–8]. Трудности диагностики приращения плаценты с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) приводят к тому, что только у 1/3 пациенток удается заподозрить патологию до родоразрешения. В остальных случаях приращение плаценты было диагностировано только во время родов и даже после родов [9]. Основные ультразвуковые признаки вращающейся плаценты: плацентарные лакуны, исчезновение нормальной гипоехогенной ретроплацентарной зоны, аномальная структура границы между маткой и стенкой мочевого пузыря, расширение субплацентарного венозного комплекса, ускорение кровотока при цветовом доплеровском картировании [6, 9, 10, 11].

Систематический обзор диагностики вращающейся плаценты с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) продемонстрировал специфичность данного метода 84,0% и чувствительность – 94,4% [9, 10]. МРТ – признаки вращающейся плаценты: усиление сосудистого рисунка, ретроплацентарная тень, взбухание стенки матки, истончение миометрия, «темные ленты» – нерегулярные внутриплацентарные

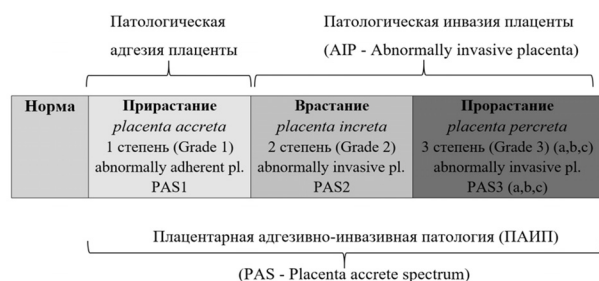


Рис. 1. Классификация приращения плаценты (FIGO, 2018 г.) [2–6]

полосы, сосудистые лакуны, вовлеченность смежных органов, шеечно-тригональная гиперплазия, которая возникает в связи с усилением кровотока по бассейнам влагалищно-маточных анастомозов, отходящих от *a. pudenda interna* между треугольником мочевого пузыря и шейкой матки [10, 11]. Чувствительность и специфичность МРТ при вращении плаценты варьируется от 75 до 100% и от 65 до 100% соответственно [9, 12, 13].

На сегодняшний день вращение плаценты является ведущей в мире причиной акушерских гистерэктомий 38% [6–8].

В соответствии с клиническими рекомендациями при плановом оперативном родоразрешении применяется регионарная анестезия [6]. Переход на общую анестезию рекомендуется выполнять при наличии показаний: неэффективность регионарной анестезии, неуправляемая массивная кровопотеря с развитием геморрагического шока III–IV степени, большая продолжительность времени операции [6, 10, 11].

Стандартным подходом к лечению вращения плаценты является гистерэктомия [6, 10, 11]. За последние два десятилетия были достигнуты значительные успехи по сохранению матки [12]. Применяется комбинированный подход, включающий хирургический гемостаз, двустороннюю перевязку нисходящих ветвей маточных артерий и гемостатический наружный надплацентарный шов [6,13].

Цель исследования: провести анализ ведения родов у пациенток с центральным предлежанием и признаками инвазии плаценты в миометрий.

Приведены результаты ведения беременности и родов у 3 пациенток с центральным предлежанием плаценты и 1 пациентки с нормальным предлежанием и признаками вращения плаценты на основании данных амбулаторных карт и историй родов, проведенных в перинатальном центре г. Кирова в 2023 году. Работа выполнена на базе кафедры акушерства и гинекологии Кировского государственного медицинского университета и Кировского областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кировский областной клинический перинатальный центр» (КОГБУЗ КОКПЦ). В двух случаях выполнено плановое, и в одном случае – экстренное кесарево сечение (КС). Признаки вращения плаценты установлены по данным ультразвуковой диагностики, а затем диагноз подтвержден выполнением магниторезонансного исследования. Всем беременным было предложено родоразрешение в Федеральном государственном бюджетном учреждении (ФГБУ) «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова» МЗ РФ, но в результате изменения семейных обстоятельств роды у пациенток проведены в стационаре третьего уровня КОКПЦ. В КОКПЦ с 2022 года отмечается увеличение частоты выполнения реконструктивных операций при вращении плаценты.

Ниже приводим клинические примеры ведения беременности и родов у 4 пациенток с патологией расположения и прикрепления плаценты.

*Клинический пример 1. Пациентка А. 36 лет.*

Заключительный диагноз: роды 3-и преждевременные оперативные при беременности 33 недели. Центральное предлежание плаценты. Дородовое кровотечение. Вращение плаценты. Геморрагический шок III степени. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гипокоагуляция потребления.

2 рубца на матке. Лапаротомия по Джоэль-Кохену. Экстренное кесарево сечение в нижнем сегменте. Экстирпация матки с трубами. Дренирование малого таза. Аутогемотрансфузия. Постгеморрагическая анемия тяжелой степени. Резус-отрицательная кровь без сенсибилизации. Гестационный сахарный диабет. Гестационный гипотиреоз.

Миопия средней степени.

Репродуктивный анамнез: Менструации с 14 лет по 4–5 дней через 28 дней. Половая жизнь с 16 лет.

1-я беременность (2011 г.) – роды оперативные, экстренное КС, мальчик, масса 4360 г, длина 55 см. Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписана на 7-е сутки в удовлетворительном состоянии домой с новорожденным.

2-я беременность (2021 г.) – роды срочные путем КС, девочка 3650 г, длина 53 см. Выписана домой в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки с новорожденной.

3-я беременность (2023 г.) – настоящая. Наблюдалась в женской консультации с 8 недель.

Первое скрининговое УЗИ без особенностей. При втором скрининговом УЗИ (20,1 неделя беременности) поставлен диагноз центрального предлежания плаценты (рис. 2). Установлено наличие плацентарных лакун, аномальной структуры границы между маткой и стенкой мочевого пузыря, подозрение на вращение плаценты в шейку матки.

В 32 недели на МРТ диагноз вращения плаценты подтвержден. Пациентка получила направление в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова». Однако в 33 недели пациентка была доставлена из дома в КОКПЦ санитарным транспортом с жалобами на дородовое кровотечение объемом 500 мл.

Предоперационный диагноз: Беременность 33 недели. Центральное предлежание плаценты. Дородовое кровотечение. Два рубца на матке. Учитывая дородовое кровотечение, было принято решение выполнить КС под эндотрахеальным наркозом. Проведена подготовка к интраоперационной аутореинфузии с использованием аппарата Cell Saver.



Рис. 2. Ультразвуковое исследование в 20,1 недели (личный архив Печенкиной Н. С.). Стрелкой отмечена плацента, перекрывающая внутренний зев шейки матки



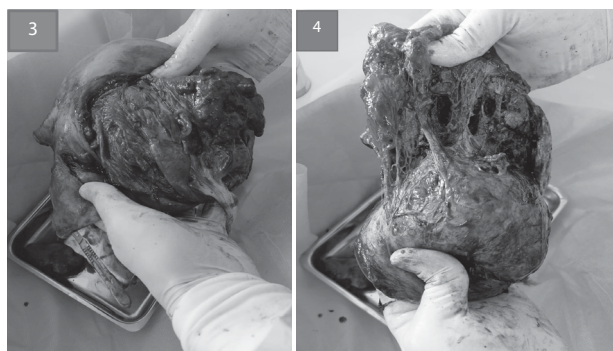


Рис. 3, 4. Матка с плацентой – истинное приращение плаценты (личный архив Печенкиной Н. С.)

Протокол КС. В асептических условиях произведена лапаротомия по Джоэль-Кохену с иссечением старого рубца на коже. В рану предлежит беременная матка, по передней стенке в нижнем сегменте матки видны расширенные сосуды плаценты до 0,2 см. Пузырно-маточная складка фиксирована в области рубца. Положение плода продольное, головное предлежание. Разрез на матке произведен выше границы расширенных сосудов с острым разведением раны после надреза длиной 2 см. Околоплодные воды светлые в умеренном количестве. Через 5 мин. за головку без затруднений извлечена живая девочка с 1-кратным обвитием пуповины вокруг шеи. Масса новорожденной 2280 г, длина 47 см. Оценка по шкале Апгар на 1-й мин. – 7 баллов, на 5-й мин. – 8 баллов. С целью профилактики кровотечения внутривенно введено 100 мкг карбетоцина. Плацента расположена по передней стенке, перекрывает внутренний зев с переходом на заднюю стенку и врастанием в шейку матки. Матка в дне плотная, плацента от стенки матки не отделяется, отмечается полное врастание плаценты в области нижнего сегмента по передней стенке (рис. 3 и 4). С целью уменьшения кровопотери произведена билатеральная перевязка маточных артерий, наложен шов по Ререга на нижний сегмент. Кровотечение продолжается. В операционной проведен консилиум. Выполнена экстирпация матки с придатками. Контроль гемостаза достаточный. Общая кровопотеря составила 2000 мл. Пациентка переведена в палату интенсивной терапии в удовлетворительном состоянии.

Послеоперационный период протекал без особенностей (в табл. 1 представлены данные анализа крови до операции, на 1-е, 2-е и 5-е сутки после родов).

Таблица 1

**Динамика анализа крови пациентки А.**

Показатели	1	2	3	4	5
Гемоглобин г/л*	98	91	70	93	120–140
Эритроциты 10 <sup>6</sup>	3,4	2,9	2,4	3,0	3,9–4,7
Гематокрит	32	27	25	29	36–42
Тромбоциты 10 <sup>9</sup>	67	81	173	420	150–400

1. Анализ крови до операции; 2. Анализ крови через 1 час после операции; 3. Анализ крови на 2-е сутки послеоперационного периода; 4. Анализ крови на 5-е сутки послеоперационного периода; 5. Референтные значения; \* гемоглобин г/л.

На 5-е сутки выполнено трансабдоминальное УЗИ малого таза. Установлено: культи влагалища

с четким контуром, несколько неоднородной внутренней экоструктурой. Свободная жидкость в брюшной полости не визуализируется. Послеоперационные швы культи влагалища и передней брюшной стенки без особенностей. Параметрий без особенностей. Заключение: УЗИ-картина соответствует суткам послеоперационного периода. В удовлетворительном состоянии на 7-е сутки пациентка выписана домой с новорожденной.

*Клинический пример 2. Пациентка В. 42 года.*

Заключительный диагноз. Роды 4-е преждевременные оперативные при беременности 35,4 недели. Центральное предлежание плаценты с врастанием плаценты в миометрий. Плановое кесарево сечение с гистерэктомией. Три рубца на матке. Хроническая никотиновая зависимость. Гестационный сахарный диабет.

Репродуктивный анамнез: Менструации с 14 лет по 4–5 дней через 28 дней. Половая жизнь с 17 лет.

1-я беременность (2003 г.) – гепатит А при беременности, преждевременные роды, ранняя амниотомия, экстренное КС (упорная слабость родовой деятельности), интранатальная гибель плода. Роды в ЦРБ (стационар 1 уровня). Сведения о новорожденном отсутствуют. Послеоперационный период осложнился тяжелой анемией, проводилась гемотрансфузия.

2-я беременность (2007 г.) – плановое КС в КОКПЦ, девочка 3500 г. Выписана в удовлетворительном состоянии домой с новорожденной под наблюдение женской консультации.

3-я беременность (2009 г.) – медицинский аборт в 7 недель, без осложнений.

4-я беременность (2011 г.) – плановое КС, девочка 3500 г. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана домой с новорожденной под наблюдение женской консультации.

5-я беременность (2013 г.) – медицинский аборт в 7 недель, без осложнений.

6-я беременность (2018 г.) – медицинский аборт в 9 недель, без осложнений.

7-я беременность – настоящая. Наблюдалась в женской консультации с 10 недель.

В 32 недели беременности при УЗИ поставлен диагноз центрального предлежания плаценты с врастанием плаценты в миометрий (рис. 5). Установлено наличие множественных плацентарных лакун, отсутствие гипоэхогенного пространства между миометрием и плацентой, отсутствие базальной пластинки, подозрение на вращение плаценты в шейку матки. В 34 недели диагноз вращения плаценты подтвержден на МРТ. От родоразрешения в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова» пациентка отказалась. В 34 недели была госпитализирована в КОГБУЗ КОКПЦ.

Коллегиально решено завершить беременность путем планового кесарева сечения в сроке 35,4 недели. Проведена подготовка к выполнению аутореинфузии с использованием аппарата Cell Saver.

Протокол операции КС. В асептических условиях произведена лапаротомия по Джоэль-Кохену с иссечением старого рубца на коже с обходом пупка слева. В рану предлежит беременная матка с аневризмой нижнего сегмента до средней трети тела матки, по передней стенке матки видны расширенные сосуды плаценты до 0,2 см (рис. 6). Пузырно-маточная



Рис. 5. Ультразвуковое исследование в 32 недели беременности – признаки вставания плаценты в миометрий (личный архив Печенкиной Н. С.)

складка фиксирована в области рубца, матка с плодом выведена в разрез. Положение плода продольное, головное предлежание. Разрез на матке донный с последующим тупым разведением раны после надреза длиной 2 см. Околоплодные воды светлые в умеренном количестве. Через 10 мин. за тазовый конец без затруднений извлечен живой мальчик массой 3280 г длиной 53 см. Оценка по шкале Апгар на 1-й мин. – 7 баллов, на 5-й мин. – 8 баллов. С целью профилактики кровотечения внутривенно введено 100 мг карбетоцина. Плацента расположена по передней и задней стенке, по правому ребру, перекрывает внутренний зев с вращением в шейку матки. Нет четкой дифференцировки между грыжевым мешком и шейкой матки. С учетом объективных данных, результатов УЗИ (центральное предлежание плаценты) и МРТ (аномальная конфигурация плаценты, вращение по передней и задней стенке нижнего сегмента, подозрение на прорастание в шейку матки) выполнена экстирпация матки с трубами. С целью уменьшения объема кровопотери пуповина лигирована, опущена в полость матки. Ушивание раны на матке непрерывным двухрядным швом викрилом. Придатки матки без особенностей. Контроль гемостаза достаточный. Произведено послойное ушивание раны брюшной стенки. Общая кровопотеря составила 1200 мл. Профилактика гнойно-воспалительных заболеваний согласно клиническому протоколу.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Трансабдоминальное УЗИ малого таза на 5-е сутки послеоперационного периода: кюльля влагалища без особенностей. Послеоперационные швы satisfactory. Параметрий без особенностей. Свободная жидкость не визуализируется. В табл. 2 представлены параметры анализа крови после операции. В удовлет-



Рис. 6. В рану предлежит беременная матка с аневризмой (личный архив Печенкиной Н.С.)

ворительном состоянии на 7-е сутки пациентка выписана домой с новорожденным.

Таблица 2

Динамика анализа крови пациентки В.

Показатели	1	2	3	4	5
Гемоглобин г/л*	121	119	128	126	120–140
Эритроциты 10 <sup>6</sup>	4,2	4,0	4,4	4,2	3,9–4,7
Гематокрит	37	36	37	38	36–42
Тромбоциты 10 <sup>3</sup>	200	187	190	205	150–400

1. Анализ крови до операции; 2. Анализ крови через 1 час после операции; 3. Анализ крови на 2-е сутки послеоперационного периода; 4. Анализ крови на 5-е сутки послеоперационного периода; 5. Референтные значения; \* гемоглобин г/л.

Клинический пример 3. Пациентка К. 38 лет.

Заключительный диагноз: Роды 3-и преждевременные, оперативные при беременности 36 недель. Предлежание плаценты с вращением плаценты. Кровотечение. Спинальная анестезия. Лапаротомия нижнесрединная. Донное кесарево сечение с субтотальной гистерэктомией (надвлагалищная ампутация матки). Дренаж брюшной полости. Постгеморрагическая анемия. Аутореинфузия. Гематрансфузия. Эпилепсия, генерализованная, генетическая, эпилептические приступы средней частоты. Хронический вирусный гепатит С, вне биохимической активности. Варикозная болезнь нижних конечностей. Хроническая венозная недостаточность 0 степени.

Репродуктивный анамнез. Менструации с 12 лет по 5 дней через 28 дней. Половая жизнь с 15 лет.

1-я беременность (2003 г.) – экстренное КС в 35 недель в ЦРБ (стационар 1 уровня), менингоэнцефалит. На 10-е сутки с новорожденным выписана домой.

2-я беременность (2014 г.) – плановое КС в 38 недель, послеоперационный период без осложнений.

3-я беременность (2017 г.) – медицинский аборт в 10 недель без осложнений.

4-я беременность (2017 г.) – медикаментозное прерывание беременности по медицинским показаниям в 19 недель (эпилепсия с учащением приступов тонико-клонических на фоне беременности; синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками).

5-я беременность (2018 г.) – медицинский аборт в 9 недель, остатки плацентарной ткани, повторное выскабливание полости матки.

6-я беременность (2019 г.) – медицинский аборт в 10 недель без осложнений.

7-я беременность – настоящая. Наблюдалась в женской консультации с 18 недель.

В 19 недель при УЗИ поставлен диагноз центрального предлежания плаценты. В 32 недели диагноз вращения плаценты подтвержден на МРТ. От предложенного родоразрешения в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» пациентка отказалась. В 35 недель беременности была госпитализирована в КОГБУЗ КОКПЦ. Произведено плановое КС при беременности 36 недель.

Протокол КС. В асептических условиях произведена нижнесрединная лапаротомия с иссечением рубца на коже с обходом пупка слева. В рану предлежит беременная матка. По передней стенке матки видны



Рис. 7. Истинное приращение плаценты.  
Донный разрез матки при КС  
(личный архив Печенкиной Н. С.)

расширенные сосуды плаценты до 0,2 см. Пузырно-маточная складка фиксирована в области рубца. Матка с плодом выведена в разрез раны. Положение плода продольное, головное предлежание. Разрез на матке донный с последующим тупым разведением раны после надреза длиной 2 см (рис. 7). Околоплодные воды светлые в умеренном количестве. Извлечена живая девочка за тазовый конец без затруднений. Масса новорожденной 2520 г, длина 55 см. Оценка по шкале Апгар на 1-й мин. – 8 баллов, на 5-й мин. – 8 баллов. С целью профилактики кровотечения внутривенно введено 100 мг карбетоцина. Для уменьшения объема кровопотери пуповина лигирована, опущена в полость матки. Ушивание раны на матке непрерывным, однорядным швом викрилом. Для снижения объема кровопотери выполнена перевязка маточных артерий. Сделан разрез на границе нижнего сегмента с телом матки. Плацента расположена по передней стенке и задней стенке матки, по правому ребру, перекрывает внутренний зев шейки матки. Учитывая вращение плаценты по боковой стенке в нижнем сегменте, принято решение об ампутации матки с трубами в пределах здоровой ткани до внутреннего зева. Контроль гемостаза достаточный. Поставлен улавливающий дренаж в задний свод. Послойное ушивание раны брюшной стенки. Общая кровопотеря составила 1500 мл. Профилактика гнойно-воспалительных заболеваний с учетом клинических рекомендаций.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Трансабдоминальное УЗИ малого таза на 5-е сутки послеоперационного периода: культя шейки матки, параметрий и придатки матки, послеоперационные швы матки и передней брюшной стенки без особенностей. Свободная жидкость не визуализируется.

В табл. 3 представлены параметры анализа крови после операции. В удовлетворительном состоянии на 8-е сутки пациентка выписана домой с новорожденной.

Таблица 3

Динамика анализа крови пациентки К.

Показатели	1	2	3	4	5
Гемоглобин г/л*	145	98	100	112	120–140
Эритроциты 10 <sup>6</sup>	4,1	3,5	2,8	2,9	3,9–4,7
Гематокрит	38	31	30	34	36–42
Тромбоциты 10 <sup>3</sup>	201	145	152	202	150–400

1. Анализ крови до операции; 2. Анализ крови через 1 час после операции; 3. Анализ крови на 2-е сутки послеоперационного периода; 4. Анализ крови на 5-е сутки послеоперационного периода; 5. Референтные значения; \* гемоглобин г/л.

*Клинический пример 4. Пациентка М. 32 года.*  
Заключительный диагноз: Беременность 37,2 недели. Вращение плаценты. Отягощенный акушерский анамнез.

Репродуктивный анамнез. Менструации с 14 лет по 6 дней через 30 дней. Половая жизнь с 18 лет.

1-я беременность (2011 г.) – самопроизвольный выкидыш в 6 недель с последующим выскабливанием полости матки.

2-я беременность (2013 г.) – неразвивающаяся беременность в 7 недель, выскабливание полости матки.

3-я беременность (2019 г.) – срочные роды, девочка массой 3420 г.

4-я беременность – настоящая. Наблюдалась в женской консультации с 7 недель.

В 29,4 недели при УЗИ заподозрено вращение плаценты. На МРТ в 29,5 недель диагноз подтвержден. Выявлено усиление сосудистого рисунка, истончение миометрия, «темные ленты» (нерегулярные внутриплацентарные полосы), сосудистые лакуны. От госпитализации в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» пациентка отказалась.

В 38,1 недели поступила в отделение патологии беременности КОКПЦ, где было выполнено УЗИ. В полости матки визуализируется один плод в головном предлежании. Плацента расположена по правому ребру с переходом на переднюю стенку матки, высоко от края внутреннего зева. Чуть выше пупка ближе к правому ребру определяются участок субплацентарной гиперваскуляризации, сосудистые лакуны.

Выполнено плановое КС. Протокол операции. Лапаротомия по Джоэль-Кохену. В рану предлежит беременная матка. Пузырно-маточная складка вскрыта поперечным разрезом и низведена. Разрез на матке поперечный в нижнем сегменте с последующим тупым разведением раны после надреза длиной 2 см. Околоплодные воды светлые. Без затруднений извлечена девочка в головном предлежании массой 2680 г длиной 49 см. Оценка по шкале Апгар на 1-й мин. – 8 баллов, на 5-й мин. – 8 баллов. С целью профилактики кровотечения внутривенно введено 100 мг карбетоцина. Плацента расположена по передней



Рис. 8. Метропластика в дне и рубец в нижнем сегменте (личный архив Печенкиной Н. С.)

стенке и в дне матки. Плацента отделилась частично. В центральной ее части обнаружен участок врастания плаценты в стенку матки 3x3 см. Из плацентарной площадки наблюдается кровотечение. С целью достижения адекватного гемостаза и уменьшения объема кровопотери выполнена билатеральная перевязка маточных артерий. Кровотечение прекратилось. Интраоперационно принято решение о выполнении органосохраняющей операции. Проведено иссечение части передней стенки матки с участком врастания плаценты. Метропластика представлена на рис. 8. Ушивание раны на матке непрерывным, двухрядным швом викрилом. Контроль гемостаза достаточный. Общая кровопотеря составила 800 мл.

В табл. 4 представлены параметры анализа крови в послеоперационном периоде. В удовлетворительном состоянии на 8-е сутки пациентка выписана домой с новорожденной.

Таблица 4

**Динамика анализа крови пациентки М.**

Показатели	1	2	3	4	5
Гемоглобин г/л*	118	102	108	119	120–140
Эритроциты 10 <sup>6</sup>	4,0	3,8	3,8	3,9	3,9–4,7
Гематокрит	36	35	33	36	36–42
Тромбоциты 10 <sup>3</sup>	298	220	222	210	15–400

1. Анализ крови до операции; 2. Анализ крови через 1 час после операции; 3. Анализ крови на 2-е сутки послеоперационного периода; 4. Анализ крови на 5-е сутки послеоперационного периода; 5. Референтные значения; \* гемоглобин г/л.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Трансвагинальное УЗИ на 5 сутки послеоперационного периода: швы в области метропластики, в нижнем сегменте матки и передней брюшной стенки без особенностей. Параметрий и придатки не изменены. Свободная жидкость не визуализируется. В удовлетворительном состоянии на 6-е сутки пациентка выписана домой с новорожденной.

Анализ приведенных клинических случаев показал наличие у пациенток следующих факторов риска врастания плаценты: рубец на матке после планового и экстренного КС в анамнезе, внутриматочные манипуляции, старший репродуктивный возраст. По данным литературы, частота врастания плаценты у пациенток, перенесших 1, 2, 3, 4 и 5 абдоминальных родоразрешений, составляет 3%, 11%, 40%, 61%, 67%, соответственно [4, 6, 7–9]. При экстренном КС вероятность возникновения врастания плаценты в будущем выше, чем при плановом [1, 6]. Внутриматочные манипуляции (кюретаж, абляция эндометрия, ручное обследование стенок послеродовой матки), воспалительные заболевания органов малого таза также относятся к факторам риска врастания плаценты [6]. В анамне-

зе пациентки М. (клинический пример 4) отмечены два выскабливания полости матки (в 2011 и 2013 гг.) по поводу неполного самопроизвольного выкидыша и неразвивающейся беременности. Один из факторов риска – это старший репродуктивный возраст [6]. Возраст пациентки А. – 36 лет, пациентки В. – 42 года, пациентки К. – 38 лет.

Во всех случаях были применены современные методы диагностики врастания плаценты. При этом о врастании плаценты свидетельствовали следующие ультразвуковые признаки: плацентарные лакуны, исчезновение нормальной гипоехогенной ретроплацентарной зоны, аномальная структура границы между маткой и стенкой мочевого пузыря, патологический характер кровотока при цветовом доплеровском картировании [6]. При МРТ отмечалось усиление сосудистого рисунка, ретроплацентарная тень, выбухание стенки матки, истончение миометрия, «темные ленты» – нерегулярные внутриплацентарные полосы, сосудистые лакуны, вовлеченность смежных органов, шеечно-тригональная гиперплазия, которая возникает в связи с усилением кровотока по бассейнам влагалищно-маточных анастомозов, отходящих от *a. pudenda interna* между треугольником мочевого пузыря и шейкой матки.

Ведение беременности соответствовало действующим клиническим рекомендациям [6]. Женщинам с врастанием плаценты без предшествующих влагалищных кровотечений во время данной беременности было выполнено плановое родоразрешение в 34–36 недель [6, 15]. При появлении дородового кровотечения (клинический пример 1) проведено экстренное оперативное родоразрешение. В соответствии с клиническими рекомендациями при плановом родоразрешении была применена региональная анестезия [6, 14–15].

Трем пациенткам (клинические примеры 1, 2 и 3) была проведена гистерэктомия (экстирпация либо надвлагалищная ампутация матки), так как органосохраняющую операцию не рекомендовано выполнять при инвазии плаценты в шейку матки и/или параметрий [6, 15].

При гистеротомии необходимо избегать рассечения плаценты, поэтому в двух случаях разрез на матке произведен выше края плаценты с учетом данных УЗИ. При врастании плаценты рекомендовано проведение донного кесарева сечения продольным или поперечным разрезом [6, 14, 15], что было выполнено в случаях 2 и 3. Не рекомендовано рутинно производить гистерэктомию всем пациенткам с врастанием плаценты [6, 14, 15]. Пациентке М. (клинический пример 4) была выполнена органосохраняющая операция. Это позволило избежать гистерэктомии, снизить объем кровопотери, гемотрансфузии и сократить продолжительность госпитализации [6].

В табл. 5 представлены результаты патогистологического исследования.

Таблица 5

**Результаты патогистологического исследования  
последа пациенток**

№ случая	Заключения патогистологического исследования последа
1	Маточные трубы – отек стромы. Матка и шейка: миометрий с отечной стромой, эндометрий с выраженными децидуальными метаморфозами и врастанием ворсин хориона в эндометрий. Ткани плаценты, соответствующие сроку гестации.

№ случая	Заключения патогистологического исследования последа
2	Склероз маточных труб. Базальный слой эндометрия с децидуальным метаморфозом и вращением ворсин хориона. Истинное приращение плаценты, хронический цервицит, эндоцервикоз. Ткани плаценты, соответствующие сроку гестации.
3	Мышечные волокна матки и шейки гиперплазированы, строма между ними отечная, с кровоизлияниями. Неравномерное проникновение ворсин хориона в миометрий в виде «язычков» или «бухт», окаймленных плодным фибриноидом. Ткани плаценты, соответствующие сроку гестации.
4	Участки миометрия с инвазией трофобласта в миометрий с признаками децидуального метаморфоза. Включения трофобласта (внутренний слой – синцитиотрофобласты, наружный слой – цитотрофобласты, содержащиеся исключительно в ворсинках хориона) в мышечные волокна эндометрия, выраженная гиперплазия, участки миометрия с кровоизлияниями. Ткани плаценты, соответствующие сроку гестации.

## Выводы

1. Вращение плаценты при ее предлежании является серьезной акушерской проблемой.

2. Ведущим фактором риска предлежания и вращающейся плаценты является КС в анамнезе, что ведет к росту частоты данной патологии.

3. С целью диагностики патологии расположения и прикрепления плаценты следует выполнять УЗИ с доплеровским картированием и МРТ.

4. Родоразрешение пациенток должно проводиться в ФГБУ либо в ЛПУ III уровня (КОКПЦ).

5. Внедрение органосохраняющих технологий при родоразрешении пациенток с предлежанием и вращением плаценты позволяет уменьшить интраоперационную кровопотерю, избежать гемотрансфузии и сократить продолжительность пребывания пациенток в стационаре.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Morlando M., Collins S. Placenta accret spectrum Disorders: challenges, risks, and management strategies. *Int. J. Womens Health*. 2020; 12: 1033–1045

2. Boujida S., M. Hamdi O., Flissate F. et al. Placenta percreta as a cause of uterine rupture in the second trimester: Case report. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2022; 11: 326–358 94:107069. DOI: 10.1016/j.ijscr.2022.107069. Epub 2022 Apr. 11. PMID: 35462146.

3. Nardi E., Seravalli V., Abati I., Castiglione F., Di Tommaso M. Antepartum unscarred uterine rupture caused by placenta percreta: a case report and literature review. *Pathologica*. 2023; 115 (4): 232–236. DOI: 10.32074/1591-951X882.PMID:37711040

4. Liu X., Wang Y., Wu Y. et al. What we know about placenta accreta spectrum (PAS). *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021; 259: 81–89.

5. Anderson-Bagga F.M., Sze A. Placenta Previa. 2023:12. In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 30969640.

6. Клинические рекомендации. «Патологическое прикрепление плаценты (предлежание и вращение плаценты)» С.72. [Patologicheskoe prikreplenie platsenty (predlezhaniye i vrashtaniye platsenty). Clinical recommendations. P. 72. (In Russ.)]

7. De Oliveira Carniello M., Oliveira Brito L. G., Sarian L. O., Bennini J.R. Diagnosis of placenta accreta

spectrum in high-risk women using ultrasonography or magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2022; 59 (4): 428–436. DOI: 10.1002/uog.24861. Epub 2022 Mar 10. PMID:35041250.

8. Bhide A. Routine screening for placenta accreta spectrum. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2023 Aug; 90: 102392. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102392. Epub 2023 Jul 22. PMID: 37541113.

9. Учеваткина П.В., Быченко В.Г., Кулабукова Е.А. и др. Система унифицированного подхода к интерпретации магнитно-резонансной томографии при диагностике патологического прикрепления плаценты «maPI-raDs» (morbidly adherent placenta imaging reporting and data system) // REJR. 2021. Т. 11. № 1. С. 174–190. [Uchevatkina P. V., Bychenko V. G., Kulabukhova E. A. et al. System of a unified approach to interpretation of magnetic resonance tomography in diagnostics of pathological placental attachment «maPI-raDs» (morbidly adherent placenta imaging reporting and data system). *REJR*. 2021; 11 (1): 174–190. (In Russ.)] DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-1-174-190.

10. Волков А.Е., Рымашевский М.А., Андрусенко И.В. Placenta accreta spectrum. Актуальные вопросы диагностики // Медицинский вестник Юга России. 2022. Т. 13. № 4. С. 58–65. [Volkov A. E., Rymashevsky M. A., Andrusenko I. V. Placenta accreta spectrum. Current diagnostic issues // *Meditsinskii vestnik Yuga Rossii*. 2022; 13 (4): 58–65. (In Russ.)]

11. D'Antonio F., Iacovella C., Palacios-Jaraquemada et al. Prenatal identification of invasive placentation using magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2021; 44 (1): 8–16.

12. Савельева Г.М., Курцер М.А., Бреслав И.Ю. и др. Вращение предлежащей плаценты (placenta accreta) у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. Клинико-морфологическое сопоставление // Акушерство и Гинекология. 2015. № 11. С. 41–45. [Savelyeva G. M., Kurtzer M. A., Breslav I. Yu. et al. Ingrowth of the placenta accreta in patients with uterine scar after cesarean section. Clinical and morphological comparison. *Obstetrics and Gynecology*. 2015; 11: 41–45. (In Russ.)]

13. Барина И.В., Кондриков Н.И., Волошук И.Н. и др. Особенности патогенеза вращающейся плаценты в рубец после кесарева сечения // Архив патологии. 2018. № 2. С. 18–23. [Barinova I. V., Kondrikov N. I., Voloshchuk I. N. et al. Advantages of the pathogenesis of ingrowth of plates into a shirt after cesarean section. *Pathology Archive*. 2018; 2: 18–23. DOI: org/10.17116/patol201880218-23].

14. Barinov S.V., Gian Carlo Di Renzo A new technique to preserve the uterus in patients with placenta accreta spectrum disorders *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2023. Aug 23; S0002–9378(23)00460-X. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.07.012.

15. Feng J.P., Fan D.Z., Lin D.X. et al. Sandwich excision in patients with placenta percreta involving maternal bladder. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2022; 26 (12): 4252–4257. DOI:10.26355/eurrev\_202206\_29062. PMID: 35776024.

УДК 616.617-007.271:616.61-089.844]-053.2

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-116-118

## АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ У РЕБЕНКА ПРИ ОБЛИТЕРАЦИИ МОЧЕТОЧНИКА

*Соловьев А. Е.*

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия (390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9), e-mail: beerzombie@rambler.ru

**Восстановление проходимости мочеточников является сложной проблемой в детской урологии. Протяженные стриктуры мочеточников после оперативных вмешательств на органах малого таза и брюшной полости, ятрогенные ранения являются показанием к ликвидации дефекта мочеточников петлей кишки или червеобразным отростком. С учетом удовлетворительной функции почки и молодого возраста ребенка с протяженной послеоперационной стриктурой мочеточника возможно проведение аутотрансплантации почки. Авторы делятся описанием подобного клинического случая.**

Ключевые слова: ребенок, аутотрансплантация почки, протяженная стриктура мочеточника.

## AUTOTRANSPLANTATION OF A KIDNEY IN A CHILD WITH URETERAL OBLITERATION

*Solov'yov A. E.*

Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia (390026, Ryazan, Vysokovoltnaya St., 9), e-mail: beerzombie@rambler.ru

**Restoration of patency of the ureters is a difficult problem in pediatric urology. Extended strictures of the ureters after surgical interventions on the pelvic and abdominal organs, iatrogenic wounds are indications for the elimination of a defect of the ureters by a bowel loop or a vermiform process. Taking into account the satisfactory function of the kidney and the young age of a child with an extended postoperative ureteral stricture, it is possible to perform an autotransplantation of the kidney. The authors share a description of such a clinical case.**

Keywords: child, kidney autotransplantation, extended ureteral stricture.

### Введение

В СССР первая успешная аутотрансплантация почки была выполнена в 1975 г. В.С. Рябинским и И.С. Колпаковым при рубцовой стриктуре мочеточника. Большой вклад в определение показаний и оперативной технике при экстракорпоральных операциях на почке сделал в 1983 г. Н.А. Лопаткин. Ауто-трансплантация почки требуется относительно редко и только при наличии строгих показаний [3–5]. Одним из них являются протяженные сужения мочеточника [6–9]. Нами в 1996 г. произведена аутотрансплантация почки у ребенка 12 лет с послеоперационной облитерацией мочеточника.

*Приводим наше наблюдение.*

Девочка К., 12 лет, поступила 04.02.1996 в клинику детской хирургии с диагнозом «блокада левой почки», состояние после двух операций по поводу мегауретера слева.

Из анамнеза известно, что родилась в срок с весом 3100 гр. Из роддома выписана на 7-е сутки. Перенесла ОРВИ, ветрянку, бронхит, ангину.

При поступлении состояние удовлетворительное. Со стороны органов грудной и брюшной полости пато-

логии нет. На УЗИ и экскреторных урограммах функция правой почки хорошая, изменений со стороны чашечно-лоханочной системы нет. Слева – имеются пиелоктазия, паренхима левой почки 15×17 мм, мочеточник на всем протяжении расширен до 1 см, удлиннен и делает изгибы. На микционной цистограмме патологии не найдено. Заключение: левосторонний мегауретер.

12.03.86 девочка оперирована. Разрезом в левой пахово-подвздошной области произведена резекция нижней части левого мочеточника (5 см). Мочеточник выделен, выпрямлен, гофрирован и пересажен в мочевой пузырь по Политано–Лидбеттеру. В левый мочеточник и лоханку поставлена хлорвиниловая трубка, которая выведена над лобком. В мочевой пузырь поставлен катетер Фолея. Дренажная трубка оставлена забрюшинно.

В послеоперационном периоде проводились интенсивная и антибактериальная терапия. Страховой дренаж из забрюшинного пространства удален на 9-е сутки, хлорвиниловая трубка из левого мочеточника через 2 недели, катетер Фолея – через три недели. Швы сняты на 8-е сутки, заживление первичным натяжением.

27.03.86 ребенок выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение детского уролога по месту жительства.

В дальнейшем ребенок неоднократно поступал в клинику с болями в левой поясничной области. После консервативной терапии (спазмолитики и антибактериальная терапия) выписывался под амбулаторное наблюдение.

06.12.91 ребенок оперирован повторно, так как на экскреторных урограммах слева имелась непроходимость левого мочеточника в предпузырном отделе. На поздних рентгенограммах имеется расширение левого мочеточника до 1,2 см; лоханка слева расширена до 2,5 см.

На операции обнаружены спаечный процесс в нижней и средней трети мочеточника, сужение предпузырного отдела. Рубцовая часть мочеточника иссечена. На дренажной трубке мочеточник сгофрирован, произведена неоимплантация по Терещенко.

Послеоперационное течение гладкое, швы сняты на 10-е сутки, дренажная трубка из правого мочеточника и катетер Фолея удалены через три недели. Выписана в удовлетворительном состоянии.

Наблюдалась в течение последующих 5 лет. Периодически поступала в клинику детской хирургии с болями в левой поясничной области.

В феврале 1996 г. при контрольном обследовании на экскреторных урограммах имеется блокада левой почки. Наложена пункционная нефростома (рис. 1). По дренажной трубке из нефростомы – моча до 600 мл, с уд. весом 1006. На УЗИ толщина паренхимы левой почки 15–17 мм, лоханка – 3,5×3 см, мочеточник расширен в верхней трети. Контраст на антеградной пиелоуретрограмме не поступает в мочевой пузырь.

Учитывая, что правая почка здорова, а также возраст девочки (12 лет), решено произвести аутотрансплантацию левой почки (проф. А. Е. Соловьев, проф. А. С. Никоненко, проф. Н. А. Бачурий).

Операция: под интубационным наркозом (проф. С. С. Киреев) выполнена срединная лапаротомия (проф. А. Е. Соловьев). Средняя и нижняя часть левого мочеточника рубцово изменены, проходимость

его отсутствует. Верхняя треть мочеточника отсечена в пределах неизмененных тканей. Последовательно мобилизованы левая почка, почечная артерия и вена. Пересечены и лигированы почечная артерия и вена, гонадная, поясничная и надпочечниковая вены. Левая почка извлечена из организма, помещена в лоток с ледяной крошкой и перенесена на отдельный стол. Через почечную артерию начата перфузия раствором кустодиола 1,5 л.

Выделены правая наружная подвздошная артерия и правая наружная подвздошная вена на протяжении 6 см. Аутотрансплантат помещен в правую подвздошную область. Анастомозы сформированы непрерывным швом (пролен 6/0): артерия трансплантата «конец в бок» с наружной подвздошной артерией, вена трансплантата – «конец в бок» с наружной подвздошной веной. После снятия сосудистых зажимов произошло равномерное заполнение трансплантата кровью. Началось выделение мочи частыми каплями.

Выделен мочевой пузырь, наложен уретероцистоанастомоз с антирефлюксным механизмом по Грегуар. В мочевой пузырь поставлен катетер Фолея. В прежнее (слева) и новое почечное ложе (справа) поставлены два страховых дренажа.

Осложнений в послеоперационном периоде не было. Тазовый и поясничный дренажи удалены на 6-е сутки, уретральный катетер – на 9-е сутки.

В дальнейшем девочка переведена из реанимации в отдельную палату. На 4-е сутки после операции разрешен 5-й стол, вставать и ходить – на 7-е сутки.

Через месяц после операции состояние ребенка удовлетворительное. Мочится свободно, сохраняется полиурия. На компьютерной томограмме с контрастированием через 6 месяцев реимплантированная почка функционирует удовлетворительно (рис. 2).



Рис. 1. Антеградная пиелограмма девочки К.



Рис. 2. Компьютерная томограмма трансплантированной почки с контрастированием.

Девочка наблюдалась в течение трех лет. Плановое динамическое ведение урологом, педиатром по месту жительства. На контрольных осмотрах ребенок жалоб не предъявлял. Общее состояние было удовлетворительным. Функция обеих почек сохранена. Азотемия отсутствовала.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

#### Литература/References

1. Рябинский В. С., Колпаков И. С. Аутоотрансплантация почки при облитерации мочеточника // Урология и нефрология. 1975. Т. 4. № 4. С. 55–56. [Ryabinsky V. S., Kolpakov I. S. Autotransplantaciya pochki pri obliteratsii mochetochnika. *Urologiya i nefrologiya*. 1975; 4 (4): 55–56. (In Russ.)]

2. Lopatkin N. A. Extracorporeal kidney surgery. *Z. Urol. Nephrol.* 1983; 76 (12): 771–774. German. PMID: 6670382.

3. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г., Каабак М. М., Григорян В. А., Бабенко Н. Н., Алексеева Т. М. и др. Аутоотрансплантация почки при протяженных сужениях мочеточника // *Анналы пластической реконструктивной и эстетической хирургии*. 2012. № 4. С. 64–69. [Glybochko P. V., Alyaev Yu. G., Kaabak M. M., Grigoryan V. A., Babenko N. N., Alekseeva T. M. et al. A clinical case of kidney autotransplantation is described as the sole possibility for the treatment of urinary fistula and saving the function of the organ. *Annaly plasticheskoi, rekonstruktivnoi i esteticheskoi khirurgii*. 2012; (4): 64–69. (In Russ.)]

4. Zhang H. X., Zhao L., Ma L. L. et al. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy with autotransplantation for severe iatrogenic ureteral injury. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2016 Aug 18; 48 (4): 622–626. Chinese. PMID: 29263501.

5. Alizadeh M., Valizadeh R., Rahimi M. M. Immediate successful renal autotransplantation after proximal ureteral avulsion following ureteroscopy: a case report. *J. Surg. Case Rep.* 2017; 2017 (2): rjx028. DOI: 10.1093/jscr/rjx028.

6. Mansouri I., Alencar de Pinho N., Snanoudj R., Jacquelinet C., Lassalle M., Béchade C. et al. Trends and Outcomes with Kidney Failure from Antineoplastic Treatments and Urinary Tract Cancer in France. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN.* 2020; 15 (4): 484–492. DOI: 10.2215/CJN.10230819.

7. Зотиков А. Е., Ивандяев А. С. История экстракорпоральных вмешательств на почках и почечных артериях // *Атеротромбоз*. 2020. № 1. С. 109–119. [Zotikov A. E., Ivandayev A. S. History of extracorporeal interventions on kidneys and renal arteries. *Aterotromboz*. 2020; (1): 109–19. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2307-1109-2020-1-116-126

8. Арзуманов С. В., Поляков Н. В., Рябов А. Б., Галицкая Д. А. Наш опыт аутоотрансплантации почки // *Урология*. 2022. № 3. С. 124–128. [Arzumanov S. V., Polyakov N. V., Ryabov A. B., Galitskaya D. A. Our experience of kidney autotransplantation. *Urology*. 2022; 3: 124–128 (In Russ.)]

9. Курманов Т., Жанбырбекулы У., Жексен Е. Аутоотрансплантация почки как метод лечения дефектов мочеточника // *Урология*. 2022. № 4. С. 82–85. [Kurmanov T., Zhanbyrbekuly U., Zheksen E. Autotransplantation of the kidney as a method of treatment of ureteral defects. *Urology*. 2002; 4: 82–85 (In Russ.)]



## ЮБИЛЕЙ

УДК 61(092)

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-119-120

**ПРОФЕССОР АЛЕКСАНДР ЕВДОКИМОВИЧ КОЛОСОВ –  
К 85-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ***Федоровская Н. С., Разин М. П.*

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf22@kirovgma.ru

**PROFESSOR ALEXANDER EVDOKIMOVICH KOLOSOV –  
ON HIS 85-TH ANNIVERSARY***Fedorovskaya N. S., Razin M. P.*

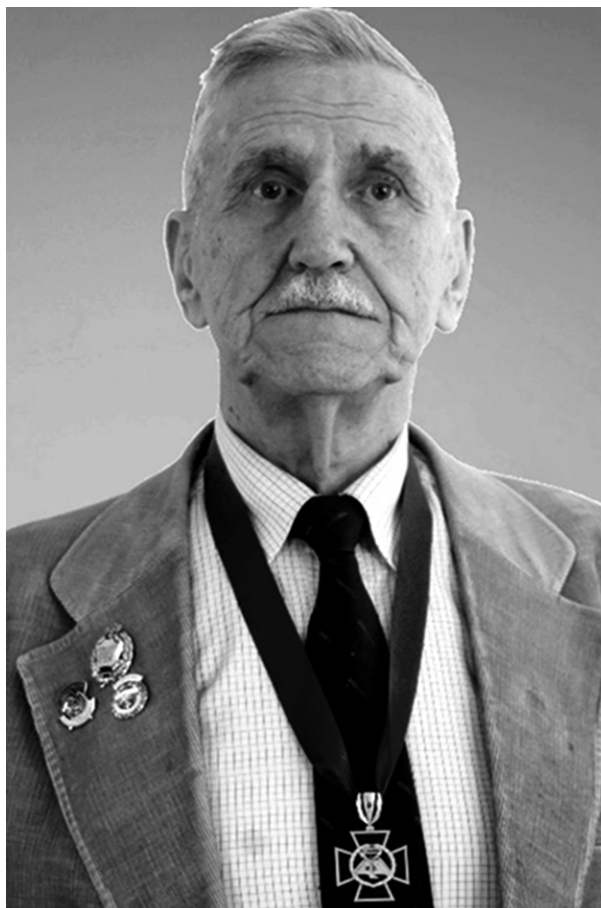
Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf22@kirovgma.ru

Александр Евдокимович Колосов родился 19 января 1939 года в Ленинградской области. Саше было 3 года, когда в апреле 1942 года под Ленинградом погиб его отец Евдоким Трифонович (он был партизаном, его замучили немецкие фашисты). После окончания войны на руках матери остались четверо детей, младшим из которых был Саша. Жили бедно, во всем нуждались, но мама все свои силы отдавала воспитанию и просвещению детей. Еще в школьные годы Александр проявил свои лидерские качества в пионерской и комсомольской организациях.

А. Е. Колосов в 1965 году окончил Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт (ныне Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова), далее клиническую ординатуру, затем аспирантуру и после успешной защиты кандидатской диссертации стал ассистентом кафедры патологической анатомии этого же института.

С 1971 года в течение 20 лет А. Е. Колосов трудился в Санкт-Петербургском НИИ онкологии имени профессора Н. Н. Петрова, занимаясь диагностикой биопсий и операционного материала больных с онкологическими заболеваниями. Здесь в 1982 году ему было присвоено звание старшего научного сотрудника по специальности «Онкология». Для обмена опытом в 1978–1981 годах Александр Евдокимович выезжал в Венгрию, где участвовал в Европейских симпозиумах по классификации опухолей желудка и молочной железы. Вслед за тем, с блеском защитив докторскую диссертацию, работал на Острове Свободы (Республика Куба) консультантом директора института по науке, организовал для кубинских врачей первую в их истории научно-практическую конференцию и издал на испанском языке первую на Кубе книгу по классификации опухолей.

А. Е. Колосов является заведующим кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России с января 1992 года по настоящее время и зарекомендовал себя высококвалифицированным специалистом и опытным педагогом. В 1997 году при его активном содействии в городе Кирове была успешно проведена 1-я Всероссийская школа-семинар молодых врачей патологоанатомов по диагностике опухолей органов и тканей человека. Александр Евдокимович преподает курс общей и част-



ной патологии студентам и ординаторам, принимает участие в проведении сертификационных курсов повышения квалификации врачей Кировской области. Он в числе немногих награжден высшей наградой нашего вуза – почетным знаком «За заслуги перед Кировским ГМУ».

Многолетнее бескорыстное служение отечественному здравоохранению сделало А. Е. Колосова широко известным в нашей стране. В учебнике по патологической анатомии, изданном в Москве в 2010 году академиком М. А. Пальцевым и членом-корреспондентом Н. М. Аничковым, в первом и втором томах представлены фотографии фрагментов научных

исследований А. Е. Колосова. Данный учебник издан большим тиражом для всех медицинских вузов России.

Профессор А. Е. Колосов – автор более 300 печатных медицинских трудов, в том числе 30 книг и 3 руководства для врачей. Учениками его школы защищено 26 диссертаций, сейчас они работают по всему пространству СНГ и за рубежом. Основное направление научных изысканий, имеющее приоритетный практический характер, клинко-морфологические критерии прогноза рака и выживаемость больных. В 1996 г. А. Е. Колосов был избран депутатом Кировской областной Думы и входил в Комитет по здравоохранению Кировской области. В этот период по его инициативе в городе Кирове был создан один из первых в России хоспис (дом для онкологических больных с терминальной стадией заболевания), который функционирует до сих пор.

А. Е. Колосов как врач высшей квалификации, неоднократно поощрялся администрацией Кировской области и руководством медицинского университета. В 1973 г. награжден нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», в 2014 году за заслуги в области здравоохранения министром В. И. Скворцовой награжден Почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации, а в 2019 г. Указом Президента РФ ему присвоено почетное звание «Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации».

Общий медицинский стаж Александра Евдокимовича – более 50 лет. При непосредственном участии А. Е. Колосова подготовлено более 13 тысяч высоко-

квалифицированных специалистов-врачей не только для Кировской области, но и для соседних регионов Приволжского Федерального округа. Весьма ценной для органов здравоохранения Кировской области является монография, изданная А. Е. Колосовым с соавторами, «Социально значимые заболевания населения Кировской области в XXI веке» (Киров, 2018), в которой описаны статистически обоснованные медицинские проблемы по каждому району региона. Кроме того, одна из книг Колосова А. Е. – «Вклад молодых ученых-медиков в изучение заболеваемости населения Приволжского федерального округа» (Киров, 2018) на кастинге в библиотеке им. А. И. Герцена стала победителем в конкурсе и удостоена диплома.

В 2023 году А. Е. Колосов совместно с сотрудниками кафедры опубликовал руководство, предназначенное выпускникам вуза, проходящим врачебную специализацию в ординатуре. Это весьма актуальный и объемный учебник о наиболее часто встречающихся заболеваниях в повседневной практике – «Лекции для ординаторов всех специальностей по дисциплине «Патологическая анатомия» (Киров, 2023). В канун своего 85-летия Александр Евдокимович Колосов был удостоен награждения медалью Минздрава РФ «За заслуги перед отечественным здравоохранением».

*Руководство и научная часть Кировского ГМУ, коллектив кафедры патологической анатомии, редакция журнала «Вятский медицинский вестник» сердечно поздравляют своего флагмана – Александра Евдокимовича – с юбилеем, желают ему крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов!*

Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.

Печать офсетная. Усл. п. л. 13,49. Тираж 150 экз. Заказ № 561.

Подписано в печать 22.03.2024. Дата выхода в свет СМИ: 28.03.2024. Свободная цена.

16+

Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».

610004, г. Киров, ул. Ленина, 2в.

www.printkirov.ru