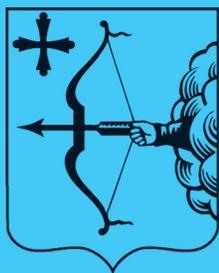


ISSN 2220-7880 (Print)
ISSN 2686-9861 (Online)



ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал



- клиническая медицина
- профилактическая медицина
- медико-биологические науки

4(84).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

Переводчик

к.м.н., доцент И. Г. Суетина

Технический редактор

В. А. Кренева

Заведующий редакцией

Е. И. Рыкова

Редакционная коллегия: В. А. Бахтин, д.м.н., профессор; А. Л. Бондаренко, д.м.н., профессор; В. А. Вязников, д.м.н., профессор; М. С. Григорович, д.м.н.; С. А. Дворянский, д.м.н., профессор; М. В. Злоказова, д.м.н., профессор; Я. Ю. Иллек, д.м.н., профессор; Е. Г. Ичитовкина, д.м.н.; А. Г. Кисличко, д.м.н., профессор; А. Е. Колосов, д.м.н., профессор; С. В. Кошкин, д.м.н., профессор; Ю. В. Кудрявцева, д.м.н.; С. А. Куковякин, д.м.н., профессор; О. Г. Леванова, д.м.н.; С. В. Мальчикова, д.м.н.; Н. А. Никитин, д.м.н., профессор; Б. А. Петров, д.м.н., профессор; В. А. Разумный, д.м.н.; П. Г. Распутин, д.м.н.; Ж. Г. Симонова, д.м.н.; О. В. Симонова, д.м.н.; О. В. Соловьев, д.м.н., профессор; А. П. Спицин, д.м.н., профессор; Е. О. Утенкова, д.м.н.; 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. Адашкевич, д.м.н., профессор (Беларусь); М. А. Аксельров, д.м.н., профессор (Россия); Д. Бани, д.м.н., профессор (Италия); Е. Х. Баринов, д.м.н., профессор (Россия); Л. Г. Воронина, д.м.н., профессор (Россия); А. В. Галанина, д.м.н., профессор (Россия); Р. А. Грехов, д.м.н., профессор (Россия); А. Б. Гудков, д.м.н., профессор (Россия); Г. А. Зайцева, д.м.н., профессор (Россия); С. Ю. Косюга, д.м.н., профессор (Россия); В. И. Макарова, д.м.н., профессор (Россия); А. Е. Мальцев, д.м.н., профессор (Россия); И. В. Мирошниченко, д.м.н., профессор (Россия); 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.

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; vmv@kirovgma.ru; vmv1@kirovgma.ru.

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

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

Подписано в печать: 11.12.2024.

Дата выхода в свет СМИ: 18.12.2024.

© 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
Translator I. G. Suetina, PhD, associate professor
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. Dvoryansky, 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. Razumny, MD, DMSci.; P. G. Rasputin, MD, DMSci.; Zh. G. Simonova, MD, DMSci.; O. V. Simonova, MD, DMSci.; O. V. Solov'yov, 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. Maltsev, 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. Romodanovsky, MD, DMSci., professor (Russia); T. Ruzhichka, MD, DMSci., professor (Germany); A. G. Solovyov, 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. Uspensky, correspondent member of RAS (Russia); R. Kh. Khafizyanova, MD, DMSci., professor (Russia); N. A. Tsap, MD, DMSci., professor (Russia); A. D. Chuprov, MD, DMSci., professor (Russia); A. K. Shadmanov, MD, DMSci., professor (Uzbekistan); A. M. Shamsiev, MD, DMSci., professor (Uzbekistan); 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.

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; vmv@kirovgma.ru; vmv1@kirovgma.ru.

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

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

Signed to the press: 11.12.2024.

Date of publication: 18.12.2024.

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Бондаренко А. Л., Коснырева А. С., Логиновская Н. М., Марышева Д. О. ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ НА ЮГЕ КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ	4
Корсакова Д. А., Смирнова М. П., Чижов П. А. МАРКЕРЫ ФИБРОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ	8
Молчанов О. Л., Николаева А. Е., Шикарная К. Е. ТВЕРДОФАЗНАЯ ДИАГНОСТИКА В МОНИТОРИНГЕ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ДИСБИОТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЛАГАЛИЩА	13
Налётова О. С., Сердюк Е. Б., Налётов С. В., Налётова Е. Н., Алесинский М. М., Шалаева И. В. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19, ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В КОМБИНИРОВАННУЮ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНУЮ ФАРМАКОТЕРАПИЮ КОМПЛЕКСА L-АРГИНИН + ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН	16
Разин М. П., Скобелев В. А., Сухих Н. К., Батуров М. А., Главатских М. А., Зубков В. А., Смирнов А. В., Махнева В. А. СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ	20

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Ахмадзянова А. Р., Ховаева Я. Б., Соснин Д. Ю., Соболев А. В. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО МИОСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ	24
Горбатова М. А., Антонова Г. А., Гржибовский А. М. РАЗЛИЧИЯ В МИКРОЭЛЕМЕНТНОМ СОСТАВЕ СЛЮНЫ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В Г. СЫКТЫВКАРЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЙОНА ПРОЖИВАНИЯ	28
Терехова Т. Н., Походенько-Чудакова И. О., Пыко Т. А., Воробьева К. С., Макаревич Ж. А. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПУЛЬПЕ ПОСЛЕ ВНЕСЕНИЯ В ПОЛОСТЬ ЗУБА КРОЛИКА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ЧЕЛОВЕКА	33
Шутова С. В., Сегеда А. С., Сазонова А. Д. ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ В ОБЫЧНЫХ И ИШЕМИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ У КУРЯЩИХ СТУДЕНТОВ ПО ДАННЫМ ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ	37

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, СОЦИОЛОГИЯ И ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Бурьякин И. М., Бадертдинов И. И., Юпатов Е. Ю. ПОДХОДЫ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ	43
Вишняков А. В., Злоказова М. В., Соловьёв А. Г. ВАЛИДИЗАЦИЯ АНКЕТЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ МАРКЕРОВ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЛИЦ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА	48
Пастбина И. М., Пастбин М. Ю., Миронов Д. С., Спирин И. А., Трубецкая Т. Н. ПЕРВЫЙ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ ВИЗИТ РЕБЕНКА К ДЕТСКОМУ СТОМАТОЛОГУ	55

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Игнатьева А. В., Соктоева Н. С., Панченко А. С., Мишина З. Н. ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА СОСТОЯНИЕ МАТЕРИ И НОВОРОЖДЕННОГО	59
Фоминых К. А., Яговкина Н. В. СТАНОВЛЕНИЕ ЛАКТАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН, РОДИВШИХ ПОСЛЕ ПЕРЕНОСА РАЗМОРОЖЕННОГО ЭМБРИОНА В ПОЛОСТЬ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	63

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Аксельров М. А., Разин М. П., Минаев С. В., Горохов П. А., Григорук Э. Х., Емельянова Я. И., Полуэктов В. Л. РЕДКИЙ ВАРИАНТ УДВОЕНИЯ УРЕТРЫ У МАЛЬЧИКА 5 ЛЕТ	67
Баринев Е. Х., Баринев А. Е., Воеводина С. Г., Джувалыков С. Л., Мальцев А. Е., Фокин А. С., Фокина Е. В. ЗАГРУЖЕННОСТЬ ПОДСТАНИЙ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И НЕДОСТАТОЧНАЯ УКОМПЛЕКТОВАННОСТЬ СТАЦИОНАРА КАК ПРИЧИНА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ	69
Глухих И. И., Кошкин С. В., Рябова В. В., Евсеева А. Л., Клабукова И. К. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ФОРМЫ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ	72
Иорданишвили А. К., Баринев Е. Х., Мальцев А. Е. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПЕРИОДОНТИТА КАК ПОВОД ДЛЯ ИСКОВОГО ЗАЯВЛЕНИЯ	76
Кабардикова Л. А., Штешенко О. Н. МЕЛАНОМА ХОРИОИДЕИ И РЕТИНИТ КОАТСА КАК МАСКАРАДНЫЙ СИНДРОМ. РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В УТОЧНЕНИИ ДИАГНОЗА	78
Кацупеев В. Б., Бабич И. И., Лукаш Ю. В., Лейга А. В., Богданов С. В. НЕОДИМОВЫЕ МАГНИТНЫЕ ИНОРОДНЫЕ ТЕЛА ЖКТ У ДЕТЕЙ – «ФЕНОМЕН ХХІ ВЕКА»	82
Мельникова Е. А., Терновых Т. В., Альянов А. Л., Горохов А. В. АБСЦЕССЫ ПЕЧЕНИ: СОВРЕМЕННАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА	85
Назарова А. Е., Обухова А. Н., Махова С. А., Халецкая О. В. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЛУТАРОВОЙ АЦИДУРИИ, ТИП II (МНОЖЕСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ АЦИЛ-КОА-ДЕГИДРОГЕНАЗ)	88
Прокопьев Е. С., Гулидов Р. В., Попырин И. А., Трумм С. Р., Патласов А. В. РЕДКАЯ ПАТОЛОГИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ	92
Смирнова Л. А., Родыгина Е. Н. ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА (КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ)	95
Чевчик В. П., Бродер И. А., Аксельров М. А., Арабская Е. А., Сударев Р. Е., Полуэктов В. Л. ТИМОМА СРЕДОСТЕНИЯ У РЕБЕНКА 9 ЛЕТ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	98

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE

Bondarenko A.L., Kosnyreva A.S., Loginovskaya N.M., Marysheva D.O. HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME IN THE SOUTH OF KIROV REGION	4
Korsakova D.A., Smirnova M.P., Chizhov P.A. FIBROSIS MARKERS DEPENDING ON THE SEVERITY OF CHRONIC HEART FAILURE AND A CONCOMITANT PATHOLOGY	8
Molchanov O.L., Nikolayeva A.E., Shikarnaya K.E. MONITORING OF INFECTIOUS AND INFLAMMATORY DISEASES OF THE VAGINA USING SOLID-PHASE DIAGNOSIS	13
Nalyotova O.S., Serdyuk E.B., Nalyotov S.V., Nalyotova E.N., Alesinsky M.M., Shalaeva I.V. DYNAMIC CHANGES OF BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WHO HAD COVID-19 RECEIVING L-ARGININE + DIHYDROQUERCETIN COMPLEX	16
Razin M.P., Skobelev V.A., Sukhikh N.K., Baturov M.A., Glavatskikh M.A., Zubkov V.A., Smirnov A.V., Makhneva V.A. MODERN FEATURES OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN NEWBORNS	20

EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS

Akhmadzyanova A.R., Khovaeva Ya.B., Sosnin D.Yu., Sobolev A.V. PROGNOSTIC VALUE OF SERUM MYOSTATIN IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME	24
Gorbatova M.A., Antonova G.A., Grjibovsky A.M. VARIATIONS IN SALIVARY MINERALS CONCENTRATIONS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN SYKTYVKAR ACROSS DISTRICTS	28
Terekhova T.N., Pokhodenko-Chudakova I.O., Pyko T.A., Vorob'yova K.S., Makarevich Zh.A. MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE PULP AFTER THE INTRODUCTION OF HUMAN ORAL FLUID INTO THE CAVITY OF A RABBIT'S TOOTH	33
Shutova S.V., Segeda A.S., Sazonova A.D. FEATURES OF BLOOD MICROCIRCULATION IN NORMAL AND ISCHEMIC CONDITIONS IN SMOKING STUDENTS ACCORDING TO LASER DOPPLER FLOWMETRY	37

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

Burykin I.M., Badertdinov I.I., Yupatov E.Yu. USE OF MACHINE LEARNING TO DEVELOP CLINICAL GUIDELINES	43
Vishnyakov A.V., Zlokazova M.V., Solov'yov A.G. VALIDATION OF THE QUESTIONNAIRE FOR IDENTIFICATION OF MENTAL DISORDER MARKERS IN PERSONS OF MILITARY AGE	48
Pastbina I.M., Pastbin M.Yu., Mironov D.S., Spirin I.A., Trubetskaya T.N. A CHILD'S FIRST PREVENTIVE VISIT TO A PEDIATRIC DENTIST	55

LITERATURE REVIEW

Ignat'yeva A.V., Soktoeva N.S., Panchenko A.S., Mishina Z.N. THE EFFECT OF COVID-19 ON MATERNAL AND NEONATAL OUTCOMES	59
Fominykh K.A., Yagovkina N.V. DEVELOPMENT OF LACTATION IN WOMEN WHO GAVE BIRTH AFTER THE FROZEN EMBRYO TRANSFER: A LITERATURE REVIEW	63

CLINICAL CASE

Aksel'rov M.A., Razin M.P., Minaev S.V., Gorokhov P.A., Grigoruk E.Kh., Emel'yanova Ya.I., Poluektov V.L. RARE OPTION OF URETHRAL DUPLICATION IN A 5-YEAR-OLD BOY	67
Barinov E.Kh., Barinov A.E., Voevodina S.G., Dzhuvalyakov S.L., Mal'tsev A.E., Fokin A.S., Fokina E.V. OVERLOAD OF EMERGENCY MEDICAL SETTING AND INADEQUATE HOSPITAL STAFFING AS A CAUSE OF DIAGNOSTIC ERROR	69
Glukhikh I.I., Koshkin S.V., Ryabova V.V., Evseeva A.L., Klabukova I.K. A CLINICAL CASE OF A COMBINED FORM OF LICHEN PLANUS	72
Iordanishvili A.K., Barinov E.Kh., Mal'tsev A.E. SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS AS A CLAIM CONCERN	76
Kabardikova L.A., Steshenko O.N. CHOROIDDAL MELANOMA AND COATS' RETINITIS AS MASQUERADE SYNDROMES. ROLE OF BIOLOGICAL MARKERS IN THE DISEASE DIAGNOSIS	78
Katsupeev V.B., Babich I.I., Lukash Yu.V., Leiga A.V., Bogdanov S.V. NEODYMIUM MAGNET INGESTION IN CHILDREN AS A NEW PHENOMENON OF THE XXI CENTURY	82
Mel'nikova E.A., Ternov T.V., Al'yanov A.L., Gorokhov A.V. LIVER ABSCESS: CURRENT SURGICAL STRATEGIES	85
Nazarova A.E., Obukhova A.N., Makhova S.A., Khaletskaya O.V. A CASE REPORT OF MULTIPLE ACYL-COA DEHYDROGENASE DEFICIENCY (GLUTARIC ACIDURIA TYPE II)	88
Prokop'yev E.S., Gulidov R.V., Popyrin I.A., Trumm S.R., Patlasov A.V. RARE GALLBLADDER PATHOLOGY	92
Smirnova L.A., Rodygina E.N. LATE DIAGNOSIS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS (CLINICAL CASES)	95
Chevzhik V.P., Broder I.A., Aksel'rov M.A., Arabskaya E.A., Sudarev R.E., Poluektov V.L. MIDDLE MEDIASTINUM THYMOMA IN A 9-YEAR-OLD CHILD: A CLINICAL CASE REPORT	98

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ НА ЮГЕ КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

¹Бондаренко А. Л., ¹Коснырева А. С., ²Логиновская Н. М., ¹Марышева Д. О.

¹ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf14@kirovgma.ru

²КОГБУЗ «Уржумская центральная районная больница», Кировская обл., Уржум, Россия (613530, г. Уржум, ул. Белинского, 24)

Цель: выявление современных клинико-эпидемиологических особенностей геморрагической лихорадки с почечным синдромом на юге Кировской области на примере Уржумского района. Под наблюдением было 48 пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в возрасте $43 \pm 0,29$ года, которые проходили стационарное лечение в КОГБУЗ «Уржумская ЦРБ» с 2019-го по 2023 год. Диагноз ГЛПС у всех больных верифицирован методом иммуноферментного анализа крови с определением титра антител к хантавирусам. Кировская область является эндемичным по ГЛПС регионом в силу природно-климатических особенностей. На юге Кировской области отмечается более высокий уровень распространения инфекции. Так, показатели заболеваемости в Уржумском районе в 2019–2023 гг. в 2,8–5,6 раза превышали областные и в 7–28 раз среднероссийские показатели. Уровень заболеваемости сельских жителей в течение последних 5 лет в 7 раз выше, чем городских. Мужчины составляют группу риска, в структуре заболевших их доля достигает 73%. У всех пациентов выявлен характерный эпидемиологический анамнез: контакт с мышиными фекалиями во время проведения сельскохозяйственных работ, уборки подсобных помещений и придомовой территории, при работе с сеном. Длительность инкубационного периода составила $16 \pm 0,22$ дня. При поступлении в стационар диагноз ГЛПС выставлен у половины больных. Заболевание характеризуется цикличностью течения с последовательной сменой лихорадочного периода (100%) с подъемом температуры до $38,8 \pm 0,2$ °C в течение $6 \pm 3,1$ дня, олигурического (96%) периода длительностью $3,8 \pm 0,6$ дня, полиурического (75%) периода длительностью $6,08 \pm 0,6$ дня и увеличением суточного объема диуреза до $5412,2 \pm 2,91$ мл. В 75% случаев при выписке у пациентов сохранялись астеновегетативный и мочевого синдромы.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, Кировская область.

HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME IN THE SOUTH OF KIROV REGION

¹Bondarenko A. L., ¹Kosnyreva A. S., ²Loginovskaya N. M., ¹Marysheva D. O.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf14@kirovgma.ru

²Urzhum Central District Hospital, Kirov region, Urzhum, Russia (613530, Kirov region, Urzhum, Belinsky St., 24)

The objective is to reveal the modern clinical and epidemiological features of hemorrhagic fever with renal syndrome in the south of Kirov region using the example of Urzhum district. There were 48 patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) at the age of $43 \pm 0,29$ under observation, who underwent indoor treatment in Kirov Regional State Budgetary Healthcare Institution “Urzhum Central District Hospital” during the period of 2019–2023. The diagnosis of HFRS in all patients was verified by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with determination of the titer of antibodies to hantaviruses. Kirov region is an endemic region for HFRS due to its natural and climatic features. In the south of Kirov region there is a higher level of infection. Thus, the incidence rates in Urzhum district during the period of 2019–2023 2,8–5,6 times higher than the regional and 7–28 times higher than the Russian average. The incidence rate of rural residents over the past 5 years has been 7 times higher than that of urban residents. Men constitute a risk group, their share in the structure of cases reaches 73%. All patients had a characteristic epidemiological history: the contact with mouse feces during agricultural work, cleaning utility rooms and local areas, and working with hay. The duration of the incubation period was $16 \pm 0,22$ days. Upon admission to hospital the diagnosis of HFRS was made in half of the patients. The disease is characterized by a cyclical course with a sequential change of a febrile period (100%) with a rise in temperature to $38,8 \pm 0,2$ °C for $6 \pm 3,1$ days, an oliguric (96%) period lasting $3,8 \pm 0,6$ days, a polyuric (75%) period lasting $6,08 \pm 0,6$ days and an increase in the daily volume of diuresis to $5412,2 \pm 2,91$ ml. In 75% of cases, at discharge patients still had asthenovegetative and urinary syndromes.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, Kirov region.

Введение

В 2023 году на территории Российской Федерации (РФ) было зарегистрировано 18 434 случая природно-

очаговых инфекций. На иксодовые клещевые боррелиозы пришлось 9123 случая (47%), геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС) – 5093 (26%).

Замыкает тройку лидеров клещевой вирусный энцефалит – 1778 случаев болезни (9%). ГЛПС, занимая уверенное второе место по уровню заболеваемости среди природно-очаговых инфекций, является серьезной проблемой для здравоохранения многих регионов РФ. Это обусловлено широким распространением природных очагов инфекции, полиморфизмом клинической симптоматики, трудностью проведения дифференциальной диагностики, отсутствием этиотропных препаратов с прямым противовирусным действием и специфической профилактики заболевания [1].

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – острая вирусная природно-очаговая инфекция, протекающая с поражением мелких сосудов, выраженным иммунопатологическим компонентом и характеризующаяся циклическим течением с синдромом интоксикации, геморрагическими проявлениями и развитием острой почечной недостаточности.

Кировская область относится к эндемичным по ГЛПС регионам: в 2023 году выявлено 188 случаев инфекции в 28 районах (72%). Зарегистрирован 1 летальный исход у мужчины 42 лет, который заразился в очаге лесного типа (сбор дикоросов, рыбалка). Областной уровень заболеваемости ГЛПС почти в 5 раз превысил среднероссийский показатель: 15,2 случая на 100 тыс. человек по области против 3,4 случая на 100 тыс. человек по стране. Распространение заболевания на территории области обусловлено природно-климатическими особенностями Кировского региона: умеренно-континентальный климат, зона смешанных хвойно-широколиственных лесов, обилие заливных лугов, которые являются ценными кормовыми угодьями для основного резервуара инфекции – рыжей полевки [2].

На юге Кировской области (Нолинский, Уржумский, Кильмезский, Малмыжский, Вятскополянский районы) традиционно отмечается более высокий уровень заболеваемости ГЛПС. В 2023 году показатель заболеваемости ГЛПС, например, в Уржумском районе, составил 125,2 на 100 тысяч соответственно [2]. Указанные районы находятся в южной агроклиматической зоне, характеризуются наличием липовых, березовых, осиновых и еловых лесов. Через эти районы протекает река Вятка с пойменными лугами. Все это создает благоприятные условия для рыжей полевки, которая является одним из основных резервуаров вируса ГЛПС на территории области. Кроме того, в настоящее время для южных районов области характерно развитие фермерских хозяйств с большим поголовьем крупного рогатого скота, лошадей; занятость населения в сельскохозяйственной отрасли. Все это обуславливает высокий уровень за бо-

леваемости вследствие плотного контакта населения с очагами инфекции [3].

Цель исследования: выявление современных клинико-эпидемиологических особенностей геморрагической лихорадки с почечным синдромом на юге Кировской области на примере Уржумского района.

Материал и методы

Под наблюдением находились 48 пациентов с ГЛПС в возрасте от 9 до 68 лет, которые проходили стационарное лечение в КОГБУЗ «Уржумская ЦРБ» с 2019-го по 2023-й год. Лиц мужского пола было 35, женского – 13. Диагноз ГЛПС у всех пациентов верифицирован методом иммуноферментного анализа крови. Применялись тест-система и оборудование «Антитела IgM, IgG к хантавирусам (штаммов Hantaan, Seoul, Puumala, Dobrava)». Диагноз считался лабораторно подтвержденным при обнаружении IgM к хантавирусам с коэффициентом позитивности ≥ 1 . Статистическая обработка данных проведена при помощи программ Microsoft Excel с расчетом средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (σ), относительного показателя (P).

Результаты исследования

Клинико-эпидемиологические особенности ГЛПС на юге Кировской области изучены на примере Уржумского района, где уровень заболеваемости геморрагической лихорадкой в 2019–2023 гг. в 2,8–5,6 раза превышал областные и в 7–28 раз среднероссийские показатели (рис. 1).

Средний возраст пациентов составил $43 \pm 0,29$ года. 87,5% обследованных лиц являлись жителями сельской местности; 12,5% – горожанами. Мужчины составили 72,9% от числа исследуемых пациентов, женщины – 27,1%. 100% исследуемых являлись местными жителями.

Случаи заболевания регистрировались в течение года. Пиком заболеваемости выражен в осенне-зимний (60%) и летний (29%) периоды с пиками в декабре и июле (рис. 2). Такая сезонность подтверждает течение эпидемического процесса при ГЛПС: основным источником инфекции является рыжая полевка, путь заражения человека – воздушно-пылевой.

У всех пациентов установлен характерный эпидемиологический анамнез. Лица, госпитализированные с мая по сентябрь, имели приусадебное хозяйство, проводили сельскохозяйственные работы (52,1%). Пациенты, чья госпитализация пришлась на период с октября по апрель, указывали на возможность контакта с мышинными фекалиями во время уборки подсобных помещений, придомовой территории (41,7%), работу со старым сеном (4,2%), посещение конюшни (2%). Таким обра-

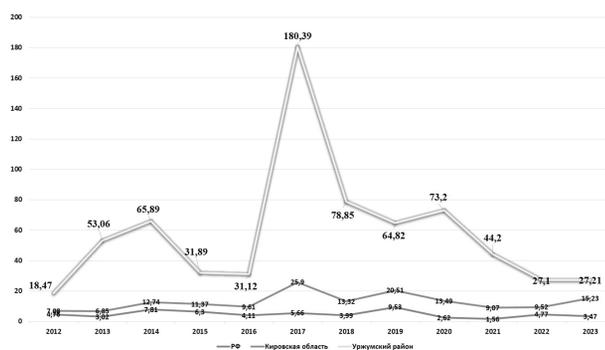


Рис. 1. Уровень заболеваемости ГЛПС в России, Кировской области и Уржумском районе за период 2012–2023 гг.

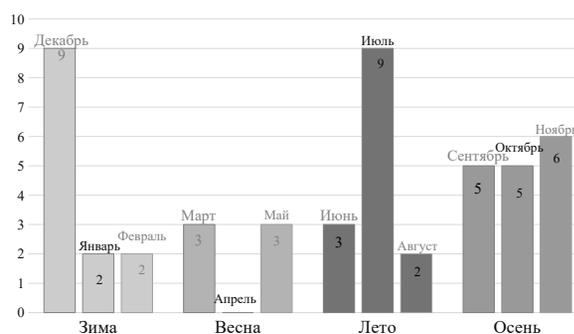


Рис. 2. Сезонность ГЛПС в Уржумском районе в 2019–2023 гг.



Рис. 3. Жалобы пациентов в течение лихорадочного периода

зом, в Уржумском районе в равной степени преобладают сельскохозяйственный и бытовой типы заболеваемости ГЛПС.

Длительность инкубационного периода удалось установить у 41,67% пациентов, госпитализированных с октября по апрель, она составила $16 \pm 0,22$ дня. Как правило, госпитализация пациентов приходилась на конец лихорадочного периода ГЛПС ($6,2 \pm 0,1$ дня от начала заболевания). У всех больных наблюдалось острое начало с повышением температуры тела ($38,8 \pm 0,2$ °C), при этом длительность лихорадки составила $6 \pm 3,1$ дня. В лихорадочный период у пациентов выявлены следующие синдромы: интоксикационный; астеновегетативный; катаральный по типу ринита и фарингита; гастроэнтеритический; поражение почек (пациенты жаловались на боль в поясничной области); геморрагический, основными проявлениями которого стали мелькание мушек перед глазами и снижение остроты зрения (рис. 3).

Полиморфизм клинической симптоматики лихорадочного периода объясняет разброс предварительных диагнозов, с которыми были госпитализированы пациенты: ГЛПС, ОРВИ, лихорадка неясного генеза, острый гастроэнтерит, острый пиелонефрит, тромбоцитопения неясной этиологии (рис. 4). Только у половины пациентов при обращении за медицинской помощью была заподозрена ГЛПС. Синдромальное разнообразие жалоб пациентов при обращении за медицинской помощью, трудности проведения дифференциальной диагностики обусловлены тропностью вируса не только к эндотелиоцитам, макрофагам, тромбоцитам, клеткам канальцевого эпителия почек, но и к эпителию верхних дыхательных путей, слизистой оболочке тонкого кишечника [4].

У 95,83% пациентов наблюдалась стадия олигурии. Длительность олигурического периода составила $3,8 \pm 0,6$ дня. В олигурическом периоде выявлены астеновегетативный, катаральный, гастроэнтеритический, болевой и геморрагический синдромы (рис. 5). Ведущим являлся синдром олигурии. Минимальный суточный объем диуреза составил 85 мл.



Рис. 5. Жалобы пациентов в течение олигурического периода



Рис. 4. Предварительный диагноз у пациентов с ГЛПС при первичном обращении за медицинской помощью

Конец лихорадочного – начало олигурического периода были отмечены характерными лабораторными изменениями. Лейкоцитоз в общем анализе крови наблюдался у 68,75% пациентов и составил $12,25 \pm 0,16 \times 10^9$ /л; повышение СОЭ – у 79,17% ($43,79 \pm 0,48$ мм/час), тромбоцитопения – 64,58% ($85,81 \pm 0,63 \times 10^9$ /л). Поражение почек сопровождалось повышением креатинина крови в 70,83% случаев ($170,69 \pm 1,31$ мкмоль/л) и мочевины – в 56,25% ($13,78 \pm 1,22$ ммоль/л). Установлены изменения в общем анализе мочи: протеинурия наблюдалась в 91,66% случаев ($1,71 \pm 0,31$ г/л), лейкоцитурия – 52,08% ($10 \pm 0,19$ в п/зр), эритроцитурия – 37,5% ($9,38 \pm 0,45$ в п/зр). По данным инструментальных методов исследования (УЗИ почек) утолщение паренхимы почек, увеличение размеров почек наблюдалось у 83,3% пациентов.

Забор крови у пациентов для проведения серологического исследования проводился в 1-е и 10-е сутки госпитализации. Уровень повышения IgM к хантавирусам составлял $8,88 \pm 0,25$ и $9,76 \pm 0,26$ соответственно.

Стадия полиурии наблюдалась в 75% случаев. Длительность полиурического периода составила $6,08 \pm 0,6$ дня. Максимальный суточный объем диуреза составил 9200 мл. Концентрационная функция почек оценивалась с помощью анализа мочи по Зимницкому, в 100% случаев наблюдалась гипостенурия. Средняя плотность составила $1,006 \pm 0,00054$. В полиурическом периоде пациенты предъявляли жалобы на слабость (91,7%), тошноту (16,7%). В конце полиурического периода в большинстве случаев лабораторные показатели нормализовались: число лейкоцитов в пределах референсных значений наблюдалось у 68,75% пациентов, тромбоцитов – у 97,92%. В 93,75% и 100% случаев нормализовались значения креатинина и мочевины соответственно. У 79,1% пациентов не было отклонений от референсных значений в общем анализе мочи.

Пациенты выписаны на $17,56 \pm 0,08$ дня болезни. Длительность госпитализации составила $9,92 \pm 0,08$ дня. 25% пациентов не предъявляли никаких жалоб к моменту выписки. У них также отмечалось полное клинико-лабораторное выздоровление. У 75% исследуемых наблюдались остаточные явления в виде астенического синдрома (пациенты предъявляли жалобы на умеренную слабость, быструю утомляемость, плохую переносимость физических нагрузок). Повышение температуры тела до субфебрильных цифр ($37,19 \pm 0,01$ °C) в вечернее время сохранялось в 27,08% случаев. К моменту выписки в общем анализе крови установлено повышение СОЭ ($38,14 \pm 0,41$ мм/час) у 75% больных и незначительный лейкоцитоз ($10,66 \pm 0,09 \times 10^9$ /л) у 31,5%. Повышенный уровень креатинина ($123,33 \pm 0,7$ ммоль/л) в биохимическом анализе крови к моменту выписки отмечался у 6,25% пациентов. В 20,8% случаев к моменту выписки наблюдался синдром тубулярной недостаточности в виде

протеинурии ($0,14 \pm 0,04$ г/л), лейкоцитурии ($10 \pm 0,19$ п/зр), эритроцитурии (± 0 в п/зр).

Обсуждение

Опираясь на анализ клинико-эпидемиологических проявлений ГЛПС в Кировской области, проведенный в 1990–2000 гг. [4] и 2010–2014 гг. [5], мы пришли к выводу, что на протяжении последних 30 лет основные эпидемиологические характеристики ГЛПС остаются неизменными. Типичный пациент с ГЛПС – это мужчина (в разные годы лиц мужского пола было от 85,4% до 91,4%) среднего возраста (от 37,6 до 43 лет), проживающий в сельской местности (от 63,3% до 87,5%), занятый в сельскохозяйственной отрасли.

ГЛПС на территории Кировской области регистрируется круглогодично, но имеет выраженную летне-осеннюю сезонность. Наибольшее число случаев ГЛПС (в разные годы от 60,6% до 81%) приходилось на период с июня по октябрь. Это связано с жизненным циклом источника инфекции – рыжей полевки. С января по май число случаев ГЛПС на территории области снижалось, что обусловлено резким сокращением грызунов в зимнее время. По результатам наших исследований, проведенных на юге Кировского региона, пик заболеваемости отмечался в июле и декабре (по 39%). И если летний подъем легко объясняется как результат повышения численности мышевидных грызунов и увеличения контактов населения с очагами, то декабрьский пик связан с миграцией рыжей полевки в человеческое жилье, поближе к теплу и корму. Следует отметить, что на юге области средние температуры в начале зимы выше, чем в более северных районах. Это дает рыжей полевке еще несколько недель благополучной и сытой жизни [3].

При сборе эпидемиологического анамнеза пациентов выявлялись контакты с грызунами или их фекалиями. Однако за период наблюдения с 1990-го по 2023-й год изменился тип заболеваемости ГЛПС. В конце прошлого века преобладал лесной тип заболеваемости (53,1%). В течение последних 5 лет лидируют сельскохозяйственный (52,1%) и садово-огородный (41,7%) типы заболеваемости. С одной стороны, это обусловлено снижением контактов населения с дикой природой, с другой – развитием фермерских хозяйств. Произошло увеличение длительности инкубационного периода с 7 до 16 дней.

ГЛПС характеризуется последовательной сменой лихорадочного, олигоурического и полиурического периодов. С 1990-го по 2023-й г. длительность лихорадочного периода осталась неизменной и составляет около 7 дней. Однако периоды олигурии и полиурии стали более короткими, в последние годы их длительность составляет 4 и 6 дней соответственно. Сократить длительность заболевания, а значит быстрее облегчить состояние пациента, позволили современные подходы к патогенетической терапии: больше внимания уделяется купированию острой почечной недостаточности. Стали более доступны методы заместительной терапии, например, гемодиализ или экстракорпоральная коррекция гомеостаза с помощью аппарата Prisma.

Для ГЛПС характерен полиморфизм клинической симптоматики. Однако с течением времени снизились частота встречаемости и выраженность катарального и геморрагического синдромов. В 2010–2014 гг. [5] катаральный синдром развивался у 30% пациентов в виде гиперемии слизистых ротоглотки, сухого кашля, жесткого или ослабленного везикулярного дыхания при аускультации. Бронхит имел место у 20–25% больных, рентгенологически подтвержденная пневмония – у 10%.

В последнее время проявления катарального синдрома крайне скудны: у пациентов наблюдаются гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, заложенность носа. Однако указанные изменения выявляются у большинства больных. В свою очередь, это влияет на постановку предварительного диагноза – в настоящее время с ОРВИ госпитализируется 25% пациентов. В период 2010-х годов среди диагнозов направления нередко (в 10% случаях) значилась пневмония. Выявлен патоморфоз и геморрагического синдрома. Если в 2010-х годах более чем у 22% пациентов отмечалась петехиальная экзантема, то за период нашего исследования не выявлено ни одного случая сыпи. В настоящее время геморрагический синдром проявляется как склонность к повышенному образованию экхимозов, нарушение циркуляции крови в микрососудах сетчатки глаза (около 40% пациентов предъявляли жалобы на снижение зрения, мелькание мушек перед глазами).

За период наблюдения за ГЛПС в Кировской области с 1990-го по 2023-й год, возможно, произошла мутация циркулирующего штамма хантавируса. Это повлекло за собой изменение клинических проявлений заболевания: увеличение длительности инкубационного периода, снижение выраженности катарального и геморрагического синдромов.

Анализируя исследования наших коллег из соседних регионов – Республики Татарстан [6] и Нижегородской области [7], мы отметили, что выявленные нами клинико-эпидемиологические проявления ГЛПС во многом сходны с данными, полученными на других территориях европейской части России. Так, например, для ГЛПС в Республике Татарстан характерна выраженная сезонность с пиками в июне-августе и январе-феврале. 90% заболевших – мужчины в возрасте от 16 до 50 лет. Однако имеются и эпидемиологические различия. Например, на долю сельского населения среди пациентов приходится лишь 37,5%. Это может быть связано с тем, что среди сельских жителей достаточно велика иммунная прослойка населения, что обеспечивает более легкое, а иногда и стертое течение заболевания, а значит и отсутствие обращаемости. Среди типов заражения ГЛПС в Республике Татарстан лидирует лесной (40,5%). Эпидемиологическая картина в Нижегородской области сходна с полученными нами результатами, однако имеются различия в клинической характеристике заболевания: ведущими являются астеновегетативный и болевой синдромы, в то время как интоксикационный и геморрагический более стерты. На территории Республики Татарстан и Нижегородской области регистрируются легкие и среднетяжелые формы заболевания. Таким образом, вероятно, на территории Приволжского федерального округа циркулирует один тип хантавируса. Заболевание, которое вызвано этим типом, имеет относительно легкое течение и благоприятный прогноз.

Выводы

1. ГЛПС является актуальной природно-очаговой инфекцией для юга Кировской области: показатели заболеваемости в 2019–2023 гг. в 2,8–5,6 раза превышали областные и в 7–28 раз – среднероссийские показатели.

2. Типичный пациент с ГЛПС – это мужчина среднего возраста, проживающий в сельской местности с характерным эпидемиологическим анамнезом: контакт с мышинными фекалиями во время проведения сельскохозяйственных работ, уборки подсобных помещений и придомовой территории, работе с сеном.

3. При поступлении в стационар диагноз ГЛПС выставлен у половины больных. В остальных случаях пациенты госпитализированы с диагнозами ОРВИ, лихорадка неясного генеза, острый гастроэнтерит, острый пиелонефрит, тромбозитопения неясной этиологии.

4. Течение ГЛПС характеризуется последовательной сменой лихорадочного (100%), олигоурического (95%), полиурического (75%) периодов.

5. С полным клинико-лабораторным выздоровлением выписано 25% больных. В 75% случаев наблюда-

лись остаточные явления в виде астеновегетативного и мочевого синдромов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2023 году». Москва, 2024. С. 365. [Gosudarstvennyi doklad "O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya Rossiiskoi Federatsii v 2023 godu". Moscow, 2024. P. 365. (In Russ.)]

2. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Кировской области. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Кировской области в 2023 году». 2024. С. 161. [Gosudarstvennyi doklad "O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Kirovskoi oblasti v 2023 godu". 2024. P. 161. (In Russ.)]

3. Бондаренко А.Л., Утенкова Е.О. Природно-очаговые инфекции. Киров: Издательство КОГУЗ МИАЦ, 2009. С. 262. [Bondarenko A.L., Utenkova E.O. Prirodno-ochagovye infektsii. Kirov: KOGUZ MIATS; 2009. P. 262. (In Russ.)]

4. Утенкова Е.О., Бондаренко А.Л., Зыкова Н.Л. Особенности течения и исходы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в различных возрастных группах // Инфекционные болезни. 2005. Т. 3. № 1. С. 47–50. [Utenkova E.O., Bondarenko A.L., Zyкова N.L. Features of the course and outcomes of hemorrhagic fever

with renal syndrome in different age groups. *Infektsionnye bolezni*. 2005; 3 (1): 47–50. (In Russ.)]

5. Бондаренко А.Л., Аббасова С.В., Коробицын К.Г. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на современном этапе // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015. № 5. С. 7–12. [Bondarenko A.L., Abbasova S.V., Korobitsyn K.G. Hemorrhagic fever with renal syndrome at the present stage. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2015; 5: 7–12. (In Russ.)]

6. Давлетшин Ф.А., Соловова С.О., Петручук О.Е. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Татарстан и меры профилактики // Общественное здоровье и здравоохранение. 2012. № 2. [Davletshin F.A., Solovova S.O., Petrushuk O.E. Hemorrhagic fever with renal syndrome in the Republic of Tatarstan and preventive measures. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoookhranenie*. 2012; 2. (In Russ.)]

7. Сидорова Н.Н., Никитин П.Н., Казанская Г.М. и др. Эпидемиологические особенности групповой заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Починковском районе Нижегородской области // Медицинский альманах. 2009. № 2. [Sidorova N.N., Nikitin P.N., Kazanskaya G.M. et al. Epidemiological features of the group incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Pochinkovsky district of the Nizhny Novgorod region. *Meditsynskii al'manakh*. 2009; 2. (In Russ.)]

УДК 616.12-008.46:616-018.2-07

DOI 10.24412/2220-7880-2024-4-8-12

МАРКЕРЫ ФИБРОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

Корсакова Д.А., Смирнова М.П., Чижов П.А.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия (150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5), e-mail: dasha.kudrjavceva@gmail.com

Уровень маркеров фиброза растворимого ST2 (sST2) и галектина-3 при разной тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) и наличии сопутствующей патологии изучен недостаточно. Цель исследования: изучить уровень sST2 и галектина-3 у пациентов с ХСН в зависимости от тяжести сердечной недостаточности и наличия сопутствующей патологии. Обследовано 102 больных (средний возраст 74,3±9 года) с ХСН 2–4-го функционального класса (ФК) NYHA с ухудшением течения ишемической болезни сердца и/или гипертонической болезни и нарастанием симптомов ХСН. Критериями исключения были наличие воспалительных, аутоиммунных, онкологических и тяжелых заболеваний печени. У всех больных исследовали уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP), sST2, галектина-3, С-реактивного белка (СРБ). Установлено: увеличение ФК ХСН и снижение фракции выброса левого желудочка сопровождается нарастанием концентрации sST2 и NTproBNP, а увеличение стадии ХСН – возрастанием уровня галектина-3 и NTproBNP. Наличие у больных с ХСН стенокардии напряжения 2–3-го ФК, сахарного диабета II типа, ожирения не влияет на концентрацию исследованных показателей, однако коморбидность по фибрилляции предсердий (ФП) сопровождается достоверным повышением уровня NTproBNP, sST2 и СРБ. У мужчин уровень sST2 и галектина-3 достоверно выше, чем у женщин. Установлены достоверные ($p < 0,05$) положительные корреляции между концентрацией sST2 и СРБ (0,33), sST2 и NTproBNP (0,36), sST2 и ФК ХСН (0,30), sST2 и ФП (0,37), уровнем NTproBNP и ФК ХСН (0,35) и ФП (0,36), а также концентрацией СРБ и ФП (0,46).

Ключевые слова: сердечная недостаточность, растворимый ST2, галектин-3.

FIBROSIS MARKERS DEPENDING ON THE SEVERITY OF CHRONIC HEART FAILURE AND A CONCOMITANT PATHOLOGY

Korsakova D. A., Smirnova M. P., Chizhov P. A.

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia (150000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya St., 5),
e-mail: dasha.kudrjavceva@gmail.com

The level of fibrosis markers, such as soluble ST2 (sST2) and galectin-3, with varying severity of chronic heart failure (CHF) and a concomitant pathology has not been sufficiently studied. The study aims to investigate the level of sST2 and galectin-3 in patients with CHF depending on the severity of heart failure and presence of a concomitant pathology. We examined 102 patients (average age 74,3±9 years) with NYHA functional class (FC) CHF 2–4 with worsening coronary heart disease and/or hypertension and persistent CHF symptoms. Exclusion criteria included presence of inflammatory, autoimmune, cancer and severe liver diseases. The level of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NTproBNP), sST2, galectin-3, and C-reactive protein (CRP) were examined in all the patients. It has been found that an increase in the FC of CHF and a decrease in the left ventricular ejection fraction are accompanied by an increase in sST2 and NTproBNP concentration. An increase in the stage of CHF is accompanied by an increase in galectin-3 and NTproBNP level. The presence of angina pectoris of class 2–3, type 2 diabetes mellitus, and obesity in patients with CHF does not affect the concentration of the studied parameters, however, comorbidity with atrial fibrillation (AF) is accompanied by a significant increase in the level of NTproBNP, sST2 and CRP. In men, the level of sST2 and galectin-3 is significantly higher than in women. Significant ($p < 0.05$) positive correlations were established between the concentration of sST2 and CRP (0.33), sST2 and NTproBNP (0.36), sST2 and FC of CHF (0.30), sST2 and AF (0.37), the level of NTproBNP and FC of CHF (0.35) and AF (0.36), as well as the concentration of CRP and AF (0.46).

Keywords: heart failure, soluble ST2, galectin-3.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является распространенным осложнением различных сердечно-сосудистых заболеваний и у многих больных ассоциирована с такими патологиями, как гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет II типа (СД2), ожирение, фибрилляция предсердий (ФП) [1, 2, 3].

В настоящее время большое внимание уделяется разработке многомаркерных стратегий оценки тяжести ХСН. Натрийуретические пептиды, в частности, предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), являются «золотым стандартом» для раннего выявления миокардиального стресса и дисфункции миокарда. В последние годы также активно изучаются такие биомаркеры фиброза и ремоделирования миокарда, как растворимый ST2 (sST2) и галектин-3 [4, 5], которые позволяют оценить прогноз для пациентов с ХСН. Вместе с тем уровень данных маркеров фиброза у пациентов с разной степенью тяжести ХСН и с различной коморбидной патологией изучен недостаточно.

Цель исследования: оценить уровень маркеров фиброза sST2 и галектина-3 у пациентов с ХСН в зависимости от тяжести сердечной недостаточности и наличия сопутствующей патологии.

Материал и методы

Обследовано 102 пациента терапевтического стационара с ХСН, госпитализированных по поводу ухудшения течения гипертонической болезни и/или ишемической болезни сердца и нарастания проявлений ХСН. Среди обследованных – 72 женщины (Ж) и 30 мужчин (М), средний возраст 74,3±9 года. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Критериями исключения были наличие воспалительных, аутоиммунных, онкологических и тяжелых заболеваний печени. У всех больных оценивали клиническое состояние по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) [1], проводили тест 6-минутной ходьбы (Т6М)

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Абсолютное число	%
Возраст, пол		
45–64 г.	15	14,7
65–74 г.	35	34,3
75–90 г.	50	49,1
Более 90 л.	2	1,9
Мужчины	30	29,4
Женщины	72	70,6
Тяжесть ХСН		
ФК ХСН 2	23	22,5
ФК ХСН 3	51	50
ФК ХСН 4	28	27,5
Стадия ХСН IIa	59	57,8
Стадия ХСН IIб	43	42,2
Фенотип ХСН		
ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ)	68	66,7
ХСН с промежуточной ФВ (ХСНпФВ)	21	20,6
ХСН с низкой ФВ (ХСНнФВ)	13	12,7
Анамнез		
ГБ	102	100
ИБС: стабильная стенокардия 2–3-й ФК	44	43,1
ФП постоянная или пароксизмальная форма	36	35,3
СД2	60	58,8
Курение	14	13,7
Ожирение	73	71,6

для оценки функционального класса (ФК) ХСН. У всех больных проводили эхокардиографию на аппарате GE VIVID-7 (General Electric, США) с определением фракции выброса (ФВ) и других общепринятых показателей, характеризующих размеры камер сердца, систолическую и диастолическую функцию. Все больные получали лечение в соответствии с Национальными рекомендациями, включая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторы, антагонисты рецепторов к альдостерону верошпирон/эплеренон, тиазидные диуретики, петлевые диуретики, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ингибиторы рецепторов не-прилизина [1].

У всех обследованных определяли уровень NT-proBNP в пг/мл (набор ИФА-БЕСТ, Россия, референсные значения 0–125 пг/мл); СРБ в мг/мл (высокочувствительным фотометрическим методом на гематологическом анализаторе SAPPHIRE-400 (Япония), референсные значения 0–5 мг/мл); sST2 в нг/мл (набор Presage® ST2 Control Kit, референсные значения 1,75–34,3 нг/мл); галектина-3 в нг/мл (набор Ray Bio® Human Galectin-3 ELISA Kit). Референсные значения для уровня галектина-3 в используемом для определения показателя наборе отсутствуют, однако в доступной литературе представлены данные, согласно которым уровень га-

лектин-3 в сыворотке крови здоровых людей колеблется от 0 до 2,28 нг/мл, у больных ИБС без ХСН – от 3,7 до 11,7 нг/мл (медиана 8,6 нг/мл) [6].

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программы Statistica 12. Нормальность распределения оценивалась тестом Шапиро – Уилка. При нормальном распределении для сравнения двух выборок использовался t-критерий Стьюдента. Данные представлены в виде среднего (М) и стандартного отклонения (SD). При распределении, отличном от нормального, для сравнения результатов в двух группах применялись U-тест Манна – Уитни, в трех группах – Краскела – Уоллиса (H-критерий) и тест множественных межгрупповых сравнений. Данные представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей. Для оценки наличия связи между разными параметрами рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. За уровень достоверности принят $p < 0,05$.

Результаты исследования

Сопоставление исследованных показателей у больных 2-м, 3-м и 4-м ФК показало, что имеют место достоверные различия концентрации sST2 (H-критерий 9,2, $p=0,01$) и NT-proBNP (H-критерий 11,1, $p=0,0039$). Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных показателей представлены в таблице 2.

Таблица 2

Концентрация NT-proBNP, sST2, галектина-3 и СРБ у больных с ХСН в зависимости от ФК ХСН

	2ФК, N=23	3ФК N=51	4ФК, N=28	P		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	1-2	2-3	1-3
NT-proBNP, пг/мл	218,3 (93,2; 2395,0)	353 (106,7; 3439,2)	567,1 (103,7; 3240,9)	0,08	0,3	0,003
sST2, нг/мл	11,5 (5,4; 43,3)	18,0 (6,0; 116,0)	27,9 (5,1; 191,6)	0,03	1,0	0,01
Галектин-3, нг/мл	2,2 (1,2; 12,7)	4,9 (2,1; 24,0)	14,2 (2,6; 47,3)	0,9	0,4	0,4
СРБ, мг/мл	3,2 (0,0; 38,8)	11,0 (0,0; 85,3)	14,9 (2,5; 65,9)	0,6	0,1	0,4

Как видно из таблицы 2, концентрация NT-proBNP при 4-м ФК достоверно выше, чем при 2-м ФК, а уровень sST2 при 3-м и 4-м ФК ХСН достоверно больше, чем при 2-м ФК. Достоверные различия медианных уровней СРБ при разных ФК ХСН не установлены, однако доли больных с концентрацией СРБ > 5 мг/л при 4-м ФК ХСН (50%) достоверно больше, чем при 2-м ФК (10,7%, $p=0,02$). Достоверные отличия медианных уровней галектина-3 в зависимости от ФК ХСН в нашем исследовании также отсутствовали. Вместе с тем анализ долей больных с повышенным уровнем галектина-3, т.е. выше 2,28 нг/мл, показал, что в группе пациентов с ФК4 ХСН доля больных с таким уровнем галектина-3 (42,9%) достоверно выше, чем при ФК2 (19%, $p=0,005$).

Таблица 3

Концентрация NT-proBNP, sST2, галектина-3 и СРБ у больных с ХСН в зависимости от стадии ХСН

Показатель	Стадия 2А, N=59	Стадия 2Б, N=43	p
NT-proBNP, пг/мл	239,6 (93,2; 3439,2)	541,9 (104,0; 2867,3)	0,009
sST2, нг/мл	17,0 (5,1; 116,0)	17,5 (7,4; 191,6)	0,3
Галектин-3, нг/мл	3,7 (1,2; 12,7)	14,2 (5,1; 47,3)	0,004
СРБ, мг/мл	11,2 (0,4; 85,3)	14,8 (0,0; 65,9)	0,7

Результаты исследования изученных показателей в зависимости от стадии ХСН представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, у больных с ХСН IIб стадии достоверно больше, чем у пациентов с IIа стадией, уровень NT-proBNP и галектина-3.

Результаты сопоставления изученных показателей в зависимости от фенотипа ХСН представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, в группе больных, состоящей из пациентов с ХСНпФВ и ХСНнФВ, достоверно выше уровень sST2 и NTproBNP по сравнению с больными с ХСНсФВ.

Результаты исследования изученных показателей у больных с ХСН в зависимости от наличия ФП при-

Таблица 4

Концентрация NT-proBNP, sST2, галектина-3 и СРБ у больных с ХСН в зависимости от фенотипа ХСН

Показатель	ХСНсФВ, N=68	ХСНпФВ + ХСНнФВ, N=34	p
NT-proBNP, пг/мл	295,2 (200,1; 576,0)	1571,9 (334,8; 2867,3)	0,0001
sST2, нг/мл	16,1 (10,8; 27,4)	30,5 (11,5; 43,3)	0,02
Галектин-3, нг/мл	4,7 (1,2; 47,3)	5,2 (2,6; 16,5)	0,2
СРБ, мг/мл	15,0 (3,1; 21,5)	10,9 (4,1; 28,8)	0,6

Таблица 5

Концентрация NT-proBNP, sST2, галектина-3 и СРБ у больных с ХСН в зависимости от наличия ФП

Показатель	ФП N=36	Без ФП N=66	p
NT-proBNP, пг/мл	522,7 (336,7; 1569,8)	248,8 (181,3; 696,2)	0,01
sST2, нг/мл	25,0 (13,0; 51,4)	14,6 (9,4; 26,9)	0,009
Галектин-3, нг/мл	9,9 (3,6; 47,3)	4,7 (1,1; 24,0)	0,7
СРБ, мг/мл	18,5 (13,0; 34,9)	5,3 (2,9; 21,5)	0,02

ведены в таблице 5. Учитывая отсутствие достоверных отличий изученных показателей у больных с постоянной и пароксизмальной формами ФП, данные пациенты объединены в одну группу.

Как видно из таблицы 5, у больных с коморбидностью по ФП достоверно выше, чем у пациентов без ФП, уровень sST2, NT-proBNP и СРБ, в то время как достоверные отличия концентрации галектина-3 отсутствуют.

Сопоставление изученных показателей у больных с ХСН в зависимости от наличия такой коморбидной патологии, как ИБС: стенокардия напряжения 2–3-го ФК, СД2 или ожирение, не выявило достоверных отличий.

Гендерные различия концентрации NT-proBNP, sST2, галектина-3 и СРБ у больных с ХСН представлены в таблице 6.

Как видно из таблицы 6, у мужчин с ХСН достоверно выше, чем у женщин, уровень sST2 и галектина-3. При этом следует отметить, что различия по составу больных с разным ФК ХСН в группах мужчин и женщин в нашем исследовании отсутствуют.

В результате исследования установлены достоверные ($p < 0,05$) положительные корреляции между концентрацией sST2 и СРБ (0,33), sST2 и NT-proBNP (0,36), sST2 и ФК ХСН (0,30), sST2 и ФП (0,37). Помимо этого, выявлены положительные корреляции между уровнем NT-proBNP и ФК ХСН (0,35) и ФП (0,36), а также между концентрацией СРБ и ФП (0,46).

Обсуждение

Таким образом, установлено, что при увеличении ФК ХСН, т.е. при нарастании клинических проявлений сердечной недостаточности, достоверно увеличивается уровень NT-proBNP и sST2. Сходная динамика уровня NT-proBNP и sST2 наблюдается при снижении ФВ. Возрастание концентрации NT-proBNP при увеличении ФК ХСН и снижении ФВ свидетельствует о нарастании миокардиального стресса и тяжести сердечной недостаточности [1]. Аналогичные изменения уровня NT-proBNP при возрастании ФК ХСН были установлены и другими исследователями [6, 7]. Нарастание концентрации sST2 при увеличении ФК ХСН было ранее показано Gruson D. et al. [8]. Возрастание уровня sST2 является показателем усиления фибротических процессов в сердце и увеличения ремоделирования миокарда [7, 9]. Установленная нами достоверная положительная корреляция sST2 и NT-proBNP (0,36) свидетельствует о взаимосвязанности данных показателей. Аналогичная корреляция была установлена и в исследовании Gruson D. et al. [8]. Наличие данной корреляции свидетельствует, что увеличение миокардиального стресса у больных с ХСН при нарастании клинических проявлений и снижении ФВ ассоциировано с активацией склеротических процессов. Повышение доли больных с концентрацией СРБ > 5 мг/л при 4-м ФК ХСН, по сравнению со 2-м ФК, свидетель-

Таблица 6

Гендерные различия концентрации NT-proBNP, sST2, галектина-3 и СРБ у больных с ХСН

Показатель	Мужчины N=30	Женщины N=72	p
NT-proBNP, пг/мл	541,9 (106,7; 2899,3)	330,7 (93,2; 3439)	0,2
sST2, нг/мл	25,7 (56,8; 80)	15,1 (5,3; 78,8)	0,005
Галектин-3, нг/мл	11,0 (4,5; 47,3)	3,9 (1,1; 24,0)	0,048
СРБ, мг/мл	12,9 (0,1; 85,3)	12,6 (0,4; 64,3)	0,7

ствует, что нарастание тяжести ХСН сопровождается усилением системного воспаления. В то же время наличие достоверной положительной корреляции между уровнем sST2 и СРБ позволяет предполагать, что одним из механизмов, способствующих активации фибротических процессов и ремоделированию миокарда при ХСН, может быть системное воспаление. Достоверных изменений медианных уровней галектина-3 при нарастании ФК ХСН и снижении ФВ в нашем исследовании не установлено, что согласуется с данными В. И. Подзолкова с соавт. [6]. Вместе с тем доля больных с повышенным уровнем галектина-3 у больных с ФК4 достоверно выше, чем при ФК2. Помимо этого, нами установлено, что концентрация галектина-3 при IIб стадии достоверно выше, чем при IIа стадии ХСН. Все эти данные позволяют предполагать участие галектина-3 в стимулировании апоптоза кардиомиоцитов и развитии фиброза при нарастании тяжести ХСН.

У больных с ФП установлены изменения, сходные с теми, которые имеют место при нарастании ФК ХСН, – достоверное повышение уровня NT-proBNP и sST2. Помимо этого, у больных с ХСН с ФП установлено достоверное повышение концентрации СРБ. Ранее повышение уровня NT-proBNP и sST2 при ФП находили и другие исследователи [10]. Известно, что ФП имеет множественные ФП-ассоциированные механизмы, которые могут вести к возникновению дисфункции левого желудочка и ХСН, что обуславливает высокую распространенность ХСН у больных с ФП [11]. Повышение уровня NT-proBNP при ФП свидетельствует о нарастании дисфункции левого желудочка и усилении миокардиального стресса. Это подтверждает и наличие установленной положительной корреляции между наличием ФП и уровнем NT-proBNP.

Увеличение концентрации sST2 у больных с ФП свидетельствует об активации фибротических процессов у таких больных, в пользу чего говорит также установленная положительная корреляция между наличием ФП и уровнем sST2. Повышение концентрации СРБ у больных с ХСН и ФП, по сравнению с пациентами без ФП, свидетельствует об активации системного воспаления у больных с ФП. Это подтверждает и установленная положительная корреляция между наличием ФП и уровнем СРБ. Все вышесказанное позволяет предполагать, что одним из механизмов, способствующих нарастанию фибротических процессов у больных с ФП, также как и при ХСН вообще, может быть активация системного воспаления у таких больных.

Достоверных отличий уровня sST2 и галектина-3 у больных с ХСН с наличием и отсутствием стенокардии напряжения 2–3-го ФК, СД2 или ожирения в нашем исследовании не установлено. В литературе имеется ограниченное число работ, посвященных анализу концентрации sST2 и галектина-3 при наличии у больных с ХСН коморбидности по стенокардии напряжения,

СД2 и ожирению. Так, Гракова Е. В. с соавт. [12] выявили увеличение концентрации sST2 у больных с ХСН при наличии СД2. В исследовании Кравченко А. Я. с соавт. [13] установлены отрицательные корреляционные связи между уровнем sST2 и функциональным классом стенокардии, а также индексом массы тела. В исследовании Драпкиной О. М. с соавт. [14] показано, что уровень галектина-3 у больных с метаболическим синдромом выше, чем при его отсутствии, а у больных с ХСН и метаболическим синдромом он выше, чем у пациентов только с метаболическим синдромом.

В исследовании Gruson D. et al. [8] не было получено различий уровня sST2 в зависимости от пола больных с ХСН. Однако в нашем исследовании установлено достоверное повышение уровня sST2 и галектина-3 у мужчин по сравнению с женщинами, несмотря на отсутствие различий долей больных с разными ФК ХСН в группах мужчин и женщин.

Выводы

1. Увеличение ФК ХСН и снижение ФВ сопровождается нарастанием уровня NTproBNP, однако при возрастании ФК ХСН одновременно наблюдается достовер-

Литература/References

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

2. Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН // Кардиология. 2021. № 4 (61). С. 4–14. [Polyakov D. S., Fomin I. V., Belenkov Yu. N. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of observation? Results of the study EPOKHA-CHF. *Kardiologia*. 2021; 61 (4): 4–14. (In Russ.)] DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.

3. Roger V. L. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ. Res.* 2021 May; 14; 128 (10): 1421–1434. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172. Epub 2021 May 13. PMID: 33983838.

4. Castiglione V., Aimo A., Vergaro G. et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022 Mar; 27 (2): 625–643. DOI: 10.1007/s10741-021-10105-w. Epub. 2021 Apr 14. PMID: 33852110; PMCID: PMC8898236.

5. Meijers W. C., van der Velde A. R., de Boer RA. ST2 and Galectin-3: Ready for Prime Time? *EJIFCC*. 2016 Aug 1; 27 (3): 238–52. PMID: 27683537; PMCID: PMC5009948.

6. Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Казадаева А. В. и др. Взаимосвязи активности нейрогормональных систем и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на галектин-3 // Российский кардиологический журнал. 2022. № 4 (27). С. 73–78. [Podzolkov V. I., Dragomiretskaia N. A., Kazadaeva A. V. et al. Relationships between the activity of neurohormonal systems and parameters of intracardiac hemodynamics in patients with chronic heart failure: focus on galectin-3. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2022; 27 (4): 73–78. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4957.

7. Копьева К. В., Гракова Е. В., Тепляков А. Т. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2 // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018. № 1 (7). С. 94–101. [Kopyeva K. V., Grakova E. V., Teplyakov A. T. New markers of heart failure: implications for diagnosis and prognosis of NT-proBNP and interleukin receptors – members of the ST2 family. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2018; 7 (1): 94–101. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101.

8. Gruson D., Lepoutre Th., Ahn S. A. et al. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic

ное увеличение концентрации sST2, а при нарастании стадии ХСН – возрастание уровня галектина-3.

2. Наличие у больных с ХСН стенокардии напряжения 2–3-го ФК, СД2, ожирения не влияет на концентрацию NTproBNP, sST2, галектина-3 и СРБ, в то время как коморбидность по ФП сопровождается достоверным повышением уровня NTproBNP, sST2 и СРБ.

3. У мужчин с ХСН достоверно выше концентрация sST2 и галектина-3.

4. Установлены достоверные положительные корреляции между концентрацией sST2 и СРБ, sST2 и NTproBNP, sST2 и ФК ХСН, sST2 и ФП, между уровнем NTproBNP и ФК ХСН, и ФП, а также между концентрацией СРБ и ФП.

5. Полученные данные необходимо учитывать при оценке результатов исследования маркеров фиброза sST2 и галектина-3 у больных с ХСН.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int. J. Cardiol.* 2014; 172 (1): e250–2. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.101.

9. Lupón J., Gaggin H. K., de Antonio M. et al. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score. *Int. J. Cardiol.* 2015; 184: 337–43. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.02.019.

10. Yan X., Guo Y., Li L. et al. The sST2 level is an independent influencing factor associated with atrial fibrillation in heart failure patients: a case-control study. *J Thorac Dis.* 2022 May; 14 (5): 1578–1587. DOI: 10.21037/jtd-22-470. PMID: 35693622; PMCID: PMC9186244.

11. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). // Российский кардиологический журнал. 2021. № 9 (26). С. 234–329. [ESC 2020 guidelines for the diagnosis and treatment of patients with atrial fibrillation, developed jointly with the European Association of Cardiothoracic Surgery (EACTS). *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2021; 26 (9): 234–329. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4701.

12. Гракова Е. В., Копьева К. В., Тепляков А. Т. и др. Прогностическая роль ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и нарушением углеводного обмена // Терапевтический архив. 2019. № 1. С. 32–37. [Grakova E. V., Kopyeva K. V., Teplyakov A. T. Prognostic role of ST2 in patients with chronic heart failure of ischemic origin and impaired carbohydrate metabolism. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019; 1: 32–37. (In Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000025.

13. Кравченко А. Я., Будневский А. В., Концевая А. В. и др. Уровень и связи стимулирующего фактора роста, кодируемого геном 2, с клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками больных хронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. 2022. № 5 (27). С. 78–82. [Kravchenko A. Ya., Budnevskii A. V., Kontsevaya A. V. et al. Level and relationship of stimulating growth factor encoded by gene 2 with clinical laboratory and instrumental characteristics of patients with chronic heart failure. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2022; 27 (5): 78–82. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5009.

14. Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Деева Т. А. Прогностическое значение определения уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. № 6 (16). С. 82–86. [Drapkina O. M., Shepel' R. N., Deeva T. A. Prognostic value of determining the level of galectin-3 in patients with metabolic syndrome and chronic heart failure. *Kardiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika*. 2017; 16 (6): 82–86. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-82-86.

ТВЕРДОФАЗНАЯ ДИАГНОСТИКА В МОНИТОРИНГЕ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ДИСБИОТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЛАГАЛИЩА

¹Молчанов О.Л., ²Николаева А.Е., ³Шикарная К.Е.

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8), e-mail: moleg700@mail.ru

²СПб ГБУЗ «Женская консультация № 22», Санкт-Петербург, Россия (194354, г. Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10, лит. В)

³СПб ГБУЗ «Городской перинатальный центр № 1», Санкт-Петербург, Россия (193312, г. Санкт-Петербург, пр-т Солидарности, д. 6)

Ввиду широкого распространения, частых рецидивов, хронизации и осложнений инфекционно-воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища их диагностика является актуальной составляющей работы амбулаторных подразделений акушерско-гинекологического профиля. Цель: провести оценку динамики клинических и лабораторных показателей с помощью комплексного количественного экстреморального определения биохимических параметров влагалищной жидкости: уровня pH, содержания белка, глюкозы, аскорбиновой кислоты и лейкоцитов у больных бактериальным вагинозом в условиях амбулаторного приема врача акушера-гинеколога при помощи отечественной инновационной твердофазной диагностической системы «Кольпо-тест». В исследование были включены 162 женщины репродуктивного возраста. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин; основную – 132 пациентки с клинико-лабораторно верифицированным диагнозом «бактериальный вагиноз (БВ)». Специально для реализации цели исследования была создана твердофазная тест-система количественного биохимического экспресс-анализа кислотности влагалища (pH), содержания белка, глюкозы, аскорбиновой кислоты и лейкоцитов. По результатам исследования у женщин с БВ уровень pH влагалищной жидкости (ВЖ) существенно отличался от такового у здоровых женщин. Инновационной частью исследования явилось то, что измерение pH производилось одновременно с другими показателями биохимического состава ВЖ. Уровень белка, pH при БВ был достоверно выше в сравнении с группой здоровых женщин. Концентрация глюкозы во ВЖ была достоверно ниже при БВ, чем у здоровых женщин. Показатели концентрации аскорбиновой кислоты и содержания лейкоцитов не отличались в группах. Резюмируя результаты исследования эффективности лабораторного теста т.н. «сухого» экспресс-анализа, можно констатировать, что система «Кольпо-тест» является быстрым и информативным лабораторным методом мониторинга состояния микроэко-системы влагалища.

Ключевые слова: диагностика, бактериальный вагиноз, влагалищная жидкость, аскорбиновая кислота.

MONITORING OF INFECTIOUS AND INFLAMMATORY DISEASES OF THE VAGINA USING SOLID-PHASE DIAGNOSIS

¹Molchanov O. L., ²Nikolayeva A. E., ³Shikarnaya K. E.

¹Pavlov University, St. Petersburg, Russia (197022, St. Petersburg, Lev Tolstoy St., 6-8), e-mail: moleg700@mail.ru

²St. Petersburg Women's consultation No. 22, St. Petersburg, Russia (194354, St. Petersburg, Sikeiros St., 10, lit. V)

³St. Petersburg City Perinatal Center No. 1, St. Petersburg, Russia (193312, St. Petersburg, Solidarity Ave., 6)

Due to the widespread, frequent recurrence, chronization and complications of infectious, inflammatory and dysbiotic diseases of the vagina, their diagnosis is an urgent component of the work of outpatient departments of the obstetric and gynecological profile. The main goal is to assess biochemical changes in the clinical and laboratory parameters of the vaginal fluid, such as: pH, protein, glucose, ascorbic acid levels and leukocyte count in patients with bacterial vaginosis in an obstetrics and gynecology outpatient clinic using "Kolpo-test", an innovative solid-phase diagnostic system. The study included 162 women of reproductive age. The control group consisted of 30 healthy women; the main group consisted of 132 patients with the diagnosed bacterial vaginosis. To carry out the research, a solid-phase test system for quantitative measurement of vaginal acidity (pH), protein, glucose, ascorbic acid and leukocytes was created. The results obtained have shown that the VF pH level in women with BV is significantly different from that in healthy women. The innovation of the study involves simultaneous measurement of pH and other biochemical indicators of the VF composition. The protein and pH level in women with BV was significantly higher in comparison with that of healthy women, while concentration of glucose in BV cases was significantly lower. Ascorbic acid concentration and leukocyte count did not differ in the 2 groups. To conclude, the Kolpo-test system is a fast and informative laboratory method to assess the vaginal microecosystem.

Keywords: diagnosis, bacterial vaginosis, vaginal fluid, ascorbic acid.

Введение

Традиционно лабораторная часть диагностического процесса инфекционно-воспалительных и дисбиотических процессов базируется на результатах микроскопии влагалищного мазка, бактериологической и молекулярно-генетической диагностики, которые учитывают только микробиологическую составляющую патологического процесса. Однако не менее важной составляющей клинического анализа является экстреморальное, непосредственно на рабочем месте, определение некоторых компонентов влагалищной жидкости (ВЖ), маркеров локального воспаления, пищевых субстратов, необходимых для реализации пластических и энергетических потребностей микроорганизмов. Решение подобной задачи возможно с помощью использования твердофазных комплексных тест-систем.

Встречаемость инфекционно-воспалительных процессов в структуре гинекологической патологии занимает лидирующие позиции и составляет от 30 до 70% среди гинекологических пациентов [1–3]. Частота диагностирования бактериального вагиноза (БВ) тоже достаточно высока. Данная нозологическая форма составляет от 16 до 65% всей инфекционно-воспалительной и дисбиотической заболеваемости влагалища [4–7]. Установлено, что наиболее значимым диагностическим признаком является повышение значений pH влагалищной жидкости на фоне снижения содержания молочной кислоты. При этом наблюдается существенное изменение биохимического состава влагалищной жидкости. Во многом снижение кислотности ВЖ зависит от степени выраженности нарушения регуляторной функции метаболически активных слоев эпителия влагалища [8–10].

Лабораторная верификация вышеуказанных состояний связана с определенным сроком ожидания результатов, что не позволяет врачу назначить лечение уже на первом визите. В настоящее время для диагностики воспалительных процессов и БВ перспективным является использование экстреморальных тестов с цветовой индикацией и количественным учетом результатов исследования. Применение удобно как для врача, так и для самих пациенток, поскольку данные тесты могут применяться с целью самоконтроля. Тем не менее для большинства клиницистов остается невыясненной теоретическая база оценки результатов исследования с практической реализацией.

Цель исследования: провести оценку динамики клинических и лабораторных показателей с помощью комплексного количественного экстреморального определения биохимических параметров влагалищной жидкости: уровня pH, содержания белка, глюкозы, аскорбиновой кислоты и лейкоцитов у больных бактериальным вагинозом в условиях амбулаторного приема врача акушера-гинеколога при помощи отечественной инновационной твердофазной диагностической системы «Кольпо-тест».

Материал и методы

Настоящее исследование проводилось в период с 2015-го по 2022-й г. в СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 17 женская консультация № 9». В исследование включены 162 женщины репродуктивного возраста. Критерии включения: женщины в возрасте от 18 до 45 лет; отсутствие беременности на момент исследования; отсутствие хронических заболеваний (сахарный диабет, мочекаменный диатез и другие); отсутствие приема поливитаминных комплексов; согласие на участие в исследовании.

Проводили отбор биологического материала для микроскопического учета влагалищного мазка и молекулярно-генетических исследований.

Проводили определение выраженности аминового теста. Для этого на предметное стекло наносили несколько капель вагинального содержимого и смешивали его с эквивалентным количеством 10%-ного раствора гидроксида калия (КОН). При положительном результате появлялся неприятный специфический запах «гниющей рыбы». Полученные результаты оценивали полуколичественным методом по Е. Ф. Кира (1995).

В соответствии с дизайном исследования были выделены две исследуемые группы: здоровые и пациентки с установленным диагнозом бактериальный вагиноз.

Группа больных бактериальным вагинозом объединила 132 пациентки. Контрольная группа была представлена 30 здоровыми женщинами, обратившимися в медицинское учреждение с целью профилактического или репродуктологического обследования, не предъявлявшими характерных жалоб, которым в результате учета результатов микроскопии мазка и молекулярно-генетического исследования было установлено лабораторное заключение «нормоценоз». По основным параметрам (возраст, фаза менструального цикла, паритет, гинекологические заболевания и др.) исследуемые группы были репрезентативны.

Специально для реализации цели была разработана методология изучения 5 показателей ВЖ и создана твердофазная тест-система количественного биохимического экспресс-анализа кислотности влагалища, содержания белка, глюкозы, аскорбиновой кислоты и лейкоцитов. Подобная тест-система проста в использовании и может применяться как здоровыми женщинами с целью самодиагностики, так и пациентками с инфекционно-воспалительными и дисбиотическими заболеваниями влагалища.

Методика заключается в том, что во время гинекологического осмотра в зеркалах индикаторная зона тестовой полоски прикладывается на 15–20 секунд к стенке влагалища или погружается во ВЖ таким образом, чтобы все индикаторные наклейки полностью были смочены содержимым влагалища. Далее полоска извлекается через интервал в 1 минуту и производится учет результатов путем сравнения изменения цвета на полоске со значениями тестовой шкалы, нанесенной на упаковке.

Для анализа полученных в процессе выполнения работы исходных данных использовалась система STATISTICA for Windows (версия 12). Сравнение изучаемых количественных параметров (глюкоза, белок, лейкоциты, pH, аскорбиновая кислота в моче и др.) в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA, т.к. распределение всех показателей не соответствовало нормальному. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , критерия Фишера. Критерием статистической значимости получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В таблице представлены результаты исследования ВЖ в группах.

Результаты исследования pH во ВЖ в норме и при БВ. Среди всех диагностических параметров ВЖ наиболее хорошо изучена кислотность, которая в диапазоне физиологических значений в значительной степени

Таблица
Результаты исследования ВЖ у здоровых пациенток и у пациенток с диагнозом БВ

Показатель	Здоровые пациентки	Пациентки с БВ
рН	4,05±0,09	6,31±0,42
	4 [4–4,2]	6 [5,8–7,0]
Белок (г/л)	0,86±0,68	2,21±0,98
	1 [0–4]	3 [1–3]
Глюкоза (мм/л)	4,43±1,40	0,13±0,59
	4,43 [2,8–5,6]	0 [0–2,8]
Аскорбиновая кислота (мг/дл)	0,00±0,00	0,00±0,00
	0 [0–20]	0 [0–0]
Лейкоциты (Л/мкл)	3,87±6,67	1,59±4,64
	0 [0–15]	0 [0–15]

поддерживается резидентной ацидофильной микрофлорой, метаболически детерминированной на образование молочной кислоты. Функциональная активность влажной эпителии также направлена на модуляцию кислотности и осмолярности ВЖ.

В нашем исследовании у здоровых женщин локальный уровень рН 4,05±0,09, тогда как при БВ величина данного показателя достоверно значимо возрастала до 6,31±0,42 ($p<0,001$). Новым в этой части работы является то обстоятельство, что измерение рН производилось одновременно с другими показателями биохимического состава ВЖ. Очевиден тот факт, что сдвиг рН ВЖ в щелочную сторону сочетается с клинически установленным увеличением количества влажной жидкости и появлением неприятного «аминового запаха» – характерных признаков бактериального вагиноза.

Результаты исследования содержания белка во ВЖ в норме и при БВ. Белки играют важную роль в обеспечении всех составляющих метаболизма организма человека. Любые изменения функции белков приводят к нарушениям функциональной активности органов и систем и, соответственно, формированию патологических состояний. Содержание белка в ВЖ зависит от состояния слизистой оболочки, а именно наличия или отсутствия местной воспалительной реакции, интенсивности синтетических и цитолитических процессов в эпителии, количества микроорганизмов.

Концентрация общего белка во ВЖ здоровых женщин составила 0,86±0,68 г/л, при БВ этот показатель был достоверно выше и составил 2,21±0,98 г/л ($p<0,001$). Подобные изменения содержания белка могут быть обусловлены гиперколонизированным микробным сообществом, а именно белками лизированных микробных клеток и эксфолированными клетками поверхностного эпителия. Воспалительный генез повышенного содержания белка маловероятен по причине отсутствия клинических и лабораторных (лейкорея) признаков соответствующей реакции.

Результаты исследования содержания глюкозы во ВЖ в норме и при БВ.

Глюкоза – важная углеводная молекула, которая является мономерной единицей гликогена – полисахаридного полимера животного происхождения. Как составляющая метаболизма, она является субстратом метаболических циклов, в том числе и микрофлоры.

В результате исследования было установлено, что концентрация глюкозы во ВЖ была достоверно ниже при БВ, чем у здоровых женщин, и составила соот-

ветственно 0,13±0,59 мм/л и 4,43±1,40 мм/л ($p<0,001$). Снижение содержания глюкозы при БВ может косвенно свидетельствовать либо о существенном повышении использования данного метаболита в качестве питательного субстрата гиперколонизированной, ассоциированной с БВ микрофлорой на фоне снижения локальных резервов гликогена во влажной эпителии.

Результаты исследования содержания аскорбиновой кислоты во ВЖ в норме и при БВ.

В состав твердофазной тест-системы входит диагностическая компонента, позволяющая определять концентрацию аскорбиновой кислоты. Аскорбиновая кислота (АК), являясь витамином, лимитирующим протекание важнейших биохимических реакций, чрезвычайно важна для полноценного функционирования живого организма. До настоящего времени в микробиоме человека не обнаружен микроорганизм, способный продуцировать аскорбиновую кислоту. Потребности среднестатистического человека в сутки составляют 70 мг витамина. Известно, что избыточные количества аскорбиновой кислоты выделяются с мочой в неизменном виде. Наличия АК во ВЖ ни в контрольной группе женщин, ни в группе с БВ не выявлено.

Заслуживает отдельного внимания то, что при формировании контрольной группы у 4 здоровых женщин было выявлено присутствие аскорбиновой кислоты во ВЖ в верифицируемых концентрациях. При детальном выяснении было установлено, что данные пациентки в целях профилактики острых респираторных заболеваний использовали большие дозы аскорбиновой кислоты количественно, от 300 до 1000 мг в сутки. Этот факт свидетельствует о том, что прием продуктов с высоким содержанием АК или фармакологических витаминно-минеральных комплексов, содержащих витамин С, определяет повышение концентрации этого вещества не только в моче, но и во ВЖ. Очевидно, что это связано с активной экскреторной функцией метаболически активных слоев эпителия влажной. В результате проведенного дополнительного исследования было установлено, что минимальная доза, позволяющая в определенной степени модулировать кислотность влажной жидкости благодаря поступлению в локус при системном пероральном приеме, соответствует 300 мг. Увеличение дозы, по нашему мнению, не оправдано, поскольку длительный прием аскорбиновой кислоты, существенно превышающий физиологическую норму, может приводить к формированию мочекаменного диатеза и образованию микролитов в почках.

Результаты исследования содержания лейкоцитов во ВЖ в норме и при БВ.

Традиционно определение количества лейкоцитов в биологических жидкостях, таких как кровь, моча, ликвор и др., выполняется либо путем визуального учета присутствия форменных элементов в мазках или в счетных камерах под микроскопом, либо в специальных апертурных анализаторах.

Для решения задачи нашего исследования определение количества лейкоцитов во ВЖ осуществляли с помощью специальной твердофазной индикаторной системы. Принцип проведения анализа заключался в реакции диагностикума на эстеразу полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов. Эстераза разлагает реагент, образуемая молекула вступает в реакцию с солью диазония, образуя соединение сиреневой окраски. Интенсивность окрашивания индикаторной полоски соответствует определенному количественному содержанию нейтрофильных гранулоцитов в исследуемой пробе.

Известно, что увеличенное по сравнению с нормой количество лейкоцитов в крови или моче является признаком инфекционно-воспалительного процесса.

В результате исследования установлено, что у здоровых женщин лейкоциты во ВЖ не обнаруживались или обнаруживались следы, соответствующие значениям диапазона «0–15» контрольной шкалы. При бактериальном вагинозе лейкоциты также не определялись или определялись следы значения диапазона «0–15» контрольной шкалы. Результаты экстремальной диагностики сравнивались с результатами исследования методом световой микроскопии, где показатель присутствия лейкоцитов не превышал диапазон от 0 до 7 в поле зрения. Таким образом, установлено практически полное совпадение результатов, полученных при использовании обоих методов.

Литература/References

1. Анкирская А. С., Муравьева В. В., Карапетян Т. Э. Аэробные вагиниты в структуре оппортунистических инфекций влагалища. Дискуссионный вопрос нозологической терминологии // Акушерство и гинекология. 2013. № 1. С. 21–28. [Ankirskaia A. S., Murav'yova V. V., Karapetyan T. E. Aerobic vaginitis in the structure of opportunistic vaginal infections. A debatable issue of nosological terminology. *Obstetrics and Gynecology*. 2013; 1: 21–28. (In Russ.)]
2. Пестрикова Т. Ю., Воронова Ю. В. Оценка эффективности лечения вагинитов неспецифической этиологии // Гинекология. 2014. Т. 16. № 2. С. 13–17. [Pestrikova T. Yu., Voronova Yu. V. Evaluation of the effectiveness of treatment of vaginitis of non-specific etiology. *Gynecology*. 2014; 16 (2): 13–17. (In Russ.)]
3. Савичева А. М., Тапильская Н. И., Шипицына Е. В., Воробьева Н. Е. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры. Особенности диагностики и терапии // Акушерство и гинекология. 2017. № 5. С. 24–31. [Savicheva A. M., Tapil'skaya N. I., Shipitsyna E. V., Voroby'ova N. E. Bacterial vaginosis and aerobic vaginitis as the main imbalance of the vaginal microflora. Features of diagnosis and therapy. *Obstetrics and Gynecology*. 2017; 5: 24–31. (In Russ.)] DOI: dx.doi.org/10.18565/aig.2017.5.24-31.
4. Кира Е. Ф., Душкина Е. А., Бадикова Н. С. Биологическая роль кислотности влагалища. Механизмы стабильности и методы коррекции // Акушерство и гинекология. 2013. № 3. С. 102–106. [Kira E. F., Dushkina E. A., Badikova N. S. The biological role of vaginal acidity. Stability mechanisms and correction methods. *Obstetrics and Gynecology*. 2013; 3: 102–106. (In Russ.)]

Заключение

Резюмируя результаты исследования эффективности лабораторного теста т. н. «сухого» экспресс-анализа, можно констатировать, что система «Кольпо-тест» является быстрым и информативным лабораторным методом мониторинга состояния микроэкологической системы влагалища и позволяет проводить дифференциальную диагностику между состояниями нормы, БВ и воспалительным процессом во влагалище специфической и неспецифической этиологии непосредственно на рабочем месте.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

5. Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Котельникова А. В., Князева Т. П. Современные подходы к верификации диагностики бактериального вагиноза и тактике ведения // РМЖ. Акушерство и Гинекология. 2018. № 2 (1). С. 48–53. [Pestrikova T. Yu., Yurasova E. A., Kotelnikova A. V., Knyazeva T. P. Modern approaches to the verification of the diagnosis of bacterial vaginosis and management tactics. *RMZH. Obstetrics and Gynecology*. 2018; (2–1): 48–53. (In Russ.)]

6. Честнова Т. В., Марийко А. В., Руднева А. А. Бактериальный вагиноз (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. Т. 28. № 1. С. 14–21. [Chestnova T. V., Mariyko A. V., Rudneva A. A. Bacterial vaginosis (literature review). *Bulletin of New Medical Technologies*. 2024; 28 (1): 14–21. (In Russ.)]

7. Di Simone N. et al. Recent Insights on the Maternal Microbiota: Impact on Pregnancy Outcomes. *Front. Immunol.* 2020; 11: 528202. DOI: 10.3389/fimmu.2020.528202.

8. Хрянин А. А., Решетникова О. В. Бактериальный вагиноз. Новая парадигма // Акушерство и гинекология. 2016. № 1. С. 133–139. [Khryanin A. A., Reshetnikova O. V. Bacterial vaginosis. A new paradigm. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; 1: 133–139. (In Russ.)]

9. Donders G. G., Ravel J., Vitali B. et al. Protein Content of Cervicovaginal Fluid Is Altered During Bacterial Vaginosis. *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2018; (22–2): 147–151. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000367.

10. Srinivasan S., Morgan M. T., Fiedler T. L. et al. Metabolic signatures of bacterial vaginosis. *mBio*. 2015; 6 (2): 200–204.15. DOI: 10.1128/mBio.00204-15.

УДК 616.12-008.331.1-085+615.252.349.7

DOI 10.24412/2220-7880-2024-4-16-20

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19, ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В КОМБИНИРОВАННУЮ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНУЮ ФАРМАКОТЕРАПИЮ КОМПЛЕКСА L-АРГИНИН + ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН

¹Налётова О. С., ¹Сердюк Е. Б., ¹Налётов С. В., ^{1,2}Налётова Е. Н., ¹Алесинский М. М., ¹Шалаева И. В.

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия (283003, Донецкая Народная Республика, Донецк, пр-т Ильича, 16), e-mail: sergiy.nalyotov@gmail.com

²ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака» Минздрава России, Донецк, Россия (283003, Донецкая Народная Республика, Донецк, Ленинский пр-т, 47), e-mail: elena.nalyotova@mail.ru

В статье приведены данные о динамике показателей офисного артериального давления у больных гипертонической болезнью II стадии, перенесших COVID-19, при проведении антигипертензивной фармакотерапии, включающей комплекс L-аргинин (таблетки по 500 мг 1 раз в сутки) + дигидрохверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки). Показано, что предложенное лечение более эффективно, чем стандартная антиги-

пертензивная фармакотерапия. Это проявлялось достижением к концу второй недели лечения нормотонических значений офисного систолического и диастолического артериального давления (<140/90 мм рт. ст.) в сравнении со стандартной антигипертензивной фармакотерапией, при которой данный результат был достигнут лишь к концу четвертой недели лечения. Снижение уровней систолического (<130 мм рт. ст.) и диастолического (<80 мм рт. ст.) артериального давления было достигнуто начиная с четвертой недели лечения, только при включении в комбинированную антигипертензивную фармакотерапию комплекса L-аргинин +дигидрокверцетин.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, COVID-19, комбинированная антигипертензивная фармакотерапия, L-аргинин, дигидрокверцетин.

DYNAMIC CHANGES OF BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WHO HAD COVID-19 RECEIVING L-ARGININE + DIHYDROQUERCETIN COMPLEX

¹Nalyotova O. S., ¹Serdyuk E. B., ¹Nalyotov S. V., ^{1,2}Nalyotova E. N., ¹Alesinsky M. M., ¹Shalaeva I. V.

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

²Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, Donetsk, Russia (283003, Donetsk People's Republic, Donetsk, Leninsky Ave., 47), e-mail: elena.nalyotova@mail.ru

The article presents data on the dynamic changes of office blood pressure in patients with arterial hypertension stage II who have had COVID-19 during antihypertensive pharmacotherapy, including the L-arginine complex (500 mg tablets once a day) + dihydroquercetin (25 mg tablets 2 once a day). The proposed treatment has been shown to be more effective than standard antihypertensive pharmacotherapy. This is manifested by the achievement of normotonic values of office systolic and diastolic blood pressure by the end of the second week of treatment (<140/90 mm Hg) compared to standard antihypertensive pharmacotherapy, in which this result was achieved only by the end of the fourth week of treatment. A decrease in systolic levels <130 mm Hg. Art. and diastolic blood pressure <80 mm Hg. Art. was achieved in the fourth week of treatment only when the L-arginine + dihydroquercetin complex was included in the combined antihypertensive pharmacotherapy.

Keywords: arterial hypertension, COVID-19, combined antihypertensive pharmacotherapy, L-arginine, dihydroquercetin.

Введение

По данным эпидемиологических исследований, распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения экономически развитых стран мира составляет 30–40%. В возрастной категории старше 65 лет этот показатель достигает 50–65%. В 90–95% случаев АГ определяется как первичная (эссенциальная, идиопатическая) или гипертоническая болезнь (ГБ) [1, 2].

В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая была вызвана одноцепочечным РНК-вирусом SARS-CoV-2. Ряд исследователей указывает на то, что при тяжелых формах течения COVID-19 выявляется статистически достоверная связь между наличием микротромбов в сосудах легких, нарушениями коагуляционного баланса и поражением эндотелия сосудов [3, 4]. В то же время описание патогенеза COVID-19, а также факторов, участвующих в развитии осложнений новой коронавирусной инфекции, дисфункция эндотелия и пути ее коррекции рассматриваются в недостаточной степени.

Одним из основных маркеров дисфункции эндотелия считают снижение синтеза им оксида азота (NO). Как известно, NO синтезируется из L-аргинина в присутствии ряда ко-факторов и кислорода различными изоформами NO-синтазы (NOS); в эндотелии это эндотелиальная NO-синтаза (eNOS). При COVID-19 происходит снижение экспрессии eNOS, что приводит к закономерному снижению синтеза NO. В результате снижаются связанные с NO вазодилатирующая, антикоагулянтная и противовоспалительная функции эндотелия [3]. Нарушение вазодилатирующей функции эндотелия вследствие его повреждения однозначно будет приводить

к повышению тонуса сосудов и артериального давления (АД). Это обстоятельство создает условия для снижения эффективности проводимого лечения, ненадлежащего контроля АД, что требует коррекции антигипертензивной терапии (АГТ) [5, 6].

Больные ГБ нуждаются в проведении пожизненной терапии с целью нормализации АД. Некоторые антигипертензивные лекарственные препараты (АГЛП) обладают способностью благоприятного воздействия на эндотелий сосудов, снижая последствия его повреждения. К таким АГЛП относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), некоторые β-адреноблокаторы (β-АБ), в частности небиволол [7]. В то же время ожидание восстановления функции эндотелия у больных ГБ, перенесших COVID-19, благодаря применению только лишь традиционных АГЛП, скорее всего, не оправдано [8].

Атеросклероз, причиной которого является нарушение обмена липидов (ОЛ), повреждает эндотелий сосудов, запуская, таким образом, процессы прогрессирования АГ, и является одной из причин недостаточной эффективности АГТ.

В настоящее время большое значение в вопросе восстановления функции эндотелия, особенно у больных, перенесших COVID-19, отводят фосфолипидам, в частности кверцетину и дигидрокверцетину. Установлено, что кверцетин снижает секрецию пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), что способствует снижению общего холестерина (ОХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), обращая вспять гиперхолестеринемии – одного из ведущих патогенетических факторов развития атеросклероза, приводящего к прогрессированию АГ.

Дигидрокверцетин, влияние которого на ОЛ неходится в стадии изучения, содержит в своем составе восстановленный бензопиранол, т.е. он выступает восстановителем, являясь донором электронов в реакциях свободно-радикального окисления; т.е. кверцетин (содержит в составе окисленный бензопиранол) – это окисленная форма биофлавоноида, а дигидрокверцетин – восстановленная [9].

L-аргинин, условно незаменимая аминокислота, выполняет роль предшественника для синтеза многих биологически важных молекул, но, пожалуй, важнейшей является оксид азота (NO), обеспечивающий вазодилатацию. Снижение синтеза NO или нарушение его функционирования в сосудах являются одним из важнейших патогенетических факторов АГ. Усиление продукции и высвобождения NO, вызванное L-аргинином, может способствовать улучшению эндотелиальной функции.

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

Материал и методы

Материалом для проведения исследования стали 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 Хельсинской 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 включались пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения. Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет; диагностированная ГБ II стадии; перенесенный COVID-19 в последние 6 месяцев; добровольное письменное согласие больного на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст <45 или >65 лет, ГБ I и III стадии, беременность, лактация, наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации или острых состояний, способных, по мнению исследователя, повлиять на результаты исследования; алкоголизм и наркотическая зависимость; наличие инфекционных заболеваний, си-

филиса, гепатита В или С, ВИЧ-инфекции; участие в любом другом клиническом исследовании; отказ пациента от подписания информированного согласия.

Всего в исследовании приняли участие 109 больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19, которые были случайным образом распределены в 2 группы [10]:

- 1-я группа (54 человека) – больные ГБ II стадии, перенесшие COVID-19, на протяжении всего периода наблюдения принимали комбинированную АГФТ (включающую статины);

- 2-я группа (55 человек) – больные ГБ II стадии, перенесшие COVID-19, на протяжении всего периода наблюдения принимали: комбинированную АГФТ (включающую статины) + комплекс L-аргинин (таблетки по 500 мг 1 раз в сутки в течение 12 недель по схеме 2 недели прием, 1 неделя перерыв) + дигидрокверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки в течение 12 недель по схеме 4 недели прием, 1 неделя перерыв).

В неделю 0 были установлены исходные значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД). Уровень офисного САД и ДАД измеряли косвенным аускультативным методом с помощью сфигмоманометра «Green light 300» (фирмы «Accoson», Япония) по методике Н.С. Короткова в положении больного сидя (после пятиминутного отдыха), измерение проводили трижды с интервалом 2–3 минуты, фиксировали среднее значение трех измерений. Показатели офисного САД и ДАД оценивали в недели 2, 4, 8 и 12.

Результаты, полученные в ходе исследования, обрабатывались с помощью специализированного пакета статистических программ MedicalStatistics [11]. Построение и анализ моделей регрессии проводились в пакете MedCalc v.13.3.0.0 (MedCalc SoftWare BVBA, 1993–2014).

Результаты и их обсуждение

Данные, представленные в таблицах 1 и 2, показывают, что включение комплекса L-аргинин + дигидрокверцетин в комбинированную АГФТ (включающую статины) больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19 (2-я группа), обеспечивало достижение нормотонических значений САД и ДАД (<140/90 мм рт. ст.) к концу 2-й недели лечения. В 1-й группе пациентов, получавших только комбинированную АГФТ (включающую статины), сходные изменения уровня АД были достигнуты только к концу 4-й недели лечения.

Таблица 1

Динамика офисного САД (мм рт. ст.) больных ГБ II стадии при проведении различных вариантов АГФТ

Группа больных	Статистический показатель	Период лечения (недели)				
		0	2	4	8	12
1-я группа (n=54)	M	147,6	141,5	136,6*	135,3*	135,5*
	Me	149,4	143,1*	135,1*	137,1*	136,6*
	25%	151,4	139,1*	132,3*	139,1*	138,6*
	75%	149,8	144,3*	138,5*	133,2*	134,4*
	m	11,2	8,5	7,1	6,6	6,5
2-я группа (n=55)	M	148,4	134,7*	127,8*#	127,7*#	125,7*#
	Me	151,1	137,2*	126,6*#	126,9*#	124,6*#
	25%	154,1	136,9*	129,1*#	129,1*#	126,8*#
	75%	146,7	133,8*	123,7*#	124,5*#	124,1*#
	m	10,3	8,3	7,3	6,4	6,4

Примечание: M – среднее значение; Me – медиана; 25% – нижний квартиль; 75% – верхний квартиль; m – ошибка медианы; «*» – $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения; # – обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от показателей 1-й и 2-й групп.

Динамика офисного САД (мм рт. ст.) больных ГБ II стадии при проведении различных вариантов АГФТ

Группа больных	Статистический показатель	Период лечения (недели)				
		0	2	4	8	12
1-я группа (n=54)	M	97,1	92,3	87,8*	80,9*	75,3*
	Me	95,1	91,7	88,1*	81,3*	77,2*
	25%	98,3	94,7	85,8*	84,6*	79,1*
	75%	94,1	89,1	89,2*	79,1*	74,0*
	m	5,3	5,2	5,3	4,5	4,4
2-я группа (n=55)	M	96,7	87,1*	73,0*#	71,2*#	68,3*#
	Me	95,4	85,6*#	75,2*#	74,0*#	69,5*#
	25%	93,7	84,1*#	76,7*#	73,1*#	69,7*#
	75%	97,9	88,7*#	72,1*#	70,6*#	64,2*#
	m	5,2	5,1	4,5	4,2	4,1

Примечание: M – среднее значение; Me – медиана; 25% – нижний квартиль; 75% – верхний квартиль; m – ошибка медианы; «*» – $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения; # – обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от показателей 1-й и 2-й групп.

Как видно из таблиц 1 и 2, только комбинированная АГФТ + комплекс L-аргинин + дигидрохверцетин начиная с 4-й недели лечения обеспечивала снижение уровней офисного САД < 130 мм рт. ст. и офисного ДАД < 80 мм рт. ст. В настоящее время уровни САД и ДАД, превышающие эти значения ($> 130/80$ мм рт. ст.), согласно существующим международным рекомендациям являются критерием наличия АГ. Таким образом, включение комплекса L-аргинин + дигидрохверцетин в состав комбинированной АГФТ больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19, повышает эффективность лечения и обеспечивает контроль уровня АД в пределах нормотонических значений на протяжении 12 недель лечения.

Заключение

Включение комплекса L-аргинин (таблетки по 500 мг 1 раз в сутки, в течение 12 недель по схеме 2 недели прием, 1 неделя перерыв) + дигидрохверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки, в течение 12 не-

дель по схеме 4 недели прием, 1 неделя перерыв) в состав комбинированной АГФТ (включающей статины) больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19, повышало ее эффективность, что проявлялось достижением нормотонических значений офисного САД и ДАД ($< 140/90$ мм рт. ст.) к концу 2-й недели лечения. Комбинированная АГФТ обеспечивала такие показатели к концу 4-й недели лечения. Снижение уровней офисных САД (< 130 мм рт. ст.) и ДАД (< 80 мм рт. ст.) было достигнуто начиная с 4-й недели лечения только при включении в комбинированную АГФТ комплекса L-аргинин + дигидрохверцетин.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Ходжакулиев Б.Г., Оразкычев О.А., Ходжагельдыев Т., Курдова М.К. Фармакоэпидемиология применения антигипертензивных препаратов семейными врачами // Евразийский кардиологический журнал. 2020. № 3. С. 94–99. [Hodzhakuliev B.G., Orazklychev O.A., Hodzhagel'dyev T., Kurdova M.K. Pharmacoepidemiology of the use of antihypertensive drugs by family doctors. *Evraziiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020; 3: 94–99. (In Russ.)]
- Налётова О.С., Алесинский М.М., Налётов С.В., Белевцова Э.Л. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии взрослого населения города Донецка // Университетская клиника. 2021. № 4 (41). С. 16–20. [Nalyotova O.S., Alesinsky M.M., Nalyotov S.V., Belevtsova E.L. Pharmacoepidemiology of arterial hypertension in the adult population of Donetsk city. *Universitetskaya klinika*. 2021; (4–41): 16–20. (In Russ.)]
- Игнатенко Г.А., Налётов С.В., Налётова Е.Н. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью, перенесших COVID-19 // Архив клинической и экспериментальной медицины. 2022. № 2 (31). С. 127–131. [Ignatenko G.A., Nalyotov S.V., Nalyotova E.N. Endothelial dysfunction in hypertensive patients who have undergone COVID-19. *Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny*. 2022; 2 (31): 127–131. (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.)]
- Ионов М.В., Жукова О.В., Звартау Н.Э., Конради А.О. Телемедицинское наблюдение и дистанционное консультирование пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией // Терапевтический архив. 2021. Т. 93. № 1. С. 30–40. [Ionov M.V., Zhukova O.V., Zvartau N.E., Konradi A.O. Telemedicine monitoring and remote counseling of patients with uncontrolled hypertension. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021; 1 (93): 30–40. (In Russ.)]
- Лебедева О.Д., Ачилов А.А. Использование немедикаментозных методов в лечении больных артериальной гипертензией // Acta Medica Eurasica. 2021. № 3. С. 10–17. [Lebedeva O.D., Achilov A.A. The use of non-drug methods in the treatment of patients with hypertension. *Acta Medica Eurasica*. 2021; 3: 10–17. (In Russ.)]
- Ачилов А.А., Баранов А.В., Ачилова Ш.А. и др. Оптимизация комплексного лечения больных с тяжелой степенью артериальной гипертензии // Клиническая геронтология. 2021. Т. 27. № 1. С. 76–82. [Achilov A.A., Baranov A.V., Achilova Sh.A. et al. Optimization of complex treatment of patients with severe hypertension. *Clinical gerontology*. 2021; 27 (1): 76–82 (In Russ.)]
- Borghesi C., Fogacci F., Agnoletti D., Cicero AFG. Hypertension and Dyslipidemia Combined Therapeutic Approaches. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022; 29 (3): 221–230.
- Налётов С.В., Налётова Е.Н., Коровка И.А. и др. Коррекция дисфункции эндотелия: кверцетин или дигидрохверцетин? (Обзор литературы) // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2022. Т. 7. № 1. С. 164–174. [Nalyotov S.V., Nalyotova E.N., Korovka I.A. et al. Correction of endothelial dysfunction: quercetin or dihydroquercetin? (Literature review). *Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii*. 2022; 1 (7): 164–174. (In Russ.)]

10. Налётов С.В., Налётова О.С., Коровка И.А. и др. Фармакоэкономический анализ антигипертензивной фармакотерапии, включающей кверцетин/дигидрокверцетин, у больных гипертонической болезнью // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2022. Т. 7. № 3. С. 190–198. [Nalyotov S. V., Nalyotova O. S., Korovka I. A. et al. Pharmacoeconomical analysis of antihypertensive pharmacotherapy, including quercetin/dihydroquercetin, in patients

with hypertension. *Vestnik неотложной и восстановительной хирургии*. 2022; 7 (3): 190–198. (In Russ.)]

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

УДК 616.348-002.4-053.3-07-089

DOI 10.24412/2220-7880-2024-4-20-23

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Разин М. П., Скобелев В. А., Сухих Н. К., Батуров М. А., Главатских М. А., Зубков В. А., Смирнов А. В., Махнева В. А.

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

Вопросы некротизирующего энтероколита (НЭК) новорожденных остаются актуальными для детской хирургии. Цель исследования: оптимизация диагностических мероприятий и улучшение результатов лечения НЭК у детей. Проведен слепой ретроспективный анализ диагностики и лечения 112 новорожденных с НЭК, лечившихся в клинике детской хирургии Кировского ГМУ. Материал анализировался по временным периодам: 1 – 1996–2001 (17 пациентов), 2 – 2002–2006 (10 пациентов), 3 – 2007–2012 (21 пациент), 4 – 2013–2017 (17 пациентов), 5 – 2018–2022 (47 пациентов). Выявлено, что НЭК имеет особенности на современном этапе: динамическое снижение гестационного возраста и массы тела при рождении; увеличение осложненных беременностей до 100%; относительное уменьшение сопутствующей инфекционной патологии. Кроме того, эволюция решения проблемы НЭК привела к увеличению койко-дня и стойкому снижению летальности пациентов несмотря на существенные цифры тяжелых осложнений (инфекционных и респираторных). Снижение в динамике гестационного возраста и массы тела при рождении больных с НЭК, рост случаев отягощенной беременности и сопутствующей патологии, с одной стороны, и улучшение организационных и лечебно-диагностических мероприятий (включая оперативную тактику), с другой стороны, привели к снижению летальности в динамике с волнообразным характером кривой. Зафиксированный подъем последнего сегмента авторы связывают с двукратным ростом заболеваемости НЭК в Кировской области за последние годы.

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит, новорожденные, оперативное лечение.

MODERN FEATURES OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN NEWBORNS

Razin M. P., Skobelev V. A., Sukhikh N. K., Baturov M. A., Glavatskikh M. A., Zubkov V. A., Smirnov A. V., Makhneva V. A.

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

The issues of necrotizing enterocolitis (NEC) remain relevant for pediatric patients. The study is aimed at improvement of diagnosis and treatment outcomes for NEC in children. A blind retrospective analysis of the diagnosis and treatment of 112 newborns with NEC treated in the pediatric surgery clinic of Kirov State Medical University has been carried out. The material was analyzed in accordance with time periods: 1 – 1996–2001 (17 patients), 2 – 2002–2006 (10 patients), 3 – 2007–2012 (21 patients), 4 – 2013–2017 (17 patients), 5 – 2018–2022 (47 patients). It has been revealed that NEC has the following features at the present stage: decreased changes in gestational age and birth weight; 100% increased incidence of pregnancy complications; relative reduction in concomitant infections. Moreover, an increase in bed days has led to a persistent decrease in patient mortality, despite a significant number of severe complications (infectious and respiratory ones). To conclude, improvement in disease diagnosis and treatment (including surgical strategy) has led to a decrease in mortality in dynamics. The authors have noticed a twofold increase in the NEC incidence in Kirov region in recent years.

Keywords: necrotizing enterocolitis, newborns, surgery.

Введение

Проблема некротизирующего энтероколита (НЭК) у новорожденных детей не сходит со страниц специальной печати. Такая ситуация обусловлена трудностями ранней диагностики НЭК, неоднозначностью предложенных схем этиологии и патогенеза этого заболевания,

его частыми тяжелыми осложнениями и, как следствие, пока еще высокими показателями летальности, ассоциированными с продолжающимся увеличением новорожденных с некротизирующим энтероколитом [1, 2]. Наш обобщенный практический опыт включил в себя 27 лет диагностики и лечения НЭК.

Цель: оптимизация диагностических мероприятий и улучшение результатов лечения НЭК у новорожденных детей.

Материал и методы

Проведен слепой ретроспективный анализ диагностики и лечения 112 новорожденных с НЭК, лечившихся в клинике детской хирургии ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России на базе КОГБУЗ ОДКБ в период с 1996-го по 2022-й год. У всех детей выполнялись анамнестические, общеклинические, биохимические, лучевые, инструментальные методы диагностики. Все больные получали показанное комплексное (включая оперативное) лечение. Анализировались такие показатели, как срок гестации, масса при рождении, течение беременности, сопутствующая патология, виды проведенного лечения, общий и реанимационный койко-день, осложнения и летальность. Материал анализировался по различным временным периодам: 1 – 1996–2001 (17 пациентов), 2 – 2002–2006 (10 пациентов), 3 – 2007–2012 (21 пациент), 4 – 2013–2017 (17 пациентов), 5 – 2018–2022 (47 пациентов). Статистические расчеты выполнены на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatInc., USA). Полученные параметры обрабатывались с использованием метода вариационной статистики, вычисляли величину простой средней арифметической (M) и ее стандартной ошибки (m). Уровень статистической значимости был зафиксирован при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В среднем пострадавшие дети родились на сроке гестации от 20 до 41 недели ($M=28$), массой от 530 до 4300 граммов ($M=1798$). Период беременности был отягощен у 95% женщин (большинство – инфекционными заболеваниями). Большинство больных имели тяжелые сопутствующие заболевания и осложнения: низкая, очень низкая, экстремально низкая масса (74,5), внутриутробный сепсис (53,8%), РДС и легочная гипертензия (по 25,5%), негенерализованные инфекционные заболевания (18,5%). Врожденные пороки развития диагностированы у 28,1% новорожденных. Эти средние данные без учета хронологических периодов в целом соответствуют данным других исследователей [3–6]. Если же учитывать динамику изменения особенностей НЭК во времени, то выявляются следующие закономерности.

В первом временном отрезке гестационный возраст больных варьировал в пределах 30–41 нед. ($M=33$); к четвертому хронологическому периоду он снизился до 23–36 нед. ($M=31$); фиксация изменения состоялась в пятом периоде (24–38 нед., $M=32$).

Масса больных при рождении колебалась от 1245 до 4300 г на первом сроке исследования ($M=2475$); к четвертому отрезку времени она существенно снизилась (550–2370 г, $M=1800$); на последнем сроке произошло еще большее усугубление тренда (530–3530 г, $M=1698$).

У подавляющего большинства матерей пробандов беременность была отягощена (и в первую очередь инфекционными факторами): от 91% в первом периоде до 100% беременностей в последнем.

В динамике характерно некоторое изменение спектра сопутствующей патологии. Если начало исследования характеризовалось родовой травмой у половины больных (54,5%), внутриутробным сепсисом у 70% и отсутствием больных с очень низкой и экстремально

низкой массой тела, то в последующем были выявлены изменения: снижение сопутствующих инфекций (внутриутробный сепсис до 23,5%, негенерализованные инфекционные поражения – до 17,6%) с ростом до 19,1% врожденных пороков развития. Кроме того, в последнем хронологическом периоде констатировано появление большой группы пострадавших с гипотрофией, задержкой внутриутробного развития, низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела (74,5%). Реже отмечены ишемические поражения ЦНС, расстройства коагуляции и обмена, пороки развития кишечника, почек, костей, яичников, ретинопатия. Совсем редко наблюдались идиопатический тромбоз левой ветви воротной вены и тотальная форма болезни Гиршпрунга.

Первый временной промежуток характеризовался сопоставимыми по числу группами оперативных пособий: ушивания перфораций, колостомии и резекции с приводящей энтеростомией, а также малым койко-днем (5,5) и колоссальной летальностью (88%). Во втором периоде расширился спектр операций (чаще резекция с энтеростомией или двойной стомой и колостомии, реже – лапароцентез и аппендэктомия). Летальность была снижена до 30%. В третьем отрезке времени чаще выполнялись энтеро(коло)стомии, лапароцентез, наложные кишечных анастомозов, реже – лапаростомия. Вырос койко-день (среди умерших – до 16,8, среди выживших – до 19,2), несколько увеличилась летальность (42,8%). В четвертом хронологическом интервале удалось снизить летальность до рекордных 23,5%, как проявление этих же закономерностей – рост койко-дня среди умерших до 64. Наиболее часто стала выполняться операция резекции кишки с энтеростомией, реже – резекции с двойной илеостомой, аппендэктомия, лапароцентез, илеотрансверзоанастомоз, лапаростомия. В последнем временном промежутке сохранились те же тенденции с той разницей, что среди оперативных пособий стала применяться лапароскопическая резекция кишки. Во всех случаях применялась массивированная антибактериальная терапия (в 42,5% назначалась эмпирически комбинация меропенем + ванкомицин). Несмотря на проводимое лечение, у 28 новорожденных (59,6%) развились осложнения (сепсис у 29,5%, дыхательная недостаточность у 30%, ранняя спаечная кишечная непроходимость (у одного больного). Летальные исходы были констатированы в 13 случаях (27,66%).

Обсуждение

Проведенное ретроспективное исследование позволяет констатировать, что НЭК новорожденных детей на современном этапе имеет свои довольно четко очерченные особенности. К ним можно отнести динамическое снижение гестационного возраста и массы тела при рождении больных; увеличение до абсолютного (100%) удельного веса осложненных беременностей у матерей детей с НЭК; относительное снижение в дина-

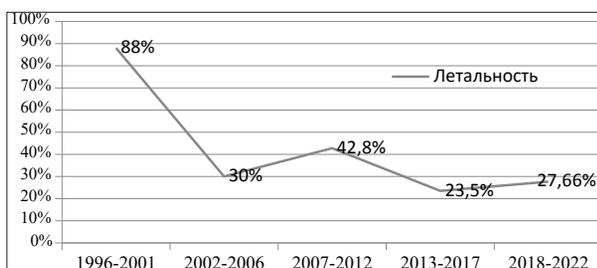


Рис. Показатели летальности у больных с НЭК по годам

мике сопутствующей инфекционной патологии. Кроме того, эволюция решения проблемы НЭК привела к увеличению койко-дня и стойкому снижению летальности детей с этой патологией, несмотря на существенные цифры тяжелых осложнений (инфекционных и респираторных) [7–9]. Динамика летальности по хронологическим периодам почти во всех случаях легко объяснима (рис.).

В первом периоде значимо снизить летальность удалось благодаря приходу в клиническую практику новых эффективных лекарственных средств (в первую очередь антибактериальных), появлению нового дыхательного и наркозного оборудования в операционных и палатах реанимации. Рост летальности во втором периоде связан с переходом отечественного здравоохранения (2012 г.) на новые критерии живорожденности и появлением в клинике глубоко незрелых пациентов с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Дальнейшее снижение летальности связано с измене-

нием оперативных подходов и внедрением в практику интегральных показателей к наложению превентивных кишечных стом по М. А. Аксельрову. Вызывали вопросы причины последнего незначительного подъема летальности. Но и на них, нам думается, ответы найти удалось. В своей работе мы руководствовались тем, что, согласно маршрутизации беременных женщин в Кировской области, более 88% преждевременных родов проходит в КОГБУЗ КОКПЦ (ПЦ), а согласно маршрутизации новорожденных, все недоношенные дети, родившиеся в районах области, переводятся в ПЦ. Таким образом, в перинатальном центре максимально концентрируются дети высокой группы риска по реализации некротизирующего энтероколита. Собственные данные, полученные при исследовании количества больных с НЭК, пролеченных в ПЦ, сопоставлены с данными рождаемости в Кировской области за указанные годы (табл.).

Таблица

Рождаемость и заболеваемость НЭК в Кировской области за 2013–2022 гг.

Год	Родилось в Кировской области, п	Рождаемость в Кировской области	Случаев НЭК в ПЦ, п	Условная заболеваемость на 1000 новорожденных
2013	17 037	13,0	9	0,53**
2014	16 762	12,8	31	1,85**
2015	16 544	12,7	45	2,72*
2016	16 299	12,2	52	3,19*
2017	13 736	10,7	60	4,37*
М±m за предыдущие 5 лет	16 075,6±624	12,28±1,43	39,4±3,2	2,53±0,27
2018	12 613	9,9	68	5,39*
2019	11 205	8,8	77	6,87**
2020	10 570	8,4	39	3,69*
2021	10 239	8,2	47	4,59*
2022	9 047	7,4	29	3,21*
М±m за следующие 5 лет	10 734,8±423	8,54±0,82	52±5,01	4,75±0,42

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (в сравнении с общероссийскими показателями)

То есть последний (пятый) хронологический период отличался от четвертого практически двукратным ростом (в 1,88 раза) заболеваемости НЭК у детей Кировской области, что (на наш взгляд) и стало причиной увеличения смертности при этом заболевании в последние годы.

Заключение

Таким образом, динамическое снижение гестационного возраста и массы тела при рождении новорожденных детей с НЭК, рост случаев отягощенной беременности и сопутствующей патологии, с одной стороны, и улучшение организационных и лечебно-

диагностических мероприятий (включая оперативную тактику), с другой стороны, привели к волнообразному характеру кривой летальности у больных этой категории в хронологической перспективе. Зафиксированный подъем последнего сегмента мы связываем с серьезным ростом заболеваемости НЭК в Кировской области.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. 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: Textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 328 p. (In Russ.)] DOI: 10.33029/5387-2-SH-2020-1-328.

2. 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. 2-nd ed., rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 704 p. (In Russ.)] DOI: 10.33029/9704-56972-2-DHI-2020-1-704.

3. Присуха И. Н., Белоцерковцева Л. Д., Лизин К. А., Лозиков М. О., Сахаров С. П. Хирургическая помощь новорожденным в Сургутском клиническом перинатальном центре (пример региональной модели и результаты работы за 2008–2018 гг.) // Вятский медицинский вестник. 2019. № 4 (64). С. 76–82. [Prisukha I. N., Belotserkovtseva L. D., Lizin K. A., Lozikov M. O., Sakharov S. P. Neonatal surgical practice in surgut clinical perinatal center (example of the regional model and the results of the work in 2008–2018). *Iyatskii*

meditsinskii vestnik. 2019; 4 (64): 76–82. (In Russ.) DOI: 10.24411/2220-7880-2019-10041.

4. Разин М.П., Минаев С.В., Скобелев В.А., Стрелков Н.С. Неотложная хирургия детского возраста: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 328 с. [Razin M.P., Minaev S.V., Skobelev V.A., Strelkov N.S. Neotlozhnaya khirurgiya detskogo vozrasta: Textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)]

5. Трунова Т.Ю., Разин М.П., Ершкова М.М., Егорчев Д.А., Скобелев В.А. Особенности течения некротизирующего энтероколита у новорожденных в отделениях второго этапа выхаживания // Вятский медицинский вестник. 2019. № 1 (61). С. 31–35. [Trunova T.Yu., Razin M.P., Ershkova M.M., Egorchev D.A., Skobelev V.A. Features of necrotizing enterocolitis in newborns in the departments of the second stage of nursing. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2019; 1 (61): 31–35. (In Russ.)]

6. Аксельров М.А., Чернышов А.К., Разин М.П., Емельянова В.А., Аксельров А.М. Информационные технологии и гаджеты в urgentной детской хирургии: уже реальность // Вятский медицинский вестник. 2017. № 3 (55). С. 4–6. [Aksel'rov M.A., Chernyshov A.K., Razin M.P., Emel'yanova V.A., Aksel'rov A.M. It and gadgets in emergence pediatric surgery: is reality. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2017; 3 (55): 4–6. (In Russ.)]

7. Аксельров М.А., Емельянова В.А., Разин М.П. и др. Первый опыт проведения лапароскопии недоношенным новорожденным, страдающим некротизирующим энтероколитом // Вятский медицинский вестник. 2017. № 2 (54). С. 4–6. [Aksel'rov M.A., Emel'yanova V.A., Razin M.P. et al. First experience of laparoscopic diagnostics with the unempoyed newborn tested necrotising enterherolite. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2017; 2 (54): 4–6. (In Russ.)]

8. Аксельров М.А., Разин М.П. Профилактика осложнений путем совершенствования показаний и методов формирования искусственных кишечных свищей у детей // Вятский медицинский вестник. 2017. № 4 (56). С. 4–8. [Aksel'rov M.A., Razin M.P. Prevention of complications by improving indications and methods forming artificial intestinal fistulas in children. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2017; 4 (56): 4–8. (In Russ.)]

9. Пантюхина Н.А., Скобелев В.А., Галанина А.В., Щукина А.Ю. Лечение некротического энтероколита у детей // Медицинское образование сегодня. 2018. № 3 (3). С. 5–14. [Pantuyuhina N.A., Skobelev V.A., Galanina A.V., Shchukina A.Yu. Treatment of necrotized enterocolitis in children. *Meditsinskoe obrazovanie segodnya*. 2018; 3 (3): 5–14. (In Russ.)]

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616.127-005.8

DOI 10.24412/2220-7880-2024-4-24-28

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО МИОСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Ахмадзянова А. Р., Ховаева Я. Б., Соснин Д. Ю., Соболев А. В.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия (614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26), e-mail: linka949@mail.ru

Цель: охарактеризовать прогноз пациентов, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от определяемого уровня сывороточного миостатина. Обследовано 120 пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом и без подъема сегмента ST, госпитализированных в отделение кардиологии регионального сосудистого центра. У 86 пациентов был определен уровень сывороточного миостатина на 5-е сутки развития ОКС. Для анализа выделены две группы пациентов: с низким уровнем миостатина (1-й квартиль, группа 1) и с высоким (4-й квартиль, группа 2). Статистически значимых различий между группами по половому составу и возрасту не было. На следующем этапе исследования проводились телефонные контакты и анализ медицинской документации для оценки отдаленного прогноза. Медиана наблюдения составила 37,8 [37,6; 56,0] месяца после выписки из стационара. За период наблюдения достоверных различий по количеству обращений за скорой медицинской помощью и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний не выявлено. Число повторных случаев острого инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства в группах не отличалось. За время наблюдения во 2-й группе отмечено 4 летальных исхода, из них 3 случая составила сердечно-сосудистая смертность. За период наблюдения в группе 1 летальных исходов не было. При построении таблиц сопряженности выявлена относительно сильная зависимость между определяемым уровнем миостатина и неблагоприятным исходом, степень зависимости равна 0,314 при $p = 0,044$. Медиана времени до наступления летального исхода с момента выписки из стационара во 2-й группе составила 611 [218; 987] дней. Уровни миостатина в сыворотке крови у пациентов с острым коронарным синдромом могут быть предиктором отдаленного неблагоприятного прогноза.

Ключевые слова: миостатин, острый коронарный синдром, отдаленный прогноз.

PROGNOSTIC VALUE OF SERUM MYOSTATIN IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Akhmadzyanova A. R., Khovaeva Ya. B., Sosnin D. Yu., Sobolev A. V.

Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia (614990, Perm, Petropavlovskaya St., 26), e-mail: linka949@mail.ru

The aim of the study was to characterize the prognosis of patients with acute coronary syndrome (ACS), depending on the serum myostatin level. 120 patients with acute coronary syndrome with and without ST segment elevation hospitalized to the cardiology department of the regional vascular center were examined. The serum myostatin level was determined in 86 patients on the 5th day of ACS development. Two groups of patients were identified for analysis: with low myostatin level (1st quartile, group 1) and high myostatin level (4th quartile, group 2). There were no statistically significant differences between the groups in terms of gender and age. At the next stage of the study, telephone conversation and analysis of medical records were carried out to assess the long-term prognosis. The median follow-up was 37.8 [37.6; 56.0] months after the discharge from the hospital. During the follow-up period, there were no significant differences in the number of hospitalizations for cardiovascular diseases. The number of repeated cases of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention in the groups did not differ. During the follow-up, 4 deaths were noted in group 2, of which 3 cases were caused by a cardiovascular disease. There were no deaths in group 1 during the follow-up period. A relatively strong relationship between the determined myostatin level and an unfavorable outcome has been revealed, with the degree of dependence 0.314 at $p = 0.044$. The median time to death from the moment of the discharge from the hospital in group 2 was 611 [218; 987] days. Thus, serum myostatin level in patients with acute coronary syndrome may be a predictor of a long-term adverse prognosis.

Keywords: myostatin, acute coronary syndrome, long-term prognosis.

Введение

Определение отдаленного прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) является неотъемлемой частью лечебного процесса и необходимо

для улучшения вторичной профилактики и снижения сердечно-сосудистой смертности. В литературе широко изучены такие факторы, как возраст, наличие в анамнезе ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной ги-

Таблица 1

**Критерии включения и исключения
в исследование**

Критерии включения:
1. Наличие подтвержденного диагноза острый коронарный синдром согласно клиническим рекомендациям Минздрава России и рекомендациям Европейского общества кардиологов.
2. Возраст исследуемых от 30 до 90 лет.
3. Наличие подписанного пациентом добровольного информированного согласия.
Критерии исключения:
1. Некоронарогенные заболевания сердца.
2. Злокачественные новообразования.
3. Болезни почек и печени с нарушением их функции.
4. Болезни крови.
5. Острые инфекционные и воспалительные заболевания.
6. Наличие хронической сердечной недостаточности IIБ-III стадии и III-IV функционального класса.

пертензии (АГ), сахарного диабета II типа (СД II типа) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), многососудистое поражение коронарных артерий (КА), стеноз брахиоцефальных артерий, хроническая болезнь почек 3–4-й стадий, ожирение или низкий индекс массы тела [1, 2].

Тем не менее поиск и изучение новых предикторов неблагоприятного прогноза остается актуальным и значимым. Один из них – миостатин, который подавляет рост и дифференцировку мышечных клеток. Миостатин экспрессируется в кардиомиоцитах при ИБС и ХСН, оказывая местное и системное воздействие. Системный эффект главным образом проявляется в развитии хакексии, а местный эффект может способствовать фиброзу и гипертрофии миокарда [3]. Взаимосвязь определяемого миостатина сыворотки крови с ИБС и влияние на отдаленный прогноз таких больных мало изучены. В исследовании Paula G. S. Oliveira (2022 г.) были включены 102 пациента с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). Целью данного исследования было оценить связь между уровнями миостатина в сыворотке крови, госпитальной смертностью, мышечной массой и силой после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). По данным авторов, концентрация миостатина в сыворотке положительно коррелирует с мышечной массой и силой у пациентов с ИМпST. Также было выявлено, что более высокие уровни миостатина в сыворотке связаны со снижением госпитальной смертности [4]. Точная взаимосвязь между миостатином в сыворотке крови и прогнозом у пациентов с ХСН неясна. В исследовании Pingan Chen (2019г) определялась взаимосвязь между миостатином в сыворотке крови, тяжестью и прогнозом у пациентов с ХСН. В исследование вошли двести восемьдесят восемь пациентов с ХСН и 62 здоровых человека из контрольной группы. Было выявлено, что пациенты в группе с более высоким уровнем миостатина имели более низкую выживаемость (73,95% против 93,75%; $p < 0,05$), а также большее количество повторных госпитализаций с ХСН, чем пациенты из группы с более низким уровнем миостатина [5].

Таким образом, в литературе имеются единичные и достаточно противоречивые данные по изменению концентрации сывороточного миостатина в пост-

инфарктный период и у пациентов с ХСН. Несомненно, необходимо продолжить исследование в этой области для выявления взаимосвязи между уровнем миостатина, тяжестью течения и прогнозом у пациентов с ИБС.

Цель исследования: охарактеризовать прогноз пациентов, перенесших ОКС, в зависимости от определяемого уровня сывороточного миостатина.

Материал и методы

На первом этапе нашего исследования были обследованы 120 пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом и без подъема сегмента ST (далее ОКСбпST и ОКСпST), госпитализированных в отделение кардиологии регионального сосудистого центра городской клинической больницы имени С. Н. Гринберга, которые соответствовали критериям, приведенным в таблице 1.

У всех пациентов проведены общеклиническое исследование (с проведением физикального осмотра, оценкой антропометрических данных и сбором анамнестических данных) и стандартное лабораторно-инструментальное исследование согласно клиническим рекомендациям Минздрава России и рекомендациям Европейского общества кардиологов¹.

У 86 пациентов был определен уровень сывороточного миостатина на 5-е сутки развития ОКС. Концентрацию миостатина определяли с использованием реактива ELISA Kit for Myostatin (MSTN), США, catalog No: SEB653Hu, иммуноферментным анализом.

Для анализа выделены две группы пациентов: с низким уровнем миостатина (1-й квартиль, группа 1) и с высоким (4-й квартиль, группа 2). Группу 1, где уровень сывороточного миостатина был от 0,038 до 0,084 нг/мл, составили 23 пациента, соотношение в группе мужчин/женщин было 16/7 человек. Группу 2, где уровень сывороточного миостатина был от 0,137 до 0,630 нг/мл – 21 пациент, соотношение мужчин/женщин было 14/7 человек. Средний возраст в 1-й группе исследуемых составил 68 лет [58; 72], во 2-й группе – 60 лет [51; 69]. Статистически значимых различий между группами по половому составу и возрасту не было.

У пациентов были оценены факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующая патология. Наиболее частыми факторами риска были избыточная масса тела, дислипидемия, курение, наследственная отягощенность по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Частота встречаемости основных факторов риска не отличалась в группах, за исключением курения.

По наличию сопутствующей патологии группы достоверно не различались. Среди обследованных больных с ОКС на момент обследования в анамнезе имели место АГ, сахарный диабет II типа (СД II типа), ишемическая болезнь сердца (ИБС): стабильная сте-

¹ Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015 // Российский кардиологический журнал. 2016, 3 (131): 9-63. dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-9-63; Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017 // Российский кардиологический журнал. 2018; 23 (5): 103-158. dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-103-158; Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы» // Российское кардиологическое общество при участии ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России // 2020. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» // Российское кардиологическое общество при участии ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России // 2020.

нокардия и постинфарктный кардиосклероз (ПИКС). АГ в 1-й группе была в 82,6% случаев против 95,2% во 2-й группе ($p=0,196$), СД II типа – 26,1% и 36,4% соответственно ($p=0,626$). Частота встречаемости ИБС в 1-й и 2-й группах соответственно: 60,9% и 76,2% (при $p=0,550$). Постинфарктный кардиосклероз встречался одинаково, в 1-й и 2-й группах соответственно: 21,7% против 47,6% ($p=0,182$). Исследуемые группы не различались по наличию хронической сердечной недостаточности (ХСН) в анамнезе. В 1-й группе число больных с ХСН составило 13/56,5%. Во 2-й группе – 15/71,4%, $p=0,401$. При анализе данных эхокардиографии, проведенной во время госпитализации, различий по фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) не было выявлено: в 1-й группе медиана ФВ ЛЖ составила 58% [55; 66], в группе 2 – 59% [53; 64], $p=0,876$.

Группы были сопоставимы по структуре окончательного клинического диагноза – у 11 пациентов в каждой из групп диагностирован инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия – у 12 пациентов в группе 1 и у 10 – в группе 2 ($p=0,788$).

Всем пациентам с ОКСпST проводилась экстренная КАГ с последующей реперфузией инфаркт-связанной артерии. Решение о необходимости и экстренности проведения КАГ с возможным чрескожным коронарным вмешательством пациентам с ОКСбпST принимали после проведения стратификации риска по шкале GRACE. Тяжесть поражения коронарного русла оценивалась с помощью индекса Gensini. Индекс Gensini рассчитывался по стандартной методике, включавшей 15 сегментов коронарного русла. Сужению просвета коронарных артерий (КА) до 25% соответствовал 1 балл, 25–50% – 2 балла, 50–75% – 4 балла, 75–90% – 8 баллов, 90–99% – 16 баллов, полной окклюзии – 32 балла. В зависимости от локализации стеноза и типа кровоснабжения миокарда полученное значение умножалось на соответствующий коэффициент, равный от 0,5 до 5. При наличии нескольких стенозов полученное количество баллов суммировалось [6, 7].

При оценке ангиограмм на степень атеросклеротического стенозирования коронарного русла по методу Gensini статистически достоверных различий в тяжести коронарного атеросклероза в двух группах не было выявлено. Индекс в 1-й и 2-й группах составил соответственно 34 [10; 62] и 35,5 [9,5; 65] балла, при $p=0,884$.

Пациенты получали терапию в соответствии с клиническими рекомендациями²: двойная антиагрегантная терапия, антикоагулянтная терапия (низкомолекулярные гепарины), бета-блокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов, препараты группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или антагонистов рецепторов ангиотензина II, статины. Статистически значимых различий в получаемой терапии в стационаре между двумя группами не было.

² Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015 // Российский кардиологический журнал. 2016, 3 (131): 9–63. dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-9-63; Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017 // Российский кардиологический журнал. 2018; 23 (5): 103-158. dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-103-158; Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы» // Российское кардиологическое общество при участии ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России // 2020, Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» // Российское кардиологическое общество при участии ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России // 2020.

На следующем этапе нашего проспективного исследования проводились телефонные контакты и анализ медицинской документации для выявления и оценки конечных точек, таких как:

1) госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые включали госпитализации по поводу ухудшения течения ИБС и АГ, декомпенсации ХСН,

2) частота обращений за скорой медицинской помощью (СМП) по поводу ССЗ, описанных выше,

3) частота развития повторного острого инфаркта миокарда (ОИМ) и новых случаев реваскуляризации миокарда,

4) летальный исход после выписки из стационара.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., USA) и MedCalc 11.5.0. Для определения нормальности распределения признаков применяли критерий Колмогорова–Смирнова. Для описания количественных признаков использовались медиана (Me) и квартили (Q_1 , Q_3). При оценке статистической достоверности различий (p) в независимых выборках для количественных признаков применялся U-критерий Манна–Уитни (U). Определение зависимости между изучаемыми количественными признаками проводилось с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r). Определение зависимости между качественными признаками проводилось на основе таблиц сопряженности по критерию Хи-квадрат. Оценка прогностической значимости определяемого уровня миостатина в развитии неблагоприятного исхода проводилась с помощью логистического регрессионного анализа. Для оценки логистической регрессии применялся ROC анализ с расчетом количественного показателя площади под кривой (AUC). Значимым считали $AUC > 0,5$ при $p < 0,05$. Для статистически значимых прогностических показателей был порог отсечения, оценивались его чувствительность и специфичность. Для оценки прогнозов также использовали кривые Каплана–Майера, с последующим сравнением при помощи Log-Rank Test.

Результаты и их обсуждение

Среди обследованных пациентов не было случаев госпитальной летальности. Продолжительность госпитализации по поводу ОКС была достоверно больше в группе 2 и составила 7 дней [7; 9] против группы 1, у которой она составила 6 дней [5; 7], $p = 0,001$. По данным корреляционного анализа выявлена прямая положительная взаимосвязь между уровнем миостатина с длительностью госпитализации ($r=0,454$; $p=0,001$), рис. 1.

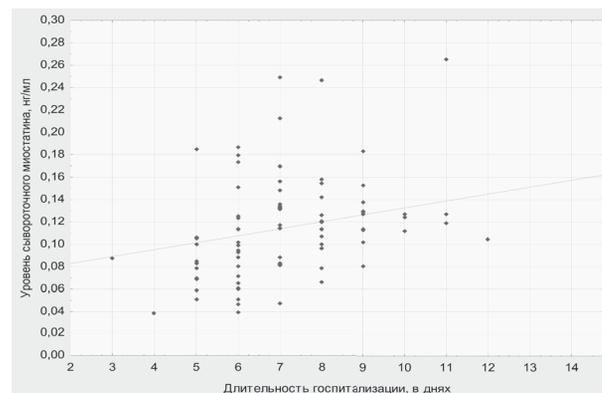


Рис. 1. Диаграмма рассеяния взаимосвязи уровня миостатина и длительности госпитализации

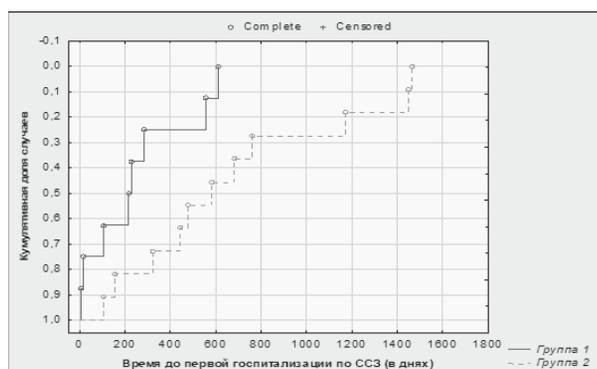


Рис. 2. Анализ времени до первой госпитализации по поводу ССЗ по группам

Медиана наблюдения составила 37,8 [37,6; 56,0] месяца после выписки из стационара.

За период наблюдения достоверных различий по количеству обращений за СМП и госпитализаций по поводу ССЗ не выявлено. Количество обращений за СМП по ССЗ в группе 1 составило 3 [1; 4] случая, в группе 2 – 4,5 [1; 9], при $p=0,580$. Число случаев госпитализаций по поводу ССЗ за период наблюдения также в группах достоверно не отличалось и составило в 1-й группе 1,5 [1; 4,5], во 2-й группе – 2 [1; 6], при $p=0,625$.

Однако время до первой госпитализации после выписки из стационара по поводу ССЗ было статистически различимо. В 1-й группе Me составила 221 [61; 420] день, а во 2-й группе – 693 [324; 1174] дня при $p=0,026$.

Кривые Каплана–Майера также демонстрируют существенное различие до наступления первой госпитализации по поводу ССЗ в группах, при $p=0,040$ (Log-Rank Test), рис. 2.

Несмотря на то, что время до первой госпитализации по поводу ССЗ во 2-й группе было больше, чем в 1-й группе, числа повторных случаев ОИМ и ЧКВ в группах не отличались. Так, частота повторных ОИМ с последующим ЧКВ в 1-й группе составила 8,7% случаев (2 пациента), во 2-й группе – 19% случаев (4 пациента) из числа наблюдавшихся, $p=0,588$.

За время наблюдения во 2-й группе отмечено 4 летальных исхода, из них 3 случая составила сердечно-сосудистая смертность. За период наблюдения в группе 1 летальных исходов не было. При построении таблиц сопряженности выявлена относительно сильная зависимость между определяемым уровнем миостатина и неблагоприятным исходом, степень зависимости равна 0,314 при $p=0,044$.

Медиана времени до наступления летального исхода с момента выписки из стационара во 2-й группе составила 611 [218; 987] дней.

Для определения прогностической ценности изучаемого нами параметра (уровень сывороточного миостатина), а также для поиска точки отсечения прогностического уровня, определения чувствительности и специфичности данного параметра был проведен ROC-анализ (рис. 3).

Литература/References

1. Эрлих А.Д. Новая шкала прогнозирования смертельных исходов через 6 месяцев после острого коронарного синдрома // Российский кардиологический журнал. 2020. 25 (2). С. 3416. [Erlikh A.D. Novel score for mortality risk prediction 6 months after acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (2): 3416. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3416.

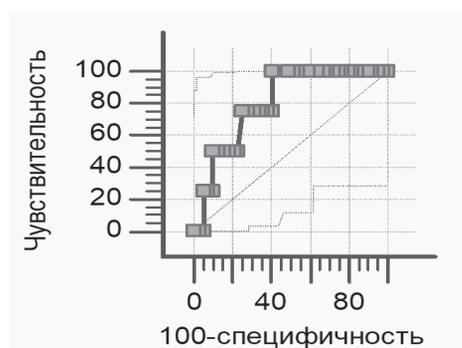


Рис. 3. ROC-кривая для оценки прогноза неблагоприятного исхода в зависимости от уровня миостатина

Площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,798 при $p=0,001$. Точка отсечения прогностически значимого уровня определяемого сывороточного миостатина равна 0,155 нг/мл, то есть при уровне миостатина сыворотки крови на 5-е сутки развития острого коронарного синдрома 0,155 нг/мл и более вероятность летального исхода в течение следующих 20 месяцев возрастает. Чувствительность данного параметра составила 75%, специфичность 74%.

Полученные нами данные согласуются с результатами экспериментального исследования S. Lim и соавт., в котором выявлены существенные различия в исходах между группами лабораторных животных с нулевым миостатином и мышей дикого типа после перенесенного ОИМ. В группе с нулевым уровнем миостатина наблюдалась более низкая смертность [8]. Однако, в результате работ Paula G. S. Oliveira и соавторов, было выявлено, что более низкие уровни сывороточного миостатина были связаны с повышением госпитальной смертности [4].

Возможно, противоречивые данные, полученные другими авторами и в результате нашей работы, связаны с различиями в выборках, генетическими различиями популяций пациентов, разным временем забора крови, а также тем, что следует учитывать и другие факторы, влияющие на экспрессию миостатина.

Выводы

1. Уровни миостатина в сыворотке крови у пациентов с острым коронарным синдромом могут быть предиктором отдаленного неблагоприятного прогноза.
2. Требуется более крупное исследование для изучения этих взаимосвязей.

Ограничение исследования

Данное исследование ограничено объемом выборки пациентов, для дальнейших исследований в этом направлении требуется большая выборка.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

2. Толмачёва А.А., Ложкина Н.Г. Годичные исходы острого инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Медико-фармацевтический журнал «ПULSE». 2021. Т. 23. № 10. С. 75–81. [Tolmachevova A. A., Lozhkina N. G. Annual outcomes of acute myocardial infarction combined with type 2 diabetes mellitus. *Medical & pharmaceutical journal "Pulse"*. 2021; 23 (10): 75–81. (In Russ.) DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-10-75-81.

3. Esposito P., Picciotto D., Battaglia Y. et al. Myostatin: Basic biology to clinical application. *Adv. Clin. Chem.* 2022. 106: 181–234. DOI: 10.1016/bs.acc.2021.09.006. Epub 2021 Nov 17. PMID: 35152972.

4. Oliveira P. G. S., Schwed J. F., Chiuso-Minicucci F. et al. Association Between Serum Myostatin Levels, Hospital Mortality, and Muscle Mass and Strength Following ST-Elevation Myocardial Infarction. *Heart, Lung and Circulation.* 2022 Mar. 31 (3): 365–371. DOI: 10.1016/j.hlc.2021.08.018. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34598890.

5. Pingan Chen, Zhen Liu, Yishan Luo et al. Predictive value of serum myostatin for the severity and clinical outcome of heart failure. *European Journal of Internal Medicine.* 2019; 64: 33–40. ISSN 0953-6205. doi.org/10.1016/j.ejim.2019.04.017.

6. Gensini G.G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* 1983. 51 (3): 606. DOI: 10.1016/s0002-9149(83)80105-2. PMID: 6823874.

7. Wang K. Y., Zheng Y. Y., Wu T. T. et al. Predictive Value of Gensini Score in the Long-Term Outcomes of Patients With Coronary Artery Disease Who Underwent PCI. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jan 24. 8: 778615. DOI: 10.3389/fcvm.2021.778615. PMID: 35141291; PMCID: PMC8818732.

8. Sarina Lim, Chris D. McMahon, Kenneth G. et al. Absence of Myostatin Improves Cardiac Function Following Myocardial Infarction. *Heart, Lung and Circulation.* 2018. Volume 27. Issue 6. Pages 693–701. ISSN 1443-9506. doi.org/10.1016/j.hlc.2017.05.138.

УДК 616.31

DOI 10.24412/2220-7880-2024-4-28-33

РАЗЛИЧИЯ В МИКРОЭЛЕМЕНТНОМ СОСТАВЕ СЛЮНЫ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В Г. СЫКТЫВКАРЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЙОНА ПРОЖИВАНИЯ

¹Горбатова М. А., ¹Антонова Г. А., ^{1,2}Гржибовский А. М.

¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия (163069, г. Архангельск, Троицкий пр-т, д. 51), e-mail: marigora@mail.ru

²ФГБОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Якутск, Россия (677000, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58)

Цель исследования: оценить географические различия в минеральном составе слюны у детей 12 лет и подростков 15–17 лет, проживающих в центральной части г. Сыктывкара и Эжвинского района. Для достижения цели данного исследования в одномоментное поперечное исследование были включено 266 детей и подростков, кто сдал пробу смешанной слюны. Из них 150 были жителями г. Сыктывкара, а 116 проживали в Эжвинском районе. В пробах слюны оценивали концентрации натрия, калия, магния, фосфора, общего и ионизированного кальция. Статистический анализ выполняли с использованием критерия Манна–Уитни для бивариантных сравнений. Независимые связи между районом проживания, полом и возрастом подростков оценивали с помощью многомерного медианного непараметрического регрессионного анализа. Корреляционные связи между содержанием изучаемых элементов в слюне оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена с поправкой Бонферрони. В результате проведенного исследования были выявлены статистически значимо более высокие концентрации натрия, калия, магния и фосфора у детей и подростков г. Сыктывкара, причины которых нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: слюна, натрий, калий, магний, фосфор, кальций, Сыктывкар.

VARIATIONS IN SALIVARY MINERALS CONCENTRATIONS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN SYKTYVKAR ACROSS DISTRICTS

¹Gorbatova M. A., ¹Antonova G. A., ^{1,2}Grjibovsky A. M.

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia (163069, Arkhangelsk, Troitsky Ave., 51), e-mail: marigora@mail.ru

²North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia (677000, Yakutsk, Belinsky St., 58)

Aim: To assess geographical differences in the mineral composition of saliva in 12-years old children 15–17-years old adolescents residing in the central part of Syktyvkar city and Ezhva district. An observational cross-sectional study included 266 children and adolescents who provided a mixed saliva sample were included in the sample population. Among them, 150 were residents of Syktyvkar city, while 116 resided in Ezhva district. The saliva samples were tested for concentrations of sodium, potassium, magnesium, phosphorus, total and ionized calcium. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney tests for bivariate comparisons. Correlations between salivary concentrations of the studied elements were presented using Spearman's correlation coefficients with correction for multiple comparisons. Independent associations between residential area, gender, and age of the adolescents were assessed using multivariate non-parametric median regression analysis. The study revealed significantly higher concentrations of sodium, potassium, magnesium, and phosphorus among the residents of Syktyvkar city. The factors that might explain the revealed associations warrant further research.

Keywords: saliva, sodium, potassium, magnesium, phosphorus, calcium, Syktyvkar.

Введение

Здоровье молодого населения является одним из основополагающих направлений в медицине. Моло-

дой организм испытывает колоссальный стресс в период роста. Дополнительное негативное воздействие факторов окружающей среды может сказаться на функциониро-

вании молодого организма. Это обусловлено наличием критических периодов развития, особенностью обменных процессов, незрелостью ряда ферментных систем, незавершенностью иммунной системы и способностью к накоплению ксенобиотиков и радионуклидов [1]. Дополнительное воздействие может оказать климатогеографическое положение, как то короткий световой день, перепады температуры, алиментарные дефициты [2] и антропогенные факторы [3]. В связи с особенностями районов Крайнего Севера изучение экзогенных факторов, их влияния на развитие заболеваний, в том числе стоматологических, механизмов адаптации организма требуют дополнительного изучения [4, 5].

Город Сыктывкар – столица Республики Коми, крупный промышленный центр с населением 220 тыс. человек в 2023 г. Основными источниками загрязнения являются деревообрабатывающая промышленность, энергетика и транспорт. Эжвинский район города Сыктывкара – основной промышленный узел, где сосредоточена основная доля производств и предприятий, в том числе крупнейшего в стране целлюлозно-бумажного завода и сопутствующих ему производств [6]. С учетом расположения Эжвинского района в непосредственной близости к жилым застройкам актуально исследование детского населения как в этой области, так и в центральной части Сыктывкара для сравнения влияния дополнительных антропогенных факторов на здоровье молодого населения.

В настоящее время многие исследователи используют слюну в качестве информативного биоматериала для диагностики нарушений гомеостаза не только полости рта, но и организма в целом [7]. Изменение в неорганическом составе слюны, уровне pH может способствовать возникновению стоматологических заболеваний и ухудшению качества жизни детей и подростков [8], однако исследований по данной тематике с достаточной статистической мощностью на Севере проводится крайне мало.

В литературе встречаются данные о метаболизме электролитов в смешанной слюне в зависимости от влияния экзогенных факторов. В частности, содержание

натрия контролируется вегетативной нервной и эндокринной системами и находится в обратной зависимости от уровня выработки кортикостероидов и катехоламинов [9]. Возможно, детский организм находится в состоянии стресса и адаптации к вредным экзогенным условиям, что и вызывает отклик в виде изменения концентрации натрия.

По другим данным, содержащиеся калий и натрий в слюне являются индикатором выброса адаптивных гормонов коры надпочечников под воздействием различных факторов окружающей среды и состояния организма. Установлена связь уровня этих микроэлементов в слюне с содержанием глюкозы и кортизола, поскольку от содержания электролитов зависит транспортировка глюкозы в клетку организма, а эффективность работы натрий-калиевого насоса находится в зависимости от адекватного поступления глюкокортикоидов. Поэтому низкое содержание данных элементов в слюне может нарушать гомеостаз организма [10].

Цель исследования: оценить различия в минеральном составе слюны у детей и подростков, проживающих в центральной части г. Сыктывкара и в Эжвинском районе.

Материал и методы

В рамках Государственного задания № 056-00121-18-00 было проведено обсервационное одномоментное поперечное исследование детей 12 лет и подростков 15–17 лет, постоянно проживающих в центральной части г. Сыктывкара и в Эжвинском районе. Для достижения цели данного исследования в выборочную совокупность были включены 266 детей и подростков, кто сдал пробу слюны. Из них 150 были жителями г. Сыктывкара, а 116 проживали в Эжвинском районе. Отбор школ производился в случайном порядке в двух исследуемых районах города Сыктывкара. В центральной части города сбор данных проводили в школах №№ 12 и 25, в то время как в Эжвинском районе приняли участие обучающиеся школ №№ 27, 28, 30 и лицея № 1. Распределение участников исследования по школам и половозрастной структуре представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение участников исследования по месту проживания, обучения, полу и возрасту

	Дети 12 лет		Подростки 15–17 лет	
	Мальчики	Девочки	Юноши	Девушки
Эжвинский район				
Лицей № 1	1	2	1	1
Школа № 27	32	17	4	19
Школа № 28	0	0	5	18
Школа № 30	1	2	8	5
Всего:	34	21	18	43
Сыктывкар, центральный район				
Школа № 12	9	15	13	15
Школа № 25	20	21	39	18
Всего:	29	36	52	33
Всего в выборке	63	57	70	76

Сбор нестимулированной слюны проводили в стоматологическом кабинете минимум через 2 часа после еды. Участники исследования были проинструктированы относительно проводимой процедуры. Питье, курение, жевательная резинка и чистка зубов перед сбором материала были исключены. Для сбора

слюны применяли стерильные стеклянные пробирки объемом 10 мл. Сбор осуществлялся участниками исследования самостоятельно, с наклоном головы вниз, прижимая пробирку к нижней губе и сталкивая в нее скопившуюся слюну. После получения достаточного количества материала он распределялся стерильными

Значения медиан, первого и третьего квартилей распределения минеральных компонентов слюны у 12-летних детей (моль/л)

	п. Эжва		г. Сыктывкар		p*
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Натрий	8,9	7,6 – 10,1	13,5	12,5 – 15,4	<0,001
Калий	19,5	16,5 – 22,5	21,2	19,5 – 24,8	0,001
Магний	0,27	0,23 – 0,31	0,28	0,21 – 0,44	0,161
Фосфор	3,70	3,07 – 4,53	4,49	3,88 – 5,46	0,001
Кальций общий	1,08	0,96 – 1,33	0,89	0,66 – 1,32	0,026
Кальций ионизированный	0,39	0,32 – 0,56	0,41	0,24 – 0,66	0,649

*Сравнение с помощью критерия Манна – Уитни

Значения медиан, первого и третьего квартилей распределения минеральных компонентов у 15-17-летних подростков (моль/л)

	п. Эжва		г. Сыктывкар		p*
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Натрий	8,8	7,4 – 11,0	14,2	12,7 – 15,7	<0,001
Калий	18,7	16,1 – 20,4	20,9	19,2 – 23,9	<0,001
Магний	0,22	0,16 – 0,27	0,27	0,20 – 0,41	0,002
Фосфор	3,61	2,80 – 4,57	4,17	3,55 – 4,79	0,001
Кальций общий	1,02	0,85 – 1,15	1,02	0,72 – 1,23	0,997
Кальций ионизированный	0,46	0,38 – 0,62	0,42	0,27 – 0,61	0,133

*Сравнение с помощью критерия Манна – Уитни

пипетками по четырем эпипендорфам и замораживался при температуре -20°C для транспортировки на сухом льду и последующего хранения в морозильных камерах при температуре -80°C . Образцы слюны после полного размораживания тщательно перемешивали на вортексе Micro-Spin FV-2400 (Biosan), затем центрифугировали при 10 000 об./мин. в течение 7 минут на мини-центрифуге MiniSpin (Eppendorf). Общий кальций, магний, фосфор в полученном супернатанте определяли на биохимическом автоматическом анализаторе RandomAccess A-15 (Biosystems, Испания). Для определения содержания общего кальция в слюне использовали набор реагентов «Calcium-arsenazo» (Biosystems, Испания). Для определения концентрации магния применяли реагент «Magnesium» (Biosystems, Испания). Содержание фосфора определяли с помощью реагентов «Phosphorus» (Biosystems, Испания). Содержание ионизированного кальция, калия и натрия определяли ионоселективным методом на анализаторе электролитов EasylyteCalciumNa/K/Ca/pH (Medica Corp., США) с использованием проточных ионоселективных электродов.

Поскольку концентрации минералов в слюне имели значимо отличающееся от нормального распределение, как минимум в одном из населенных пунктов, бивариантные сравнения концентраций минералов в слюне между Эжвинским районом и г. Сыктывкаром проводили с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Для оценки независимого влияния места проживания, пола и возраста применяли многомерный медианный регрессионный анализ, который является непараметрическим аналогом многомерной линейной регрессии. В качестве референтных групп были взяты возраст 12 лет, мужской пол и проживание в Эжвинском районе. Результаты представлены в виде скорректированных коэффициентов регрессии с 95%-ными доверительными интервалами (ДИ). Связи между содержанием отдельных минералов друг с другом оценивали с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициента Спирмена. Во избежание получения ложноположительных результатов достигнутые уровни значимости рассчитывали с помощью поправки Бонферрони [11]. Статистический анализ выполняли с использованием пакета статистических программ Stata, v. 18 (StataCorp, TX).

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (№ 08/11-18 от 28 ноября 2018 г.).

Результаты и их обсуждение

Для 12-летних детей были выявлены статистически значимые различия в содержании натрия ($p<0,001$), калия ($p=0,001$), фосфора ($p=0,001$) и общего кальция ($p=0,001$) между центральным районом г. Сыктывкара и Эжвинским районом (табл. 2). Для 15-летних подростков были выявлены статистически значимые различия в содержании натрия ($p<0,001$), калия ($p<0,001$), магния ($p=0,002$) и фосфора ($p=0,001$) между изучаемыми районами г. Сыктывкара (табл. 3).

Ожидается, что значимые корреляционные связи были получены для концентраций общего и ионизированного кальция для обеих возрастных групп, причем у подростков эта связь была более выраженной. Значимые связи были выявлены между содержанием натрия и калия, фосфора и общего кальция у 12-летних, в то время как у подростков содержание натрия было значимо связано только с содержанием калия и магния. Выраженные прямо пропорциональные связи были выявлены между концентрацией калия и фосфора в обеих

возрастных группах. В дополнение, у подростков содержание калия также было значимо связано с содержанием магния. Концентрация магния также была связана с содержанием фосфора у подростков и с содержанием общего кальция в обеих группах. Связей между концентрациями фосфора и кальция выявлено не было. Все коэффициенты корреляции Спирмена с достигнутыми уровнями значимости с учетом множественных проверок нулевых гипотез представлены в таблице 4.

В результате применения многомерной медианной регрессии для получения независимых связей между каждым минералом слюны и местом проживания, полом и возрастом были выявлены статистически значимые различия только для натрия, калия, магния и фосфора, причем содержание всех вышеперечисленных элементов в слюне школьников центрального района г. Сыктывкара было выше. Женский пол был связан только с более низким содержанием натрия. Значимых различий в содержании изучаемых элементов в зависимости от возраста выявлено не было, за исключением магния, концентрация которого среди 15-летних была на 0,06 ммоль/л ниже, чем у 12-летних.

Таблица 4

Коэффициенты корреляции Спирмена и уровни значимости с поправкой Бонферрони для оценки бивариантных связей между концентрациями изучаемых минеральных элементов слюны

	Натрий	Калий	Магний	Фосфор	Кальций общий	Кальций ионизированный
12-летние дети						
Натрий	1	-	-	-	-	-
Калий	0,27 (0,041)	1	-	-	-	-
Магний	0,15 (1,000)	0,17 (1,000)	1	-	-	-
Фосфор	0,32 (0,005)	0,68 (<0,001)	0,18 (0,838)	1	-	-
Кальций общий	0,27 (0,048)	0,10 (1,000)	0,44 (<0,001)	0,01 (1,000)	1	-
Кальций ионизированный	-0,08 (1,000)	0,08 (1,000)	0,24 (0,145)	0,05 (1,000)	0,34 (0,003)	1
15-17-летние подростки						
Натрий	1	-	-	-	-	-
Калий	0,36 (0,001)	1	-	-	-	-
Магний	0,27 (0,014)	0,39 (<0,001)	1	-	-	-
Фосфор	0,21 (0,147)	0,70 (<0,001)	0,29 (0,001)	1	-	-
Кальций общий	0,18 (0,515)	0,09 (1,000)	0,32 (0,001)	0,17 (0,697)	1	-
Кальций ионизированный	0,19 (0,352)	0,08 (1,000)	0,08 (1,000)	0,01 (1,000)	0,55 (<0,001)	1

Вероятно, различия в содержании минералов смешанной слюны в зависимости от места проживания детей и подростков связаны с неблагоприятными экзогенными факторами. В связи с непосредственной близостью к деревообрабатывающему предприятию дети и подростки Эжвинского района более подвержены токсическому воздействию техногенных веществ из воздуха.

Известно, что проживание в близости с промышленным производством может оказать влияние на возникновение общесоматических и стоматологических заболеваний. Экотоксиканты, находящиеся в воздухе,

опосредованно действуют на органы и системы организма и являются дополнительным фактором риска развития стоматологических патологий. К тому же слюна – составная часть внутренней среды организма, она находится в зависимости от эндогенных изменений и средовых внешних факторов. Воздействие экотоксикантов на твердые ткани происходит опосредованно, через изменение состава и, следовательно, свойств слюны [12]. Коэффициенты регрессии с 95%-ными ДИ представлены в таблице 5.

Таблица 5

Коэффициенты многомерной медианной регрессии с 95%-ными доверительными интервалами

	Натрий	Калий	Магний	Фосфор	Кальций общий	Кальций ионизированный
Проживание						
п. Эжва	Реф.	Реф.	Реф.	Реф.	Реф.	Реф.
г. Сыктывкар	5,05 (4,43; 5,67)	1,90 (0,69; 3,11)	0,05 (0,02; 0,08)	0,66 (0,33; 0,99)	-0,10 (-0,21; 0,01)	0,00 (-0,07; 0,07)
Пол						
Мужской	Реф.	Реф.	Реф.	Реф.	Реф.	Реф.
Женский	-0,75 (-1,35; -0,15)	-0,01 (-1,19; 1,17)	-0,03 (-0,06; 0,00)	0,11 (-0,21; 0,43)	-0,07 (-0,18; 0,04)	0,02 (-0,05; 0,09)
Возраст						
12 лет	Реф.	Реф.	Реф.	Реф.	Реф.	Реф.
15 лет	0,20 (-0,44; 0,84)	-0,22 (-1,47; 1,03)	-0,06 (-0,09; -0,03)	-0,21 (-0,55; 0,13)	0,03 (-0,08; 0,14)	0,03 (-0,04; 0,10)
16 лет	0,85 (-0,21; 1,91)	-0,38 (-2,45; 1,69)	-0,01 (-0,06; 0,04)	-0,26 (-0,83; 0,31)	-0,04 (-0,23; 0,15)	0,11 (-0,01; 0,23)
17 лет	1,15 (-1,08; 3,38)	-2,49 (-6,87; 1,90)	-0,04 (-0,15; 0,07)	-0,38 (-1,58; 0,82)	0,16 (-0,23; 0,55)	0,11 (-0,14; 0,35)

* Реф. – референтная категория

По данным исследований, различий в качестве питьевой воды между жителями двух районов не наблюдалось в связи с единой системой водоснабжения.

По данным ОАО «Сыктывкарский водоканал», содержание фторидов в воде составляет <0,15 мг/дм³ [13], что также повышает кариесвосприимчивость у детского

населения центрального района г. Сыктывкара и Эжвинского района.

Принципиальных отличий в составе почвы, отобранной в г. Сыктывкаре и Эжве, не выявлено [6].

По данным третьего национального эпидемиологического стоматологического обследования в г. Сыктывкаре, распространенность кариеса у 12-летних детей составила 82%, у подростков 15 лет – 92%; интенсивность кариеса составила 2,78 и 4,60 соответственно [14]. В России средний показатель кариеса составляет 2,5, что превышает как глобальный уровень, так и целевое значение ВОЗ (1,5) в 2008 году и различается в зависимости от региона проживания: в Архангельской области показатель составил 2,95, в ЯНАО – 3,9 [15]. В г. Казани распространенность кариеса, по данным 2019 года, составила 83,2%, интенсивность – 3,7 среди детей 7–15 лет [16].

Несмотря на то, что содержание натрия, калия, магния и фосфора у детей и подростков обоих районов находится в пределах физиологической нормы, наблюдаются локальные минимумы и максимумы в различных районах проживания, что необходимо учитывать при формировании критериев нормы и патологии, учитывая воздействие экзогенных факторов [17]. Наибольшие различия были выявлены в концентрации натрия. Так, медианное содержание натрия в центральном районе г. Сыктывкара превышало таковое в Эжвинском районе на 52% у 12-летних детей и на 61% у 15–17-летних подростков. Одинаковое направление и схожая сила ассоциации между районом проживания и концентрацией изучаемых элементов в слюне в обеих возрастных группах говорит об устойчивости выявленных связей. Возможно, дисбаланс микроэлементов связан с поступлением в организм детей Эжвинского района токсичных веществ из окружающей среды, что приводит к нарушению окислительных процессов в полости рта, усилению анаэробного окисления и является показателем снижения защитных механизмов [12].

Имеется ограниченное количество исследований по содержанию микроэлементов в слюне. Например, в исследовании в НАО (Ненецкий автономный округ) содер-

жание микроэлементов было в референтных значениях, однако была выявлена связь между содержанием натрия и количеством кариозных зубов [18]. В другом исследовании принимали участие спортсмены 12–17 лет, у которых было выявлено значимое снижение уровня кальция и калия в слюне, а уровень магния, хрома, селена и цинка был значимо выше, чем в контрольной группе [19]. В другом исследовании была установлена обратно пропорциональная связь между индексом КПУ и содержанием кальция в слюне [20]. Данные исследования демонстрируют высокую информативность исследования смешанной слюны, несмотря на неинвазивность сбора материала. Это может быть использовано в дальнейшем для диагностики различных заболеваний полости рта и состояния организма, учитывая минеральный состав слюны.

Выводы

1. Существуют значимые различия в составе слюны, а следовательно, гомеостазе полости рта в различных районах одного города с разным антропогенным воздействием.

2. Влияние содержания микроэлементов слюны на стоматологический статус детей и подростков и их сравнение в различных районах одного города с различным антропогенным воздействием должно стать следующим этапом исследования.

3. Для комплексного исследования необходимо также изучить содержание экотоксикантов в атмосферном воздухе и состав других биологических жидкостей обследуемых детей и подростков.

4. Изучение состава и свойств слюны может быть использовано в качестве разработки программ профилактики не только стоматологических, но и соматических заболеваний в г. Сыктывкаре и Республике Коми.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Воробьева Н.А., Кунавина К.А., Голубович А.В., Воробьева А.И. Стоматологическое здоровье коренного этноса острова Вайгач Арктической зоны Российской Федерации // Экология человека. 2021. Т. 28. № 4. С. 25–29. [Vorob'yova N.A., Kunavina K.A., Golubovich A.V., Vorob'yova A.I. Oral health of the indigenous people of Vaigach island, arctic Russia. *Ekologiya cheloveka*. 2021; 28 (4): 25–29. (In Russ.)] doi.org/10.33396/1728-0869-2021-4-25-29.
2. Бакаева Е.А., Еремейшвили А.В. Содержание некоторых микроэлементов в биосубстратах детей дошкольного возраста в условиях Европейского Севера России // Экология человека. 2016. Т. 23. № 4. С. 26–31. [Bakaeva E.A., Ereymeyshvili A.V. Contents of some trace elements in biosubstrates of preschool children of Northern European in Russia. *Ekologiya cheloveka*. 2016; 23 (4): 26–31. (In Russ.)] doi.org/10.33396/1728-0869-2016-4-26-31.
3. Логинова Т.П., Юшков С.А., Бойко Е.Р. Влияние техногенных факторов загрязнения на здоровье жителей европейского Севера // Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. 2021. Т. 25. № 2. С. 91–98. [Loginova T.P., Yushkov S.A., Boiko E.R. Impact of Technogenic Pollution Factors on Health of European North Residents. *Vestnik obrazovaniya i razvitiya nauki Rossijskoi akademii estestvennykh nauk*. 2021; 25 (2): 91–98. (In Russ.)] doi.org/10.26163/raen.2021.55.25.013.
4. Зырянов Б.Н. Состав и свойства слюны в механизмах развития кариеса зубов при адаптации детей школьного возраста коренного и пришлого населения на Крайнем Севере // Эндодонтия today. 2023. Т. 21. № 2. С. 103–109. [Zyryanov B.N. Composition and properties of saliva in the mechanisms of dental caries development during the adaptation of school-age children of the indigenous and immigrant population in the Far North. *Endodontics Today*. 2023;

21 (2): 103–109. (In Russ.)] doi.org/10.36377/1683-2981-2023-21-2-103-109.

5. Зайнуллин В.Г., Боднар И.С., Кондратёнок Б.М. Особенности накопления химических элементов в волосах детского населения республики Коми // Известия Коми научного центра УрО РАН. 2014. № 2 (18). С. 24–31. [Zainullin V.G., Bodnar I.S., Kondratonok B.M. Particularity of accumulation of chemical elements in hair of children's population of the Republic of Komi. *Izvestiya Komi nauchnogo tsentra URO RAN*. 2014; (2–18): 24–31 (In Russ.)]

6. Никифорова Е.А. Комплексная гигиеническая оценка состояния среды обитания и здоровья населения промышленного узла города Сыктывкара // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. 2011. № 2 (215). С. 10–12. [Nikiforova E.A. Complex hygienic estimation of a condition of an inhabitancy and health of population of industrial unit of city of Syktyvkar. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya – ZNISO*. 2011; (2–215): 10–12. (In Russ.)]

7. Бельская Л.В., Сарф Е.А., Косенок В.К., Массард Ж. Хронофизиологические особенности электролитного состава слюны человека в норме // Экология человека. 2018. № 5. С. 28–32. [Bel'skaya L.V., Sarf E.A., Kosenok V.K., Massard Zh. Chronophysiological features of the normal electrolyte composition of human saliva. *Ekologiya cheloveka*. 2018; 5: 28–32. (In Russ.)] doi.org/10.33396/1728-0869-2018-5-28-32.

8. Кудрявцева Т.В., Чеминава Н.Р. Влияние минерального состава ротовой жидкости на стоматологическое и соматическое здоровье // Пародонтология. 2016. Т. 21. № 4. С. 17–23 [Kudryavtseva T.V., Chemina N.R. The influence of the mineral status of mixed saliva for dental and physical health. *Parodontologiya*. 2016; 21 (4): 17–23. (In Russ.)]

9. Колычева И. В., Рычагова О. А., Лизарев А. В. Влияние факторов трудовой деятельности на содержание натрия в слюне у пожарных // Гигиена и санитария. 2015. Т. 94. № 4. С. 44–47. [Kolycheva I. V., Rychagova O. A., Lizarev A. V. Impact of labour activity factors on sodium level in saliva of firefighters. *Gigiena i sanitariya*. 2015; 94 (4): 44–47. (In Russ.)]
10. Сарф Е. А., Дергачева М. В., Жарких Л. А., Бельская Л. В. Мониторинг состояния окружающей среды по показателям слюны подростков на примере города Омска. Экология человека. 2021. Т. 28. № 11. С. 12–19. [Sarf E. A., Dergacheva M. V., Zharkikh L. A., Bel'skaya L. V. Environmental Monitoring Using Adolescents' Saliva in Omsk. *Ekologiya cheloveka*. 2021; 28 (11): 12–19. (In Russ.)] doi.org/10.33396/1728-0869-2021-11-12-19.
11. Наркевич А. Н., Виноградов К. А., Гржибовский А. М. Множественные сравнения в биомедицинских исследованиях: проблема и способы решения // Экология человека. 2020. Т. 27. № 10. С. 55–64. [Narkevich A. N., Vinogradov K. A., Grjibovski A. M. Multiple comparisons in biomedical research: the problem and its solutions. *Ekologiya cheloveka*. 2020; 27 (10): 55–64. (In Russ.)] doi.org/10.33396/1728-0869-2020-10-55-64.
12. Антонова А. А., Рябкова В. А., Таловская В. С. Наличие экотоксикантов – фактор риска развития стоматологических заболеваний // Стоматология детского возраста и профилактика. 2006. Т. 5. № 3–4. С. 11–14. [Antonova A. A., Ryabkova V. A., Talovskaya V. S. The presence of ecotoxicants is a risk factor for dental diseases development. *Pediatric Dentistry and Dental Prophylaxis*. 2006; 5 (3–4): 11–14. (In Russ.)]
13. Available at: svodokanal.ru/waterquality (accessed 02.02.2024).
14. Кузьмина Э. М., Янушевич О. О., Кузьмина И. Н. Стоматологическая заболеваемость населения России. М.: МГМСУ, 2019, 304 с. [Kuz'mina E. M., Yanushevich O. O., Kuz'mina I. N. Stomatologicheskaya zabolevaemost' naseleniya Rossii. Moscow: MGMSU; 2019. 304 p. (In Russ.)]
15. Горбатова М. А., Матвеева И. В., Дёгтева Г. Н., Горбатова Л. Н., Гржибовский А. М. Распространенность и интенсивность кариеса у детей 10–14 лет Ненецкого автономного округа (Арктическая зона России) в зависимости от минерального состава питьевой воды и социально-демографических факторов // Экология человека. 2019. № 12. С. 4–13. [Gorbatova M. A., Matveeva I. V., Dyogteva G. N., Gorbatova L. N., Grjibovski A. M. Dental Caries Prevalence and Experience among 10–14 Years Old Children in the Nenets Autonomous Area (Arctic Russia) in Relation to Mineral Composition of Drinking Water and Socio-Demographic Factors. *Ekologiya cheloveka*. 2019; 12: 4–13. (In Russ.)]
16. Исмагилов О. Р., Шулаев А. В., Старцева Е. Ю., Ахметова Г. М., Березин К. А. Стоматологическая заболеваемость детей школьного возраста // Проблемы стоматологии. 2019. Т. 15. № 4. С. 140–148. [Ismagilov O. R., Shulayev A. V., Startseva E. Yu., Ahmetova G. M., Berezin K. A. Dental morbidity of school children. *Actual Problems in Dentistry*. 2019; 15 (4): 140–148. (In Russ.)] DOI: 10.18481/2077-7566-2019-15-4-140-148.
17. Бельская Л. В., Григорьев А. И., Шалыгин С. П. Вариации биохимического состава слюны человека в зависимости от региона проживания // Вестник Нижневартского государственного университета. 2017. № 1. С. 61–68. [Bel'skaya L. V., Grigor'yev A. I., Shalygin S. P. Variatsii biokhimicheskogo sostava slyuny cheloveka v zavisimosti ot regiona prozhivaniya. *Vestnik Nizhnevartovskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2017; (1): 61–68. (In Russ.)]
18. Горбатова М. А., Юшманова Т. Н., Починкова П. А. и др. Минеральный состав ротовой жидкости и интенсивность кариеса у подростков Арктической зоны России на примере Ненецкого автономного округа // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 26. № 2. С. 207–216. [Gorbatova M. A., Yushmanova T. N., Pochinkova P. A. et al. Associations between caries experience and oral fluid mineral content among patients in Arctic Russia: a study in the Nenets Autonomous Area. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2024; 26 (2): 207–216. (In Russ.)] doi.org/10.17816/brmma629464.
19. Троегубова Н. А., Рылова Н. В. Особенности макро- и микроэлементного состава слюны юных спортсменов // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96. № 2. С. 238–241. [Troegubova N. A., Rylova N. V. Features of quantity elements and essential trace elements concentrations in saliva of young athletes. *Kazan medical journal*. 2015; 96 (2): 238–241 (In Russ.)] doi.org/10.17750/KMJ2015-238.
20. Determination and influence of saliva calcium and magnesium in children with different intensity of caries. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2018; 11 (1): 51–56.

УДК 616.314.8:612.313.1-092.9

DOI 10.24412/2220-7880-2024-4-33-37

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПУЛЬПЕ ПОСЛЕ ВНЕСЕНИЯ В ПОЛОСТЬ ЗУБА КРОЛИКА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Терехова Т. Н., Походенько-Чудакова И. О., Пыко Т. А., Воробьёва К. С., Макаревич Ж. А.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь (220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83), e-mail: bsmu@bsmu.by

Известно, что на текущий момент наиболее распространенными осложнениями кариеса зубов как у детей, так и у взрослых являются пульпит и периодонтит. Цель работы – определение морфологических изменений в пульпе кролика после введения ротовой жидкости на носителе в полость зуба. Исследование выполнено на 15 самцах кроликов породы шиншилла, примерно одного возраста и массы тела, которым в соответствии с авторской методикой создавали модель пульпита. Забор патогистологического материала на 3-и и 6-е сутки наблюдения и изготовления микропрепаратов осуществляли по стандартной методике с последующим исследованием при помощи световой микроскопии. Применялся описательный метод морфологического анализа. В сериях животных 3–5-я пульпа была представлена незрелой и отечной соединительной тканью с очаговыми скоплениями лимфоцитов и плазмочитов в субодонтобластическом слое, множеством крупных, тонкостенных, пустых сосудов, среди которых встречаются щелевидные. Из общего числа соединительнотканых клеточных элементов преобладали фибробласты. Дентинобласты были расположены многорядно. В субодонтобластическом слое и пульпарном ядре присутствовали множественные крупные дентикли. Представленная патогистологическая картина соответствует диагнозу – хронический фиброзный пульпит. Представленные результаты свидетельствуют, что смоделированный патологический процесс, верифицируемый как хронический фиброзный пульпит, и данная экспериментальная модель могут быть использованы при доклинических медико-биологических исследованиях при совершенствовании и создании новых методов лечения хронического пульпита.

Ключевые слова: пульпа зуба, ротовая жидкость, патогистологические изменения, пульпит, воспаление.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE PULP AFTER THE INTRODUCTION OF HUMAN ORAL FLUID INTO THE CAVITY OF A RABBIT'S TOOTH

Terekhova T. N., Pokhoden'ko-Chudakova I. O., Pyko T. A., Vorob'yova K. S., Makarevich Zh. A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus (220083, Minsk, Dzerzhinsky Ave., 83),
e-mail: bsmu@bsmu.by

It is known that pulpitis and periodontitis are currently the most common complications of dental caries in both children and adults. The aim of the research is to determine morphological changes in the rabbit's pulp after the introduction of oral fluid into the tooth cavity. The study was performed on 15 male Chinchilla rabbits of approximately the same age and body weight, in which a model of pulpitis was created. Collection of pathohistological material on the 3rd and 6th days of the observation and manufacture of microslides were carried out using a standard technique and followed by examination using light microscopy. A descriptive method of morphological analysis was used. Results. In 3–5 series of animals, the pulp looked immature and edematous connective tissue with focal clusters of lymphocytes and plasmocytes in the subodontoblastic layer, with many large, thin-walled, empty vessels, among which there were slit-like ones. Fibroblasts predominated among all cell elements. The dentinoblasts were arranged in multiple rows. Multiple large denticles were present in the subodontoblastic layer and the pulp nucleus. The presented pathohistological picture is associated with chronic pulpitis. The results obtained indicate that the simulated pathohistological process verified as chronic fibrous pulpitis and this experimental model can be used in preclinical research to improve and create new methods of treatment of chronic pulpitis.

Keywords: tooth pulp, oral fluid, pathohistological changes, pulpitis, inflammation.

Введение

Известно, что на текущий момент около 34% населения планеты страдают невылеченным кариесом зубов [1]. Наиболее распространенными осложнениями кариеса зубов как у детей, так и у взрослых являются пульпит и периодонтит. В специальной литературе имеется значительное число публикаций, посвященных этиологии и механизмам их развития, тактике лечения разных форм заболеваний и медицинской реабилитации пациентов [2–6].

Многие исследователи считают, что в развитии воспалительно-деструктивных заболеваний пульпы и апикального периодонта ведущая роль принадлежит воспалительным реакциям, спровоцированным микрофлорой полости рта, проникающей через слой дентина при кариозном процессе. Развитие воспаления в тканях пульпы является динамическим процессом и начинается с незначительного усиления кровотока, дилатации капилляров, повышения проницаемости сосудистой стенки и выхода жидкости в ткани, что обуславливает отек [7–10].

Выраженность сосудисто-тканевых изменений определяется не только вирулентностью микробов, действием токсинов и продуктов нарушенного обмена веществ, обладающих значительной физиологической активностью, но и состоянием реактивных свойств пульпы и организма в целом. При пониженной реактивности организма воспаление в пульпе может протекать с преобладанием альтеративных явлений, когда, минуя острую стадию, развивается хронический пульпит [11].

В сложной и до конца не исследованной реакции воспаления пульпы выделяют несколько характерных признаков: альтерацию, экссудацию, нарушение обмена веществ и пролиферацию. Клинико-морфологические и экспериментальные исследования показывают, что в абсолютном большинстве наблюдений острый пульпит протекает с образованием абсцессов и быстрым гнойным расплавлением (лизисом) значительной части пульпы [11].

Острый серозно-гнойный очаговый и диффузный пульпит микроскопически характеризуются резким расширением капилляров, краевым стоянием лейкоцитов,

диапедезными кровоизлияниями, очаговой инфильтрацией, преимущественно нейтрофильными лейкоцитами, выраженной экссудативной реакцией [12, 13].

В разных отделах пульпы одновременно могут наблюдаться признаки различных стадий воспалительной реакции. Наиболее типичной является патогистологическая картина, при которой в области действия патологического фактора отмечается тканевый некроз, в окружающих участках – хронические изменения. И одновременно с этим в области корневой пульпы ткани могут быть не изменены [11, 14, 15].

На современном этапе развития биомедицины разработка и внедрение новых методов лечения пульпита в острой и хронической форме невозможны без предварительного исследования эффективности этих методов на биомоделях [3, 7, 16, 17].

В связи с изложенным научный интерес представляет исследование морфологических изменений пульпы зуба после введения в непосредственный контакт с ней ротовой жидкости.

Цель работы: определение морфологических изменений в пульпе кролика после введения ротовой жидкости на носителе в полость зуба.

Материал и методы

Экспериментальные исследования проведены с соблюдением принципов биоэтики (GLP – надлежащая лабораторная практика), предписанных в том числе Европейской конвенцией по защите прав позвоночных животных, принятой в Страсбурге (Франция) 18.03.1986, и Всемирной декларацией прав животных (Universal Declaration of Animal Rights), принятой Международной лигой прав животных в Лондоне (Великобритания) 23.09.1977 [18]. Им предшествовало положительное заключение биоэтической комиссии УО «Белорусский государственный медицинский университет» (далее УО «БГМУ») от 26.02.2021, протокол № 6. Животные, отобранные для эксперимента, содержались на стандартном рационе питания в виварии научно-исследовательской лаборатории УО «БГМУ» со свободным доступом к воде и пище. Перед началом эксперимента кроликов содержали в отдельном боксе в течение недели.

В исследование были включены 17 самцов кроликов породы шиншилла, примерно одного возраста и массы тела, что было обусловлено стремлением исключить влияние гормональных «всплесков» на результаты исследования.

В асептических условиях указанным экспериментальным животным под внутривенным наркозом раствора тиопентала натрия (0,1 мг на 3,0 кг массы животного), выполняемым в краевую вену уха в соответствии с авторской методикой, создавали модель пульпита. В которой в качестве инфицирующего агента использовали ротовую жидкость человека.

Это было обусловлено, во-первых, потому, что в полости рта присутствуют практически все бактериальные представители, способные вызвать развитие одонтогенного инфекционно-воспалительного процесса у человека, а зубодесневая борозда является естественным местом обитания облигатных анаэробов [19, 20]; во-вторых, известно, что десневая жидкость и РЖ находятся в постоянном взаимодействии [21].

Содержание животных, выведение их из эксперимента и забор материала проходили в выделенном отдельном боксе, соответствующем всем правилам и нормам, удовлетворяющим условиям работы с материалом, инфицированным условно патогенными микроорганизмами, с соблюдением всех правил асептики и антисептики [22], а также требований к проведению экспериментальных исследований с участием лабораторных животных [18].

Животных выводили из эксперимента в соответствии со сроками наблюдения развития патологического процесса, определенными в соответствии с сообщениями специальной литературы [16]: на 3-е и 6-е сутки, сформировав соответственно 1-ю и 2-ю серии, по 7 животных в каждой. Три интактных экспериментальных объекта составили контрольную серию.

Резцы верхней челюсти удаляли блоковой резекцией с фрагментами окружающей костной ткани. Полученные макропрепараты фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина. Далее для удаления солей кальция из костной ткани и зубов использовали концентрированную муравьиную кислоту, разбавленную равным количеством 70%-ного спирта. Продолжительность

процесса декальцинации варьировала от 30 до 45 суток. Декальцинированные объекты промывали в течение нескольких дней в часто сменяемом 70%-ном спирте во избежание набухания волокон соединительной ткани. Патогистологическую проводку материала осуществляли в автоматическом режиме с использованием гистопроцессора карусельного типа LeicaTP 1020 по стандартной (спирты – ксилол – парафиновая среда) методике. Обезвоженный материал заливали в парафиновую среду для микротомирования. Приготавливали срезы толщиной 3 мкм при помощи ротационного электромеханического микротомы «Micom HM340E». Срезы монтировали на предметные стекла, затем депарафинировали в трех сменах ксилола, пяти сменах спиртов нисходящей концентрации и окрашивали гематоксилином и эозином. На последнем этапе срезы заключали в монтирующую среду на основе полистирола [23]. Полученные микропрепараты исследовали в световом микроскопе. Применялся описательный метод морфологического анализа.

Результаты и их обсуждение

Известно, что при развитии пульпита проходят следующие стадии воспаления: предвоспалительная (ранние альтернативные изменения в первые 3 часа); собственно острого воспаления (от 6 часов и более); стадия разрешения острого воспаления и его перехода в хроническую форму (от 7 суток и более). При дополнительном инфицировании одним штаммом микроорганизма пульпы зуба со вскрытой полостью это приводит в течение 12–24 часов к развитию острого серозного пульпита, патогистологическая картина которого сопровождается выраженным серозным отеком, полнокровием сосудов, диапедезными кровоизлияниями и умеренной нейтрофильной инфильтрацией. Инфицирование двумя штаммами микроорганизмов вызывает тяжелые изменения в пульпе в короткие сроки [3].

Следует отметить, что забранные блоки верхней челюсти с резцами во всех выделенных сериях и на всех сроках не имели визуальных различий при оценке макропрепаратов.

В микропрепаратах серий 1 и 2 определяется небольшой фрагмент пульпы с одним мелким, тонкостенным, полупустым сосудом. Среди соединительно-

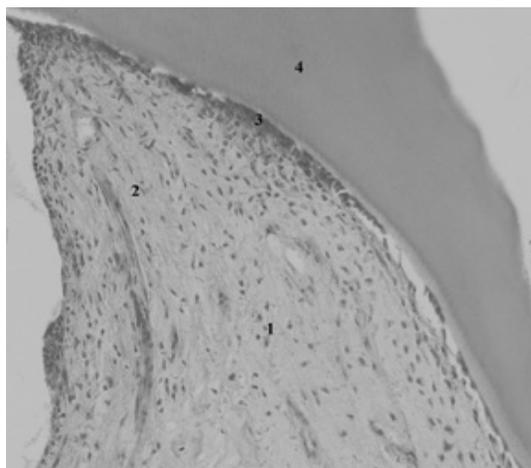


Рис. 1. Микрофото препарата зуба кролика на 3-и сутки после внесения в полость зуба инфекционного агента, где: 1 – фиброциты; 2 – волокна соединительной ткани; 3 – дентинобласты; 4 – дентин. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. x100

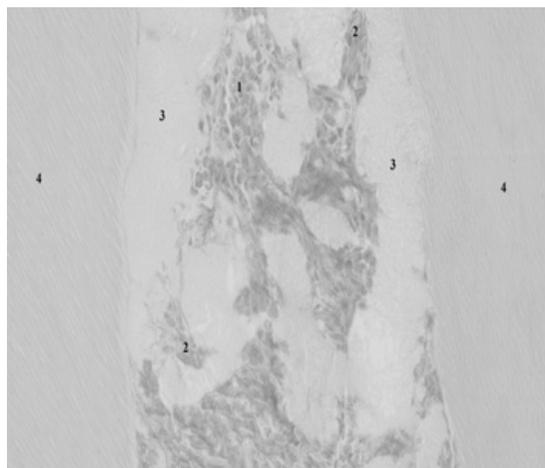


Рис. 2. Микрофото препарата зуба кролика на 6-е сутки после внесения в полость зуба инфекционного агента, где: 1 – воспалительный инфильтрат (лимфоциты, плазмоциты); 2 – дентинобласты; 3 – дентинокли; 4 – дентин. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. x200

тканых клеточных элементов преобладают фиброциты. Одонтобласты расположены многорядно, встречаются в том числе в пульпе. В субодонтбластическом слое присутствуют небольшой фрагмент пульпы с единичными плазмощитами и лимфоцитами, а также множественные дениткли разных размеров (сгруппированные денитинные трубочки, окруженные эпителием). Данная патогистологическая картина может свидетельствовать о перенесенном повреждении пульпы, но не является характерной для пульпита (рис. 1).

Развитие хронического пульпита констатировали на 6–8-е сутки наблюдения после внесения на вскрытую точку полости зуба инфекционного агента. Установлено, что в сериях животных 3–5-я пульпа была представлена незрелой и отечной соединительной тканью с очаговыми скоплениями лимфоцитов и плазмощитов в субодонтбластическом слое, множеством крупных, тонкостенных, пустых сосудов, среди которых встречаются щелевидные. Из общего числа соединительно-тканых клеточных элементов преобладали фибробласты. Денитнобласты были расположены многорядно. В субодонтбластическом слое и пульпарном ядре присутствовали множественные крупные дениткли. Представленная патогистологическая картина соответствует диагнозу – хронический фиброзный пульпит (рис. 2).

К несомненным преимуществам данного исследования следует отнести, во-первых, то, что патологический процесс (хронический пульпит) моделируется в условиях максимально приближенных к реальным условиям развития данной нозологии с использованием инфекционного агента ротовой жидкости человека, в которой присутствуют все представители микромира, значимые для развития рассматриваемого заболевания. Во-вторых, морфологическое исследование является одним из наиболее объективных доказательств состоятельности экспериментальной модели любой нозологической формы.

Литература/References

1. Peres M. A., Macpherson L. M. D., Weyant R. J. et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*. 2019; 394 (10194): 249–260. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8.
2. Щепотьева Ю. В., Сунцова Е. С., Решетникова М. М., Ганеева Е. Р. Этиологические факторы деструктивных форм периодонтита // Материалы МСНК «Студенческий научный форум 2024». 2020. № 6. С. 26–29. [Shchepot'eva Yu. V., Suntsova E. S., Reshetnikova M. M., Ganeeva E. R. Etiologicheskie faktory destruktivnykh form periodontita. (Conference proceedings). *Studencheskii nauchnyi forum*. 2024. 2020; 6: 26–29. (In Russ.)]
3. Иващенко В. А., Адамчик А. А., Арутюнов А. В. и др. Морфологические изменения в пульпе зубов экспериментальных животных при лечении острого очагового пульпита с использованием современных материалов // Кубанский научный медицинский вестник. 2019. Т. 26. № 5. С. 29–41. [Ivashchenko V. A., Adamchik A. A., Arutyunov A. V. et al. Morphological changes in the dental pulp of experimental animals in the treatment of acute partial pulpitis using modern materials. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2019; 26 (5): 29–41. (In Russ.)] DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-5-29-41.
4. Азимов А., Турсуналиев З., Шадманов А. Современные методы комплексного лечения воспалительных заболеваний периапикальных тканей // *Stomatologiya*. 2021. Т. 82. № 1. С. 56–60. [Azimov A., Tursunaliyev Z., Shadmanov A. Modern methods of complex treatment of inflammatory diseases of periapical tissues. *Stomatologiya*. 2021; 82 (1): 56–60. (In Russ.)] DOI: 10.34920/2091-5845-2021-20.
5. Моисеев Д. А., Волков С. И., Конов А. А., Кулюкина М. А. Морфологическая и функциональная взаимосвязь пульпы зубов и периодонта в аспекте эндо-пародонтальных поражений. Систематический обзор // *Пародонтология*. 2021. Т. 26. № 4. С. 289–299. [Moiseev D. A., Volkov S. I., Konov A. A., Kulyukina M. A. The morphological and functional relationship between dental pulp and periodontium in the aspect of endo-perio lesions. *Parodontologiya*. 2021; 26 (4): 289–299. (In Russ.)] DOI: 10.33925/1683-3759-2021-26-4-289-299.

Полученные результаты подтверждают: формирование инфекционно-воспалительного процесса после внесения в пульповую камеру инфекционного агента – ротовой жидкости человека – под герметично наложенную пломбу происходит в течение 6–8 суток, что полностью соответствует клиническим условиям при распространении инфекции из кариозной полости, согласуется со сведениями, представленными А. К. Гаджиевым и соавт. (2013), и не противоречит результатам, полученным В. А. Иващенко и соавт. (2019) [3, 7]. При этом описанные выше патогистологические изменения верифицируют диагноз – хронический фиброзный пульпит, что согласуется с данными ряда изданий специальной литературы [11, 13, 15].

Заключение

Представленные выше результаты патогистологического исследования изменений в пульпе экспериментальных объектов после внесения в полость зуба инфекционного агента – ротовой жидкости человека – свидетельствуют:

- 1) смоделирован патологический процесс, верифицируемый как хронический фиброзный пульпит;
- 2) данная экспериментальная модель может быть использована в ходе медико-биологических исследований для совершенствования и создания новых методов лечебно-реабилитационных мероприятий при указанном заболевании, что и является перспективой дальнейших исследований.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

6. Vaseenon S., Weekate K., Srisuwan T. et al. Observation of inflammation, oxidative stress, mitochondrial dynamics, and apoptosis in dental pulp following a diagnosis of irreversible pulpitis. *Eur. Endod. J.* 2023; 8 (2): 148–155. DOI: 10.14744/ej.2022.74745.
7. Гаджиев А., Волков А. В., Бобиченко И. И. и др. Адаптационные механизмы защиты обнаженной пульпы у крыс: к вопросу о биомоделировании острого и хронического пульпита // *Биомедицина*. 2013. № 3. С. 36–41. [Gadzhiev A., Volkov A. V., Bobichenko I. I. et al. Adaptation mechanisms of protection pulp exposure in rats: the issue of biomodeling of acute and chronic pulpitis. *Biomeditsina*. 2013; 3: 36–41. (In Russ.)]
8. Походенько-Чудакова И. О., Чистякова Г. Г. Обоснование термина «гемимикроциркуляция» при описании кровотока пупы зуба в норме, его изменений в ответ на использование композиционных пломбировочных материалов и развитие патологического процесса // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2021. № 1. С. 44–50. [Pohoden'ko-Chudakova I. O., Chistyakova G. G. Backgrounding of using term «hemomicrocirculation» when describing blood flow in the tooth pulp in healthy state, its changes as a reaction to composite filling materials as well as in the development of pathological processes. *Kremlin Medicine Journal*. 2021; 1: 44–50. (In Russ.)] DOI: 10.26269/e37j-e902.
9. Петрухина Н. Б., Зорина О. А., Венедиктова В. А. Механизмы возрастных изменений морфологии системы пульпы первых нижних моляров // *Стоматология*. 2022. Т. 101. № 2. С. 19–24. [Petrukhina N. B., Zorina O. A., Venediktova V. A. Mechanisms of age-related changes in the morphology of the pulp system of the first lower molars]. *Stomatologiya*. 2022; 101 (2): 19–24. (In Russ.)] DOI: 10.17116/stomat202210102119.
10. Galler K. M., Weber M., Korkmaz Y. et al. Inflammatory response mechanisms of the dentine-pulp complex and the periapical tissues *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (3): 1480. DOI: 10.3390/ijms22031480.

11. Костригина Е. Д., Лебедев М. В. Пульпит: учеб.-метод. пособие. Пенза: Изд-во ПГУ, 2023. 132 с. [Kostrigina E. D., Lebedev M. V. Pulpitis: Textbook. Penza, 2023. 132 p. (In Russ.)]
12. Сирак С. В., Шетинин Е. В., Кобылкина М. Л. и др. Гистохимические особенности репаративного дентиногенеза пульпы зуба при использовании тканеинженерных конструкций // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11. № 3. С. 385–389. [Sirak S. V., Shchetinin E. V., Kobylkina M. L. et al. Histochemical characteristics of reparative dentinogenesis of the tooth pulp when using tissue-engineered structures. *Medical News of North Caucasus*. 2016; 11 (3): 385–389. (In Russ.)] DOI: 10.14300/mnnc.2016.11084.
13. Xie Z., Shen Z., Zhan P. et al. Functional dental pulp regeneration: basic research and clinical translation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (16): 8991. DOI: 10.3390/ijms22168991.
14. Останина Д. А., Арчакова К. А., Митронин Ю. А. и др. Анализ биосовместимости различных типов пломбирочных материалов с пульпо-периодонтальным комплексом зуба по данным белкового спектра десневой жидкости // Эндодонтия today. 2023. Т. 21. № 2. С. 92–96. [Ostanina D. A., Archakova K. A., Mitronin Yu. A. et al. Analysis of the biocompatibility of various types of filling materials with the pulp-periodontal complex according to protein spectrum of gingival crevicular fluid. *Endodontics today*. 2023; 21 (2): 92–96. (in Russ.)] DOI: 10.36377/1683-2981-023-21-2-92-96.
15. Bjørndal L., Kirkevang L.-L., Whitworth J. Textbook of Endodontology. Publisher: John Wiley & Sons; 2018. 504 p.
16. Дубова Л. В., Зайратьяни О. В., Баев И. В., Деев М. С. Влияние микросекундного Nd: YAG-лазера на морфологическое строение пульпы зуба // Эндодонтия today. 2015. № 1. С. 19–23. [Dubova L. V., Zayratyani O. V., Baev I. V., Deev M. S. Influence microsecond Nd: YAG laser n the morphological structure of the tooth pulp. *Endodontics today*. 2015; 1: 19–23. (In Russ.)]
17. Piglionico S. S., Pons C., Romieu O. et al. In vitro, ex vivo, and in vivo models for dental pulp regeneration. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2023; 34 (4): 15. DOI: 10.1007/s10856-023-06718-2.
18. Turner P. V., Brabb Th., Pekow C. et al. Administration of substances to laboratory animals routes of administration and factors to consider. *Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2011; 50 (5): 600–613.
19. Походенько-Чудакова И. О., Кабанова А. А. Электрорефлексо-терапия в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи: монография. Витебск: ВГМУ, 2019. 140 с. [Pohoden'ko-Chudakova I. O., Kabanova A. A. Elektrorefleksoterapiya v kompleksnom lechenii infektsionno-vospalitel'nykh zabolevanii chelyustno-litsevoi oblasti i shei. [Monograph] Vitebsk: VSMU; 2019. 140p. (In Russ.)]
20. Рисованная О. Н., Лалиева З. В. Изучение микробного пейзажа десневой борозды в зависимости от клинического состояния тканей пародонта и уровня эмоционального напряжения // Проблемы стоматологии. 2019. Т. 15. № 2. С. 135–140. [Risovannaya O. N., Lalieva Z. V. A study of the influence of psychoemotional stress on microbfl landscape of the gingival furrow in students. *Actual Problems in Dentistry*. 2019; 15 (2): 135–140. (In Russ.)] DOI: 10.18481/2077-7566-2019-15-2-135-140.
21. Брешенко Е. Е., Быков И. М. Биохимия полости рта, ротовой и десневой жидкостей: учеб.-метод. пособие. Краснодар: Кубанский ГМУ. 2018. 63 с. [Breshhenko E. E., Bykov I. M. Biokhimiya polosti rta, rotovoi i desnevoi zhidkosti: Textbook. Krasnodar: Kuban. SMU; 2018. 63p. (In Russ.)]
22. Республиканские санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы. Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (вивариев). Санитарные правила и нормы 2.1.2.12-18-2006. Минск: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2006. 19 с. [Respublikanskiye sanitarnye normy, pravila i higienicheskie normativy. Ustroystvo, oborudovanie i sodержание eksperimental'no-biologicheskikh klinik (vivariyev). Sanitarnye pravila i normy 2.1.2.12-18-2006. Minsk, 2006. 19 p. (In Russ.)]
23. Коржевский Д. Э., Гиляров А. В. Основы гистологической техники. СПб.: Спецлит, 2010. 96 с. [Korzhevsky D. E., Gilyarov A. V. Osnovy gistologicheskoi tekhniki. St. Petersburg: Spetslit; 2010. 96 p. (In Russ.)]

УДК 612.1

DOI 10.24412/2220-7880-2024-4-37-42

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ В ОБЫЧНЫХ И ИШЕМИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ У КУРЯЩИХ СТУДЕНТОВ ПО ДАННЫМ ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ

Шутова С. В., Сегеда А. С., Сазонова А. Д.

ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г. Р. Державина», Медицинский институт, г. Тамбов, Россия (392036, г. Тамбов, ул. Интернациональная, 33), e-mail: shutova.tsu@yandex.ru

Цель: исследование состояния микроциркуляторной системы и механизмов ее регуляции в обычных и ишемических условиях у лиц, употребляющих табак, и некурящих юношей. Исследование выполнено путем проведения лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) со спектральным вейвлет-анализом колебаний кровотока с когортами студентов-юношей от 18 до 25 лет: 18 курящих и 28 некурящих лиц. Было изучено состояние микроциркуляторного русла кожи голени на поверхностном уровне у курящих и некурящих мужчин в исходном состоянии в течение 1 минуты, во время механической окклюзии (путем наложения манжеты) – 3 минуты, и после устранения ишемии в течение 6 минут, при комнатной температуре. Выявлены статистически значимые отличия показателей параметров микроциркуляции и механизмов ее регуляции у курящих и некурящих лиц. В ходе исследования выявлены признаки избыточного кровенаполнения, застоя крови в микроциркуляторном русле и повышенная реактивность на механическое ограничение кровоснабжения в группе курящих, а также формирование и усиление шунтового кровотока. Данные изменения в микроциркуляторном русле являются факторами, провоцирующими формирование патологических процессов во всей кардиоваскулярной системе.

Ключевые слова: микроциркуляторное русло, курение, лазерная доплеровская флоуметрия.

FEATURES OF BLOOD MICROCIRCULATION IN NORMAL AND ISCHEMIC CONDITIONS IN SMOKING STUDENTS ACCORDING TO LASER DOPPLER FLOWMETRY

Shutova S. V., Segeda A. S., Sazonova A. D.

Tambov State University, Medical Institute, Tambov, Russia
(392036, Tambov, International St., 33), e-mail: shutova.tsu@yandex.ru

The objective is to study the state of the microcirculatory system and the mechanisms of its regulation in normal and ischemic conditions in tobacco users and non-smoking young men. The study was performed by conducting laser Doppler flowmetry (LDF) with spectral wavelet analysis of blood flow fluctuations with cohorts of male students from 18 to 25 years old: 18 smokers and 28 non-smokers. The condition of the microcirculatory bed of the shin skin at the surface level was studied in smoking and non-smoking men in the initial state for 1 minute, during mechanical occlusion (by applying a cuff) for 3 minutes and after elimination of ischemia for 6 minutes at room temperature. Statistically significant differences in microcirculation parameters and mechanisms of its regulation were found in smokers and non-smokers. The study revealed signs of excessive blood filling, stagnation of blood in the microcirculatory bed and increased reactivity to mechanical restriction of blood supply in the group of smokers, as well as the formation and strengthening of shunt blood flow. These changes in the microcirculatory system are provoking factors to the formation of pathological processes in the entire cardiovascular system.

Keywords: microcirculatory bed, smoking, laser doppler flowmetry.

Введение

На сегодняшний день табакокурение настолько прочно закрепилось в нашей жизни и стало обыденным явлением, что распространенность данного явления затрагивает состояние здоровья почти каждого человека. Ежедневно число потребителей табака растет в геометрической прогрессии. По данным ВОЗ, из-за воздействия никотинсодержащей продукции в мире каждый год умирает более 8 млн человек. Что касается людей, непроизвольно вдыхающих табачный дым, добавляется еще 1 миллион смертей. И, как мы видим, это вовсе не безвредное воздействие. Во всем мире насчитывается не менее 1,3 миллиарда потребителей табака. Однако, несмотря на распространенность курения, мало кто в достаточной мере осведомлен о никотине как о веществе-алкалоиде, который способен нанести непоправимый вред микрокапиллярам организма человека.

Цель исследования: исследование состояния микроциркуляторной системы и механизмов ее регуляции в обычных и ишемических условиях у лиц, употребляющих табак, и некурящих юношей.

Материал и методы

Исследование выполнено путем проведения лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) со спектральным вейвлет-анализом колебаний кровотока с когортами студентов-юношей от 18 до 25 лет: 18 курящих и 28 некурящих лиц. Анализ проводился на аппарате «ЛАЗМА ПФ» (НПП «Лазма», Россия) в соответствии с рекомендациями по эксплуатации прибора [1]. Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) позволяет фиксировать состояние сосудов микроциркуляторного русла, диагностировать застойные явления, выявлять ранние стадии развития трофических нарушений. Было изучено состояние микроциркуляторного русла кожи голени на поверхностном уровне у курящих и некурящих мужчин в исходном состоянии в течение 1 минуты,

во время механической окклюзии (путем наложения манжеты) – 3 минуты, и после устранения ишемии в течение 6 минут. Расшифровке подлежали безартефактные записи ЛДФ-граммы колебаний кровотока. Исследования проводились в сидячем положении после 10-минутного отдыха в условиях комнатной температуры 22–24 °С.

Производилась оценка следующих параметров: среднее значение микроциркуляции, среднее значение нутритивного кровотока, среднее значение шунтового кровотока, среднее квадратическое отклонение колебаний кровотока, коэффициент вариации колебаний кровотока, температура °С. Также оценивались механизмы регуляции микроциркуляции: амплитуда эндотелиальных колебаний, нейрогенных колебаний, миогенных колебаний, дыхательных колебаний, сердечных колебаний. Со всеми курящими исследуемыми проводилось анкетирование для определения длительности и частоты курения. Определено среднее число выкуриваемых сигарет в сутки: 11,7±4,9 штуки. Продолжительность курения составила 4,3±1,9 года. Хронические неинфекционные заболевания у исследуемых отсутствовали.

Статистический анализ показателей производили с помощью программы «Statistica 10.0» (DellInc., США). Ввиду того, что стандартизация большинства данных отличалась от нормального (проверка по критерию Шапиро–Уилка), результаты показаны в виде медианы, 25%-ного и 75%-ного квартилей ((Ме (Q25; Q75)). Статистическую значимость разности показателей анализировали с использованием критерия Вилкоксона для зависимых групп; для независимых – критерий Манна–Уитни соответственно. Различия принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Обнаружены статистически значимые отличия показателей параметров микроциркуляции и механизмов ее регуляции у курящих и некурящих лиц.

Таблица 1

Показатели параметров микроциркуляции у курящих (n=18) исследуемых

Показатель	Исходное	Окклюзия		После	
		Значение по группе	Значимость различий с исходным	Значение по группе	Значимость различий с исходным
Среднее значение микроциркуляции, пф. ед.	5,41 (4,68; 7,76)	4,20 (3,84; 5,13)	Z=3,59 p=0,000	5,98 (4,74; 6,71)	Z=0,54 p=0,586
Среднее значение нутритивного кровотока, пф. ед.	2,43 (2,26; 3,33)	1,76 (1,53; 1,89)	Z=2,59 p=0,009	3,34 (2,67; 3,75)	Z=0,76 p=0,445
Среднее значение шунтового кровотока, пф. ед.	3,15 (1,80; 3,59)	2,76 (2,31; 3,13)	Z=1,24 p=0,214	2,76 (2,45; 3,31)	Z=0,76 p=0,445

Показатель	Исходное	Окклюзия		После	
		Значение по группе	Значимость различий с исходным	Значение по группе	Значимость различий с исходным
Среднее квадратическое отклонение колебаний кровотока, пф.ед.	0,36 (0,34; 0,62)	0,23 (0,22; 0,31)	Z=3,15 p=0,002	0,79 (0,70; 1,07)	Z=2,55 p=0,011
Коэффициент вариации колебаний кровотока, пф.ед.	6,82 (6,34; 8,17)	5,62 (5,30; 5,96)	Z=2,07 p=0,039	15,53 (9,22; 17,57)	Z=2,55 p=0,011
Амплитуда эндотелиальных колебаний, м	0,00 (0,00; 0,00)	0,02 (0,01; 0,03)	Z=3,52 p=0,000	0,24 (0,17; 0,32)	Z=3,52 p=0,000
Амплитуда нейрогенных колебаний, м	0,05 (0,02; 0,06)	0,07 (0,05; 0,11)	Z=1,39 p=0,163	0,26 (0,21; 0,33)	Z=3,59 p=0,000
Амплитуда миогенных колебаний, м	0,13 (0,09; 0,16)	0,09 (0,07; 0,11)	Z=2,32 p=0,020	0,29 (0,21; 0,36)	Z=3,72 p=0,000
Амплитуда дыхательных колебаний, м	0,18 (0,16; 0,21)	0,12 (0,12; 0,15)	Z=3,52 p=0,000	0,17 (0,17; 0,25)	Z=1,11 p=0,267
Амплитуда сердечных колебаний, м	0,26 (0,20; 0,28)	0,15 (0,14; 0,17)	Z=3,72 p=0,000	0,24 (0,18; 0,25)	Z=0,63 p=0,527
Температура, °С	32,34 (28,81; 33,77)	33,14 (30,57; 34,27)	Z=3,72 p=0,000	33,69 (31,85; 35,02)	Z=3,72 p=0,000

Таблица 2

Показатели параметров микроциркуляции у некурящих (n=28) исследуемых

Показатель	Исходное	Окклюзия		После	
		Значение по группе	Значимость различий с исходным	Значение по группе	Значимость различий с исходным
Среднее значение микроциркуляции, пф.ед.	4,52 (3,84; 5,33)	4,34 (3,86; 5,70)	Z=0,59 p=0,554	4,37 (3,65; 5,34)	Z=0,24 p=0,809
Среднее значение нутритивного кровотока, пф.ед.	2,09 (1,74; 2,88)	1,79 (1,35; 2,38)	Z=1,12 p=0,264	1,76 (1,49; 2,29)	Z=2,18 p=0,029
Среднее значение шунтового кровотока, пф.ед.	2,20 (1,79; 2,84)	2,47 (2,27; 2,80)	Z=1,30 p=0,194	2,45 (2,25; 2,87)	Z=2,00 p=0,045
Среднее квадратическое отклонение колебаний кровотока, пф.ед.	0,29 (0,22; 0,33)	0,28 (0,22; 0,42)	Z=0,66 p=0,509	0,35 (0,27; 0,45)	Z=2,40 p=0,016
Коэффициент вариации колебаний кровотока, пф.ед.	6,10 (5,23; 6,72)	6,29 (5,59; 7,16)	Z=0,16 p=0,873	7,95 (6,32; 10,03)	Z=3,60 p=0,000
Амплитуда эндотелиальных колебаний, м	0,00 (0,00; 0,00)	0,02 (0,02; 0,07)	Z=4,46 p=0,000	0,11 (0,07; 0,15)	Z=4,62 p=0,000
Амплитуда нейрогенных колебаний, м	0,02 (0,00; 0,04)	0,07 (0,06; 0,13)	Z=4,46 p=0,000	0,16 (0,09; 0,21)	Z=4,55 p=0,000
Амплитуда миогенных колебаний, м	0,10 (0,07; 0,14)	0,10 (0,09; 0,13)	Z=0,23 p=0,819	0,12 (0,10; 0,17)	Z=3,21 p=0,001
Амплитуда дыхательных колебаний, м	0,13 (0,11; 0,17)	0,13 (0,10; 0,15)	Z=2,23 p=0,026	0,14 (0,12; 0,16)	Z=0,69 p=0,493
Амплитуда сердечных колебаний, м	0,17 (0,16; 0,20)	0,17 (0,14; 0,19)	Z=2,57 p=0,010	0,16 (0,14; 0,19)	Z=2,45 p=0,014
Температура, °С	32,34 (31,24; 32,68)	32,78 (31,85; 33,55)	Z=4,62 p=0,000	33,30 (32,56; 34,32)	Z=4,62 p=0,000

Таблица 3

Значимость различий параметров микроциркуляции у курящих (n=18) и некурящих (n=28) исследуемых

Показатель	Исходное	Окклюзия	После
Среднее значение микроциркуляции, пф.ед.	Z=2,25 p=0,024	Z=0,09 p=0,928	Z=3,24 p=0,001
Среднее значение нутритивного кровотока, пф.ед.	Z=1,44 p=0,150	Z=0,032 p=0,753	Z=3,51 p<0,001
Среднее значение шунтового кровотока, пф.ед.	Z=1,44 p=0,150	Z=1,22 p=0,224	Z=1,35 p=0,177
Среднее квадратическое отклонение колебаний кровотока, пф.ед.	Z=2,79 p=0,005	Z=0,86 p=0,392	Z=4,82 p<0,001

Показатель	Исходное	Окклюзия	После
Коэффициент вариации колебаний кровотока, пф. ед.	Z=2,43 p=0,015	Z=2,07 p=0,038	Z=4,23 p<0,001
Амплитуда эндотелиальных колебаний, м	Z=0 p=1	Z=1,17 p=0,242	Z=2,57 p=0,010
Амплитуда нейрогенных колебаний, м	Z=1,80 p=0,072	Z=0,05 p=0,964	Z=2,75 p=0,006
Амплитуда миогенных колебаний, м	Z=1,94 p=0,053	Z=0,5 p=0,620	Z=3,69 p<0,001
Амплитуда дыхательных колебаний, м	Z=3,11 p=0,002	Z=0,5 p=0,620	Z=4,14 p<0,001
Амплитуда сердечных колебаний, м	Z=2,88 p=0,004	Z=0,54 p=0,589	Z=3,51 p<0,001
Температура, °C	Z=0,27 p=0,787	Z=0,59 p=0,558	Z=0,63 p=0,529

Средний показатель, отражающий уровень микроциркуляторного кровотока у некурящих студентов, в 1,5 раза ниже до наложения манжеты, чем у курящих ($p=0,024$), что демонстрирует чрезмерное кровенаполнение сосудов у последних, вероятно, за счет активации компенсаторных возможностей. В ишемических условиях средние показатели микроциркуляции значительно снижаются у курящих и незначительно – у некурящих. После механической окклюзии у курящих студентов наблюдается значительное усиление кровотока до значений, превышающих исходные, что показывает развитие постокклюзионной компенсации (различия с курящими – $p=0,001$). В группе некурящих показатели среднего значения микроциркуляции возвращаются практически до исходных значений.

Необходимо обозначить, что показатели нутритивного кровотока после снятия окклюзионной манжеты у курящих лиц в 2 раза выше, чем у некурящих ($p<0,001$), т.е. после устранения ишемии в группе курящих данные показатели растут и даже в 1,5 раза превышают исходные. В отличие от группы некурящих юношей, где наблюдаются противоположные изменения – после окклюзии нутритивный кровоток не достигает даже исходных значений. Значения среднего шунтового кровотока у курящих юношей в 1,5 раза превышают данные значения у некурящих ($p=0,150$), что свидетельствует о тенденции к повышению роли шунтирующих сосудов.

Показатель коэффициента вариации колебаний кровотока у лиц, употребляющих табак, после снятия окклюзионной манжеты увеличился в 2 раза ($p<0,001$), в отличие от группы некурящих, где показатели вернулись к первоначальным значениям. Так как коэффициент вариативности отражает степень напряжения механизмов регуляции, можно сделать вывод, что при курении возникает необходимость усиления различных регуляторных механизмов.

Что касается механизмов регуляции микроциркуляторного кровотока, то показатели амплитуды эндотелиальных, нейрогенных, мышечных колебаний статистически значимо отличались до и после окклюзии в двух исследуемых группах. После того, как испытуемым сняли манжету, показатель амплитуды эндотелиальных колебаний стал выше в 2 раза у лиц, употребляющих табак ($p=0,010$). Стоит отметить, что это свидетельствует о более проявленной реакции на гипоксическое состояние в виде выброса монооксида азота. Усиление кровотока по артериоло-венулярному анастомозу и снижение сопротивления вызвано устранением окклюзии у курящих юношей, показатели амплитуды нейрогенных колебаний у которых в 1,6 раза больше, чем у некурящих ($p=0,006$).

Свидетельством значительного увеличения просвета кровеносных сосудов и, соответственно, повышения нутритивного кровотока является достоверное увеличение амплитуды миогенных колебаний в 2,5 раза после снятия манжеты у курящих лиц ($p<0,001$). В динамике показателей амплитуды дыхательных колебаний значимой разницы не отмечалось, однако на всех этапах исследования значение данного параметра было выше в группе курящих, причем до и после окклюзии – статистически значимо ($p=0,002$ и $p<0,001$ соответственно). После окклюзии наблюдается большой приток крови по системе микрососудов, что проявляется в увеличении амплитуды сердечных колебаний в 1,5 раза после снятия манжеты у курящих мужчин ($p<0,001$). Значения температурных показателей у курящих и некурящих лиц выраженных различий не имели.

Обсуждение

Система микроциркуляции – это не только передвижение крови и лимфы в артериолах, капиллярах и венолах, но и процесс обмена между микрососудами и тканевыми клетками, за счет которого обеспечивается снабжение тканей необходимыми нутриентами и удаление от них продуктов метаболизма [2, 3].

Исследование функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) имеет колоссальную ценность и интерес в изучении метаболических процессов нашего организма [4].

Необходимо отметить, что кровеносные капилляры – мишень для развития патологических процессов, усугубляющих уже имеющиеся заболевания. Именно поэтому МЦР важно рассматривать и изучать, т.к. это плацдарм для терапевтического воздействия [5].

На микрогемодиализацию влияет множество эндо- и экзогенных факторов. Колоссальную роль играет табакокурение. На сегодняшний день общеизвестна роль никотина в активации симпатoadренальной системы путем увеличения высвобождения эпинефрина и норэпинефрина, что приводит к структурно-функциональным изменениям микроциркуляторного русла у курильщиков [6, 7].

Компоненты табачных изделий изменяют состояние сосудистой стенки всех составляющих микроциркуляторного русла вне зависимости от стажа курения человека [8]. Дисфункцию эндотелия провоцируют и табачные изделия нового поколения, которые вызывают окислительный стресс и другие патологические изменения состояния сосудов микроциркуляторного русла [9].

В научной литературе имеется небольшое количество исследований, направленных на изучение данной

проблемы, однако все они наглядно показывают отрицательное влияние табакокурения на МЦР. В частности, можно встретить достаточно много практик с использованием лазерной доплеровской флоуметрии, особенно в ортодонтической деятельности. Что касается реографии, а именно патологической физиологии, – таких исследований единицы.

Так, Корнеева Н. В. и Сироткин Б. З. исследовали микроциркуляцию у курящих пациентов с АГ с помощью видеобиомикроскопии бульбарной конъюнктивы. В своей работе авторы выявили, что показатели среднего диаметра артериол и капилляров, а также артериоленолярного коэффициента были значительно меньше в группе курящих лиц по сравнению с некурящими. Данные изменения обуславливают повышение сопротивления в мелких артериях и артериолах [10].

В своем исследовании Харин А. В. с соавт. изучает состояние МЦР у курящих юношей с помощью компьютерной капилляроскопии сосудов кожной складки ногтевого ложа. Выяснилось, что существенный застой крови у курящих лиц вызван дилатацией центрипетальных (артериальных) сосудов и вазоконстрикцией капилляров венозного отдела с одновременным снижением скорости кровотока. В когorte лиц, употребляющих табак, происходят повышение эритроцитарных агрегатов, изменение сосудистой стенки, что вызывает нарушение реологических свойств крови. Отмеченное авторами повышение плотности капилляров, по их мнению, носит компенсаторный характер и позволяет в некоторой степени компенсировать нарушенные процессы кровообращения в тканях и системах вследствие изменений микрососудов [11].

Нашим подтверждением данных результатов являются функциональные изменения, отражающие избыточное кровенаполнение, и повышенная реактивность на механическое ограничение кровоснабжения в группе курящих. Данные результаты также подтверждаются в исследовании В. Г. Бондарь и И. В. Хелимской, которые отметили, что у курильщиков изначально наблюдаются спастические изменения микроциркуляторного русла на фоне уменьшения показателей перфузии, а в последующем формируется застой крови в микрососудах с включением механизмов компенсации, направленных на сохранение кровоснабжения органов и тканей [12]. Таким образом, курение изменяет функциональное состояние МЦР путем развития спастических процессов и явления стаза. Кроме этого, И. В. Хелимская и В. Г. Бондарь в своем исследовании обратили внимание, что данные изменения наблюдаются также в отношении прекапиллярных сфинктеров, что обуславливает формирование артериоло-венулярных шунтов и приводит к шунтированию крови, минуя капиллярное русло [13]. Вышеописанные изменения указывают на напряжение компенсаторных процессов. Нашим подтверждением данных результатов является увеличение показателя артериоло-венулярного шунтирования в 1,5 раза у курящих лиц по сравнению с группой некурящих. Причем под влиянием окклюзии у курящих он снижается, а у некурящих – повышается. В исследовании Стрель-

цовой Н. Н., Васильева А. П. выявлен рост амплитуды респираторного ритма, что свидетельствует о нарушении венозного оттока [14]. Формирование и усиление шунтового кровотока, а также венозный застой могут сопровождаться ростом среднего значения микроциркуляции. Этим объясняется преобладание показателей микроциркуляторного кровотока у курящих лиц в сравнении с некурящими, однако большое число шунтирующих сосудов свидетельствует о более низкой у курящих гемодинамической продуктивности.

Таким образом, в центре внимания исследователей находятся вопросы структурно-функциональных изменений микроциркуляторного русла под влиянием курения. В то же время, анализируя литературу, обнаружено немного исследований, посвященных оценке механизмов регуляции кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла, что, в свою очередь, можно сделать с помощью метода ЛДФ при проведении окклюзионной пробы.

Так, Гурова О. А. в своей работе, посвященной исследованию микроциркуляторной системы у курящих лиц, отмечает повышение активности механизмов регуляции. В частности, происходит изменение нейрогенного симпатического и эндотелиального показателей, выявленное методом лазерной доплеровской флоуметрии [15]. Результаты параметров, выявленные в нашем исследовании при окклюзии и в первоначальном состоянии у курящих и некурящих лиц, являются четким обоснованием ранее представленных изменений в работе коллег. Наблюдаются статистически значимые различия в результатах величин регуляторных механизмов микроциркуляции (эндотелиальных, нейрогенных, мышечных и сердечных).

Несмотря на огромное количество литературных данных, доказывающих комплексное отрицательное воздействие табакокурения на функционирование систем организма человека, в настоящем исследовании удалось не только обосновать факт значительных изменений процессов на уровне микроциркуляторной системы, но и рассмотреть патофизиологические нарушения регуляторных механизмов.

Заключение

Наблюдаются отличительные признаки состояния реакции микроциркуляторной системы на окклюзию у лиц, употребляющих табак, и некурящих. Данные показатели затрагивают изменение не только общей микроциркуляции, но и ее регуляторных механизмов. Важно отметить, что изменения эндотелийзависимой регуляции сосудов микроциркуляторного русла и других компонентов регуляции, происходящие под действием составляющих веществ табака, являются факторами, провоцирующими формирование патологических процессов во всей кардиоваскулярной системе.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. Москва: Медицина, 2005 г. 253с. [Krupatkin A. I., Sidorov V. V. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi. Guide. Moscow: Meditsina; 2005. 253p. (In Russ.)]
2. Козлов В. И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения // Регионарное кровообращение

- и микроциркуляция. 2006. № 1. С. 84–101. [Kozlov V. I. The system of microcirculation: clinical-morphological aspects of studying. *Regionalnoe krovoobrashhenie i mikrocirkulyatsiya*. 2006; 1: 84–101. (In Russ.)]

3. Поленов С. А. Основы микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2008. № 1. С. 5–19. [Polenov S. A.

Basical aspects of microcirculation. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkulyatsiya*. 2008; 1: 5–19. (In Russ.)]

4. Логина А. В., Супильников А. А., Антипов Е. В. Обзор методов воздействия на микроциркуляцию кожи // Вестник медицинского института «Реавиз»: Реабилитация, врач и здоровье. 2015. № 3. С. 57–61. [Logina A. V., Supil'nikov A. A., Antipov E. V. A review of methods influencing to skin microcirculation. *Vestnik meditsinskogo instituta «Reaviz»: rehabilitatsiya, vrach i zdorov'e*. 2015; 3: 57–61. (In Russ.)]

5. Васильев А. П., Стрельцова Н. Н., Секисова М. А. Характер изменения микроциркуляции у больных гипертонической болезнью в период повышения артериального давления // Терапевтический архив. 2013. № 9. С. 46–51. [Vasil'yev A. P., Strel'tsova N. N., Sekisova M. A. The nature of a microcirculatory change in hypertensive patients during increased blood pressure. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013; 9: 46–51. (In Russ.)]

6. Корнеева Н. В. Оценка состояния микроциркуляторного русла и микроциркуляции у практически здоровых людей молодого возраста, прекративших курение табака // Дальневосточный медицинский журнал. 2016. № 3. С. 88–91. [Korneeva N. V. A study of the microvasculature and microcirculation in otherwise young subject's former smokers. *Dalnevostochnyi meditsinskii zhurnal*. 2016; 3: 88–91. (In Russ.)]

7. Явная И. К. Влияние курения табака на эндотелий сосудов и микроциркуляторное русло // Дальневосточный медицинский журнал. 2012. № 2. С. 136–139. [Yavnaya I. K. Smoking influence on cardiovascular system: microcirculatory tract and endothelium. *Dalnevostochnyi meditsinskii zhurnal*. 2012; 2: 136–139. (In Russ.)]

8. Воронина Л. П., Полунина О. С., Севостьянова И. В. Взаимосвязь табакокурения и микроциркуляторных нарушений у студентов-медиков // Астраханский медицинский журнал. 2014. Т. 9. № 2. С. 35–40. [Voronina L. P., Polunina O. S., Sevost'yanova I. V. The interconnection of smoking and microcirculatory disturbances among medical students. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal*. 2014; 9 (2): 35–40. (In Russ.)]

9. Klein J., Diaba-Nuhoho P., Giebe S. et al. Regulation of endothelial function by cigarette smoke and next-generation tobacco and nicotine products. *Pflugers Arch*. 2023 Jul; 475 (7): 835–844. DOI: 10.1007/s00424-023-02824-w.

10. Корнеева Н. В., Сиротин Б. З. Микроциркуляторное русло у ранее куривших пациентов с артериальной гипертензией // Лечащий врач. 2019. № 2. С. 6–10. [Korneeva N. V., Sirotin B. Z. Microcirculatory bed in previously smoked patients with arterial hypertension. *Lechashhi vrach*. 2019; 2: 6–10. (In Russ.)]

11. Харин А. В., Аверьянова И. В., Вдовенко С. И. Оценка морфофункционального состояния микроциркуляторного русла у курящих юношей // Анализ риска здоровью. 2019. № 3. С. 112–117. [Kharin A. V., Aver'yanova I. V., Vdovenko S. I. Assessing morphofunctional state of microcirculation channel in smoking young males. *Health Risk Analysis*. 2019; 3: 112–117. (In Russ.)] DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.13.

12. Бондарь В. Г., Хелимская И. В. Сравнительная оценка показателей микроциркуляции у курящих лиц и у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Дальневосточный медицинский журнал. 2015. № 3. С. 17–21. [Bondar' V. G., Khelimskaia I. V. Comparative assessment of microcirculation indicators in smoking persons and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Dalnevostochnyi meditsinskii zhurnal*. 2015; 3: 17–21. (In Russ.)]

13. Хелимская И. В., Бондарь В. Г. Влияние курения на показатели функции внешнего дыхания и микроциркуляцию у учащихся железнодорожных вузов // Амурский медицинский журнал. 2014. № 2 (6). С. 13–16. [Khelimskaia I. V., Bondar' V. G. Influence of smoking on indices of function of external respiration and microcirculation in students of railway high schools. *Amurskii meditsinskii zhurnal*. 2014; (2–6): 13–16. (In Russ.)]

14. Стрельцова Н. Н., Васильев А. П. Влияние курения на функциональное состояние микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии и клинико-anamnestические данные больных артериальной гипертензией // Лазерная медицина. 2020. Т. 24. № 4. С. 24–31. [Strel'tsova N. N., Vasil'yev A. P. The influence of smoking on the functional state of microcirculation according to laser doppler flowmetry and clinical anamnestic data of patients with arterial hypertension. *Lazernaya meditsina*. 2020; 24 (4): 24–31. (In Russ.)] DOI: 10.37895/2071-8004-2020-24-4-24-31.

15. Гурова О. А. Состояние микроциркуляции крови у юношей при табакокурении и после отказа от него // Новые исследования. 2019. № 4 (60). С. 79–83. [Gurova O. A. Blood microcirculation in young men when smoking and after giving up smoking. *Novye issledovaniya*. 2019; (4–60): 79–83. (In Russ.)]

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, СОЦИОЛОГИЯ И ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 614.2:616-082

DOI 10.24412/2220-7880-2024-4-43-48

ПОДХОДЫ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

^{1,3}Бурькин И. М., ²Бадертдинов И. И., ^{3,4}Юпатов Е. Ю.

¹Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России, Москва, Россия (109028, Хохловский переулок, вл. 10, стр. 5), e-mail: pharmdoc@yandex.ru

²ООО «Сбердевайсы», Москва, Россия (121165, Москва, Кутузовский проспект, д. 32)

³Казанская государственная медицинская академия – Филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия (420012, Казань, ул. Бутлерова, 36)

⁴Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, Россия (420012, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 74)

В здравоохранении в последние годы регистрируется большое число проектов использования искусственного интеллекта для решения медицинских проблем, и, несомненно, данные технологии начинают оказывать существенное влияние на систему здравоохранения. Использование машинного обучения (МО) в решении медицинских задач – одно из направлений внедрения искусственного интеллекта в медицину. В рамках существующего правового поля в целях содействия врачу в принятии клинически значимых решений используются клинические рекомендации – набор положений и суждений, сформированных на основе доказательной медицины. Цель: разработка подходов к использованию инструментов искусственного интеллекта для построения прогностических моделей и формирования критериев принятия клинических решений у беременных женщин с начальными формами хронических заболеваний вен. Исследование было построено на данных, полученных в результате обследования 221 беременной женщины с признаками стадии С1 хронической венозной недостаточности по классификации CEAP и 98 беременных без визуальных и клинических признаков хронических заболеваний вен.

Модель, полученная в настоящем исследовании, учитывает разнородные факторы, касающиеся материнского организма – а именно состояние венозной системы, отраженного в показателе индекса эластичности, связанного с ним состояния капиллярной крови у пациенток с повышенной массой тела и имевших артериальную гипертензию. В целом объединение показавших свою значимость факторов демонстрирует роль эндотелиопатии в развитии преждевременных родов. На основе полученной информации можно рекомендовать использование машинного обучения для совершенствования качества оказания медицинской помощи в акушерстве и гинекологии. Разработанная методология позволяет использовать результаты машинного обучения для совершенствования действующих клинических рекомендаций. Перспективны дальнейшие исследования в данной области, направленные на использование искусственного интеллекта для повышения качества и безопасности медицинской помощи.

Ключевые слова: машинное обучение, искусственный интеллект, клинические рекомендации, акушерство и гинекология.

USE OF MACHINE LEARNING TO DEVELOP CLINICAL GUIDELINES

^{1,3}Burykin I. M., ²Badertdinov I. I., ^{3,4}Yupatov E. Yu.

¹Center for Expertise and Quality Control of Medical Care of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia (109028, Khokhlovsky Lane, ter. 10, bldg. 5), e-mail: pharmdoc@yandex.ru

²ООО Sberdevices, Moscow, Russia (121165, Moscow, Kutuzovsky Ave., 32)

³Kazan State Medical Academy – Branch of the Institution of Further Professional Education, Kazan, Russia (420012, Kazan, Butlerov St., 36)

⁴Institute of Fundamental Medicine and Biology Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia (420012, Kazan, K. Marx St., 74)

Recently, a large number of projects using artificial intelligence to solve medical problems have been registered. Undoubtedly, these technologies are significantly contributing to modern-day healthcare. The use of machine learning (ML) in solving medical problems is one of the directions for introducing artificial intelligence into medicine. Clinical guidelines, a set of evidence-based recommendations, are used to assist the doctor in making clinically significant decisions. The main goal is to develop approaches to the use of artificial intelligence for prognostic modelling and developing criteria for making clinical decisions about the care of pregnant women with initial forms of chronic venous disorders (CvED). 221 pregnant women with the signs of stage C1 CvED and 98 pregnant women without any visual or clinical signs of the disease. The model takes into account different factors, such as: functional state of the venous system, elasticity index, and capillary blood flow in patients with increased body weight and

arterial hypertension. In general, a number of significant factors has demonstrated the role of endothelial dysfunction in the development of preterm birth. Based on the data obtained, the use of machine learning may be recommended to improve the quality of medical care in obstetrics and gynecology. The developed methodology makes it possible to use the results of machine learning to improve current clinical guidelines. Further research in this area is needed aimed at using artificial intelligence to improve the quality and safety of medical care. Keywords: children, medical examination, preventive medical examination, primary disease incidence, newly diagnosed pathology.

Keywords: machine learning, artificial intelligence, clinical guidelines, obstetrics and gynecology.

Введение

Искусственный интеллект – синтетическая технология на основе информатики (computer science) и машинного обучения (machine learning), которая воспроизводит человеческий процесс принятия решений. Данная технология существенно меняет наш мир и человеческое общество. Возможности искусственного интеллекта (ИИ) начали использоваться во многих сферах человеческой деятельности для решения самых разных проблем: распознавание образов, прогноз экономических показателей, анализ шаблонов поведения потребителей и др. Здоровоохранение не является исключением, и в последние годы регистрируется большое число проектов использования искусственного интеллекта для решения медицинских проблем, и, несомненно, данные технологии начинают оказывать существенное влияние на систему здравоохранения.

Использование машинного обучения (МО) в решении медицинских задач – одно из направлений внедрения искусственного интеллекта в медицину. В основе машинного обучения лежит синтез методов математики, статистики, информационных технологий и алгоритмов. В рамках данного раздела искусственного интеллекта используется большое число методов и подходов: нейронные сети, генетические алгоритмы, кластерный анализ, индукция правил, логистическая регрессия [1]. Прогресс в этой области связан с повышением производительности компьютеров, разработкой нелинейных методов анализа, формированием больших массивов данных. В медицине машинное обучение используется для решения различных прикладных задач, связанных с диагностикой заболеваний, подбора оптимального лечения, повышения эффективности медицинской организации [2]. Алгоритмы машинного обучения используются для выявления патологии на рентгеновских снимках, ранней диагностики нарушений работы сердца на основе анализа кардиограммы [3, 4, 5].

Однако попытки внедрения машинного обучения в реальную медицинскую практику сопровождаются рядом проблем. Результаты прогноза, полученного на основе моделирования, существенно зависят от качества обучающей выборки. Поэтому ошибки и дефекты в наборах данных для обучения существенно искажают результаты прогноза построенной модели. Полученные модели часто достаточно сложно интерпретировать. В частности, результаты обучения нейронных сетей представляют собой «черный ящик» – сеть определенной архитектуры с набором весовых коэффициентов, которые определяют прогностические свойства модели. Соответственно, практикующему врачу сложно понять, на основе каких принципов нейронная сеть выносит те или иные клинические решения.

Это также порождает проблему ответственности за получаемые в рамках машинного обучения рекомендации для врача и пациента, правовой статус которых до конца не установлен. Соответственно, возникает правомерный вопрос: возможно ли полностью отдать на откуп искусственного интеллекта принятие решений

во врачебной сфере? Соответственно, вопрос о степени содействия искусственного интеллекта врачу в принятии обоснованных клинических решений, от которых зависит жизнь пациента остается открытым.

В рамках существующего правового поля в целях содействия врачу в принятии клинически значимых решений используются клинические рекомендации – набор положений и суждений, сформированных на основе доказательной медицины [6]. Основу разработки клинических рекомендаций составляют клинические исследования, в рамках которых оценивается достоверность различных гипотез или суждений [7]. Ограничением подобного подхода являются высокая стоимость и длительность проведения исследований. Клинические исследования проводятся на гомогенной выборке пациентов, поэтому в реальной клинической практике эффект не всегда воспроизводим и соответствует результатам первоначальных рандомизированных клинических исследований.

Учитывая, что в настоящий момент собирается большой объем данных, который содержит большое число «потенциально» полезных закономерностей, одним из актуальных направлений исследований является формализация решений, получаемых в ходе обработки данных с использованием инструментов машинного обучения, в формат, пригодный для включения в клинические рекомендации. Однако методология разработки клинических рекомендаций с использованием результатов машинного обучения на текущий момент не разработана должным образом.

Цель настоящей работы: разработка подходов к использованию инструментов ИИ для построения прогностических моделей и формирования критериев принятия клинических решений у беременных женщин с начальными формами хронических заболеваний вен.

Материал и методы

Тренировочная выборка пациенток. Исследование проводилось на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФБГОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в сотрудничестве с кафедрой биохимии, биотехнологии и фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета. Всего за период с 2015-го по 2019-й г. были обследованы 319 беременных женщин в I, II и III триместрах гестации в возрасте от 19 до 40 лет.

Обследование беременных проводили в соответствии с действовавшими на тот период регламентирующими документами: руководствами и клиническими рекомендациями [8, 9]. Критерием включения в исследование было: одноплодная беременность живым жизнеспособным плодом. Критериями невключения были: сердечная недостаточность высокого функционального класса, дерматит, периферическая нейропатия, аллергическая реакция на лекарственные препараты или компоненты трикотажа, наличие хронических заболеваний вен более высокого класса, чем С1, по классификации CEAP.

Исследование было построено на данных, полученных в результате обследования 221 беременной женщины с признаками стадии С1 хронической венозной недостаточности по классификации СЕАР и 98 беременных без визуальных и клинических признаков хронических заболеваний вен [10].

Исходом в настоящем исследовании явилась угроза преждевременных родов на сроке 22–36,6 недели в соответствии с критериями, установленными клиническими рекомендациями [8].

Перечень прогностических переменных включал в себя: сочетание симптомов хронических заболеваний вен, индекс массы тела (ИМТ), наличие артериальной гипертензии в анамнезе (АГ), индекс эластичности в 1-м, 2-м и 3-м триместре, среднее артериальное давление (САД), частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень экспрессии HIF1 α , вязкость крови при скорости сдвига 153 С-1, уровень экспрессии ICAM, уровень экспрессии pfpb.

Во всех случаях было получено добровольное информированное согласие пациенток для участия в исследовании. Исследование одобрено в рамках этического комитета организации.

Статистический анализ. Исследование проходило в два этапа. На первом этапе была проведена сравнительная оценка различных моделей машинного обучения: многослойный перцептрон (multilayer perceptron), логистическая регрессия (logistic regression), градиентный бустинг над деревьями решений (gradient boosting decision tree), алгоритмы случайного леса (random forest) [11,12].

Многослойный перцептрон (multilayer perceptron) – это класс искусственных нейронных сетей прямого пространства, состоящих как минимум из трех слоев: входного, скрытого и выходного. За исключением входных, все нейроны используют нелинейную функцию активации. При обучении MLP использовались обучение с учителем и алгоритм обратного распространения ошибки.

Логистическая регрессия, или логит-модель (англ. logit model), – статистическая модель, используемая для прогнозирования вероятности возникновения некоторого события путем его сравнения с логистической кривой. Эта регрессия выдает ответ в виде вероятности бинарного события (1 или 0).

Градиентный бустинг над решающими деревьями – это метод машинного обучения, который использует композицию решающих деревьев для улучшения предсказательной способности модели. Градиентный бустинг строит каждое следующее дерево таким образом, чтобы исправить ошибки, сделанные предыдущими деревьями. Таким образом, модель постепенно улучшается и достигает более высокой точности [13].

Алгоритм случайного леса (random forest) – универсальный алгоритм машинного обучения, суть которого состоит в использовании ансамбля решающих деревьев. Само по себе решающее дерево предоставляет крайне невысокое качество классификации, но из-за большого их количества результат значительно улучшается [13].

Для формирования формализованных критериев все переменные, включенные в модель, были трансформированы исходя из клинической интерпретации нормы и патологии на основе бинарной трансформации. Анализ проводили с использованием языка python 3.10 и библиотеки scikit-learn [14].

На втором этапе была построена детальная модель прогноза на основе логистической регрессии. На первом

этапе в модель включались все переменные. Оценивалась достоверность модели. При $p < 0,05$ модель считалась значимой. В рамках анализа первоначальной модели оценивали значимость каждой переменной. На втором этапе в рамках пошаговой регрессии модель пересматривали и оставляли только те переменные, которые имели статистическую значимость. Для итоговой модели оценивали эффективность прогноза на основе оценки коэффициентов точности, специфичности и чувствительности. Все статистические расчеты были проведены с использованием программы JAMOVI.

Результаты исследования

В рамках проведенного исследования были определены параметры моделирования. Часть параметров моделей машинного обучения была выбрана опытным путем, часть использована на основе общепринятых подходов и включенных в состав использованного программного обеспечения.

Формирование модели на основе нейронных сетей носило итеративный (циклический) характер. Для проведения моделирования нами была выбрана следующая структура нейронной сети. Сеть имела два скрытых слоя по 300 нейронов с функцией активации «relu». Последний слой имел два нейрона и функцию активации «softmax». Общее число параметров в сети составило 95 102. Оптимизация параметров сети была проведена с использованием алгоритма «adam». В качестве регуляризации был использован Dropout. Модели логистической регрессии, GBDT, RF были использованы со стандартными параметрами из библиотеки scikit-learn.

На основе анализа литературы нами были выбраны следующие метрики (табл. 1) оценки качества получаемых моделей [15].

Таблица 1

Выбранные метрики для оценки моделей, полученных в ходе машинного обучения [15]

Критерий, краткое обозначение	Показатель
f1-macro	f1 на классах с макроусреднением
roc_auc	значение метрики ROC AUC (Area under the ROC Curve)
pres_pos	precision на положительном классе
recall_pos	recall на положительном классе
f1_pos	f1 на положительном классе
accuracy	точность

Метрики были измерены на основе кросс-валидации с размером фолдов 5, что соответствует 5 итерациям с размером тестовой выборки, равным 20% от общей выборки. Разделение выборки было проведено со стратификацией по целевой переменной для обеспечения соответствия распределения в каждой подвыборке распределению целевой переменной. Результаты усредненных значений метрик представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, градиентный бустинг представил наилучший результат по метрикам f1-macro, pres_pos, f1_pos, accuracy. Модель на основе логистической регрессии показала лучший результат по метрике roc_auc. Следует отметить, что все алгоритмы показали хорошие результаты по разным метрикам. Однако, если учитывать малый размер датасета, различия между моделями можно полагать незначительными.

Таблица 2

Оценка моделей по метрикам классификации («+» отмечены наиболее высокие показатели среди проанализированных моделей)

Критерий	Модель lr	Модель gb	Модель rf	Модель mlp
f1-macro	0,872	0,903+	0,885	0,894
roc_auc	0,926+	0,916	0,885	0,914
pres_pos	0,814	0,903+	0,858	0,879
recall_pos	0,8	0,8	0,785	0,8
f1_pos	0,801	0,846+	0,818	0,833
accuracy	0,912	0,937+	0,924	0,930

По нашему мнению, полученные результаты свидетельствуют о том, что различные алгоритмы машинного обучения в целом обладают хорошей прогностической ценностью. Однако эффективность прогноза будет определяться качеством и объемом данных. Сравнительная оценка позволяет выбрать модель наиболее эффективную с точки зрения качества прогноза. Вместе с тем имеются допущения, связанные с тем, что часть исходных параметров моделей устанавливается экспертным путем, что приведет к низкой воспроизводимости результатов. К сожалению, на текущий момент стандартизация моделей машинного обучения не установлена, поэтому результаты моделирования разными исследователями на различных исходных положениях будут отличаться.

Для оценки утилитарности получаемых моделей мы предприняли попытку проинтерпретировать полученные модели. Несомненно, разные критерии имеют различную степень влияния на результирующую переменную, поэтому определение предикторов, имеющих существенное влияние на исследуемую переменную, крайне актуально.

Для интерпретации модели на основе градиентного бустинга над решающими деревьями был использован метод «Feature Importance» [16]. Результаты в виде перечня показателей, ранжированных по степени значимости на зависимую переменную, представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты оценки значимости признаков, полученных на основе метода «Feature Importance» для модели градиентного бустинга над решающими деревьями

№	Показатель	Оценка
1	Наличие артериальной гипертензии у пациентки по данным анамнеза	0,273143198
2	Наличие сочетания симптомов хронических заболеваний вен нижних конечностей	0,135095329
3	Экспрессия ICAM	0,110309719
4	Индекс эластичности общей бедренной вены во 2-м триместре	0,076563232
5	Индекс эластичности общей бедренной вены в 3-м триместре	0,072432855
6	Вязкость крови при скорости сдвига 153 С ⁻¹	0,069803326
7	Экспрессия PPBP	0,057393409
8	Медиана частоты сердечных сокращений в 1-м, 2-м, 3-м триместре	0,0541892
9	Индекс массы тела (ИМТ) в 1-м триместре	0,039760296
10	Экспрессия HIF1a	0,0396061

№	Показатель	Оценка
11	Индекс эластичности общей бедренной вены в 1-м триместре	0,023971476
12	Медиана среднего артериального давления в 1-м, 2-м, 3-м триместре	0,018606615

Как видно из таблицы 3, наиболее значимыми оказались признаки «наличие артериальной гипертензии по данным анамнеза», «сочетание симптомов хронических заболеваний вен нижних конечностей», «экспрессия ICAM». Применение методики позволило оценить вклад каждого фактора в результирующую переменную. Это полезно с точки зрения дальнейших исследований для оценки роли данных факторов в развитии невынашивания беременности.

Для интерпретации логистической регрессии было проведено упрощение модели на основе пошагового исключения незначимых факторов. В результате регрессионное уравнение было пересмотрено и оставлены только статистически значимые факторы (табл. 4).

Таблица 4

Результаты оценки значимости и влияния исследуемых факторов на риск развития преждевременных родов на втором этапе итерации после пошагового исключения незначимых предикторов регрессионной модели

Значимость модели $\chi^2 p < 0.001$		
Предиктор	Уровень значимости, p	Вес
Индекс массы тела (ИМТ) в 1-м триместре	0,02	1,27
Наличие артериальной гипертензии у пациентки по данным анамнеза	<0,001	5,07
Индекс эластичности общей бедренной вены в 3-м триместре	0,01	1,37
Вязкость крови при скорости сдвига 153 С ⁻¹	0,02	2,01

На основе проведенной бинаризации факторов была проведена формализация модели, которая может быть интерпретирована медицинскими работниками в реальной клинической практике для принятия клинически значимых решений (табл. 5).

Таблица 5

Критерии риска, сформулированные на основе проведенного математического моделирования с использованием бинарной логистической регрессии

№	Условие (критерий)	Да/нет
1	Имеется ли повышение ИМТ у пациентки выше 25?	Да – 1 балл / нет – 0
2	Индекс эластичности в 3-м триместре был больше, чем 1,11?	Да – 1 балл / нет – 0
3	Есть ли АГ у пациентки по данным анамнеза?	Да – 5 баллов / нет – 0
4	Есть ли замедление скорости сдвига по данным вискозиметрии выше 1,5 см/с?	Да – 2 балла / нет – 0

Интерпретация полученных результатов:
 0 баллов – минимальный риск,
 9 баллов – максимальный риск

На основе результатов моделирования сформулированы четыре суждения, которые помогают врачу оценить риск преждевременных родов. При положительном ответе на каждый вопрос определяется количество баллов, пропорциональное риску возникновения события. Подобная шкала может быть использована в реальной практике и при дальнейшей валидации включена в состав клинических рекомендаций.

Обсуждение

Попытки использования искусственного интеллекта в акушерстве и гинекологии не являются новыми. В частности, инструменты искусственного интеллекта были использованы для оценки и отбора эмбрионов с высоким имплантационным потенциалом. Это позволяет прогнозировать успех развития эмбриона и увеличивать индекс их выживаемости, что, в свою очередь, улучшает исходы ведения пациенток с нарушениями репродуктивной функции [17]. На основе инструментов ИИ разрабатываются подходы к оптимизации терапии пациенток с эндометриозом [18]. Определенный успех достигнут в использовании ИИ для улучшения скрининга рака шейки матки [19].

К сожалению, единого подхода к использованию инструментов ИИ не существует, различными исследователями используются различные инструменты машинного обучения: деревья решений, логистическая регрессия, нейронные сети [20, 21]. Для решения этой проблемы оптимальным направлением является стандартизация разработки и применения инструментов ИИ в системе здравоохранения. Необходима унификация подходов к разработке и обучению моделей, чтобы повысить устойчивость получаемых моделей. Определенный оптимизм внушает то, что данному вопросу в Российской Федерации уделяется особое внимание [22].

Другой не менее значимой проблемой является интерпретации получаемых моделей. Если модели на основе нейронных сетей представляют собой «черный ящик», то на основе моделей деревьев решений и логистической регрессии исследователи получают набор правил [21, 23]. Например, на основе логистической регрессии были созданы номограммы, позволяющие врачам прогнозировать послеоперационные осложнения у женщин с эндометриозом и содействовать оптимальной тактике их лечения [24]. Следует отметить и ограничения построения моделей машинного обучения, связанных с малым объемом выборок и отсутствием данных для сравнения [20]. Проблема ответственности за принимаемые решения также должна быть рассмотрена в этом контексте. Если получаемая модель не может быть интерпретирована с клинической точки зрения, то врач затруднен в полном использовании модели для решения клинических

задач. Подобные результаты могут являться обоснованием дополнительных исследований по поиску реальных биохимических и физиологических механизмов, лежащих в основе выявленных закономерностей. Наоборот, если модель может быть интерпретирована с позиции клинического смысла, ее ценность существенно увеличивается и она улучшает существующие подходы к лечению и диагностике заболеваний.

Модель, полученная в настоящем исследовании, также учитывает разнородные факторы, касающиеся материнского организма, а именно состояния венозной системы, отраженное в показателе индекса эластичности, связанного с ним состоянием капиллярной крови у пациенток с повышенной массой тела и имевших артериальную гипертензию. В целом объединение показавших свою значимость факторов демонстрирует роль эндотелиопатии в развитии преждевременных родов. Это согласуется с данными ранее проведенных исследований, в которых показана взаимосвязь факторов, ведущих к эндотелиальной дисфункции и преждевременным родам [25, 26].

Использованная бинаризация факторов (предикторов) позволяет перейти к набору клинических суждений, удобных для использования в реальной клинической практике. Формирование формализованных правил, имеющих определенную степень достоверности, позволяет внедрять их в действующие клинические рекомендации [6]. Формализуемые правила также могут быть использованы в медицинской информационной системе при построении систем поддержки принятия врачебных решений. Предложенная модель масштабируема, и по мере увеличения объема наблюдений и переобучения модели прогноз предложенной модели может быть существенно улучшен.

Заключение

На основе полученной информации можно рекомендовать использование машинного обучения для повышения качества оказания медицинской помощи в акушерстве и гинекологии. Разработанная методология позволяет использовать результаты машинного обучения для совершенствования действующих клинических рекомендаций. Перспективны дальнейшие исследования в данной области, направленные на использование искусственного интеллекта для повышения качества и безопасности медицинской помощи.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Crossnohere N.L., Elsaid M., Paskett J. et al. Guidelines for Artificial Intelligence in Medicine: Literature Review and Content Analysis of Frameworks. *J. Med. Internet Res.* 2022; 24 (8): e36823.
2. Wang F., Preininger A. AI in Health: State of the Art, Challenges, and Future Directions. *Yearb Med. Inform.* 2019; 28 (1): 16–26.
3. Emmert-Streib F., Dehmer M. A Machine Learning Perspective on Personalized Medicine: An Automated, Comprehensive Knowledge Base with Ontology for Pattern Recognition. *MAKE.* 2018; 1 (1): 149–156.
4. Johnson K.W., Torres S.J., Glicksberg B.S. et al. Artificial Intelligence in Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018; 71 (23): 2668–79.
5. Yang H., Lee E.K. Healthcare analytics: from data to knowledge to healthcare improvement. Hoboken, New Jersey: Wiley, 2016. 641 p.
6. Омельяновский В.В., Сура М.В., Деркач Е.В., Авксентьева М.В. Клинические рекомендации: от разработки к вне-

дрению // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2020. № 4 (42). С. 45–50 [Omel'yanovsky V.V., Sura M.V., Derkach E.V., Avksent'yeva M.V. Clinical guidelines: from development to implementation. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor.* 2020; (4–42): 45–50 (In Russ.)]

7. National Health and Medical Research Council (Australia). A guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines. Canberra: National Health and Medical Research Council, 1999.

8. Преждевременные роды. Клинические рекомендации (письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 17.12.2013 № 15-4/10/2-9480). Москва: Российское общество акушеров-гинекологов, 2013. 32 с. [Prezhdevremennyye rody. Clinical recommendations. (letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 17.12.2013 N 15-4/10/2-9480). Moscow, 2013. 32 p. (In Russ.)]

9. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (протокол лечения) (письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.06.2016. № 15-4/10/2-3482). Москва: Российское общество акушеров-гинекологов, 2016. 32 с. [Vykidysh v rannye sroki beremennosti: diagnostika i taktika vedeniya. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya) clinical recommendations (treatment protocol) (letter from the Ministry of Health of the Russian Federation dated 06/07/2016 N 15-4/10/2-3482). Moscow, 2016. 32 p. (In Russ.)]
10. Юпатов Е.Ю. Особенности центральной гемодинамики, функционального состояния вен нижних конечностей и перинатальные исходы у беременных женщин с начальными формами флебопатий // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022. Т. 21. № 1. С. 29–35. [Yupatov E. Yu. Features of central hemodynamics, functional state of veins of the lower extremities and perinatal outcomes in pregnant women with initial forms of phleboopathy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2022; 21 (1): 29–35. (In Russ.)]
10. Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань: Медицина, 2006. 374 с. [Khafizyanova R. Kh., Burykin I. M., Aleeva G. N. *Matematicheskaya statistika v eksperimental'noi i klinicheskoi farmakologii*. Kazan: Medicine; 2006. 374 p. (In Russ.)]
12. Bozdogan H. Statistical data mining and knowledge discovery. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC, 2004. 624 p.
13. Hastie T., Tibshirani R., Friedman J.H. The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction. New York, NY: Springer, 2009. 758 p.
14. Pedregosa F., Varoquaux G., Gramfort A. et al. Scikit-learn: Machine learning in Python. *The Journal of machine Learning research*. 2011; 12: 2825–30.
15. Bishop C. M. Pattern Recognition and Machine Learning. New York: Springer, 2006. 738 p.
16. Friedman J.H. Greedy function approximation: a gradient boosting machine. *Annals of statistics*. 2001; 29 (5): 1189–1232.
17. Bhaskar D., Chang T.A., Wang S. Current trends in artificial intelligence in reproductive endocrinology. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2022; 34 (4): 159–163.
18. Sivajohan B., Elgendi M., Menon C. et al. Clinical use of artificial intelligence in endometriosis: a scoping review. *NPJ Digit Med*. 2022; 5 (1): 109.
19. Hou X., Shen G., Zhou L. et al. Artificial Intelligence in Cervical Cancer Screening and Diagnosis. *Front Oncol*. 2022; 12: 851367.
20. Akazawa M., Hashimoto K. Artificial intelligence in gynecologic cancers: current status and future challenges – a systematic review. *Artif Intell Med*. 2021; 120: 102164.
21. Wang Y.F., Chang M.Y., Chiang R.D. et al. Mining medical data: a case study of endometriosis. *J. Med. Syst*. 2013; 37(2): 9899.
22. Морозов С.П., Зинченко В.В., Хоружая А.Н., Шарова Д.Е., Ахмад Е.С., Андрейченко А.Е., Владимировский А.В. Стандартизация искусственного интеллекта в здравоохранении: Россия выходит в лидеры // Врач и Информационные Технологии. 2020. № 2. С. 12–9. [Morozov S. P., Zinchenko V. V., Khoruzhaya A. N., Sharova D. E., Akhmad E. S., Andreichenko A. E., Vladimirovsky A. V. Standardization of artificial intelligence in healthcare: Russia is becoming a leader. *Doctor and Information Technologies*. 2021; 2: 12–9 (in Russ.)]
23. Kong L., Nilsson I.A.K., Gissler M., Lavebratt C. Associations of Maternal Diabetes and Body Mass Index with Offspring Birth Weight and Prematurity. *JAMA Pediatr*. 2019; 173 (4): 371–8.
24. Vesale E., Roman H., Abo C. et al. Predictive approach in managing voiding dysfunction after surgery for deep endometriosis: a personalized nomogram. *International Urogynecology Journal*. 2021; 32 (5): 1205–12.
25. Chen X., Scholl T.O. Maternal biomarkers of endothelial dysfunction and preterm delivery. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e85716.
26. Lane-Cordova A.D., Gunderson E.P., Carnethon M.R. et al. Pregnancy endothelial dysfunction and birth outcomes: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Hypertens Res*. 2018; 41 (4): 282–9.

УДК 616.89

DOI 10.24412/2220-7880-2024-4-48-54

ВАЛИДИЗАЦИЯ АНКЕТЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ МАРКЕРОВ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЛИЦ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА

¹Вишняков А.В., ¹Злоказова М.В., ²Соловьёв А.Г.

¹ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: vishnyakovav2000@gmail.com

²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия (163069, г. Архангельск, Троицкий пр-т, 51).

На сегодняшний день важнейшей государственной задачей является комплектование вооруженных сил Российской Федерации психически здоровыми кадрами. Для обеспечения безопасности жизнедеятельности населения, а также предупреждения чрезвычайных ситуаций необходимы мероприятия, направленные на улучшение диагностики психических расстройств у лиц призывного возраста. Трудности выявления группы риска по психическим расстройствам среди призывников обусловлены недостаточной изученностью этиопатогенетически значимых биопсихосоциальных факторов в данной категории, а также отсутствием валидизированных дополнительных диагностических тестов. Авторами разработана анкета из 29 пунктов, направленных на выявление маркеров психических расстройств у лиц призывного возраста. Проведена процедура валидизации анкеты среди призывников, проходивших врачебную комиссию в психиатрическом стационаре в 2022–2023 гг. (n=384). Обоснована содержательная и внешняя валидность, доказаны надежность-устойчивость, надежность-согласованность и высокая разделительная способность анкеты. Оценена возможность прогнозирования наличия расстройств личности и умственной отсталости у призывников при помощи анкеты. Критериальная валидность анкеты составляет 89,3%. Разработанную анкету рекомендуется использовать при обследовании призывников на предмет наличия психических расстройств.

Ключевые слова: лица призывного возраста, призывники, психические расстройства, валидизация анкеты.

VALIDATION OF THE QUESTIONNAIRE FOR IDENTIFICATION OF MENTAL DISORDER MARKERS IN PERSONS OF MILITARY AGE

¹Vishnyakov A. V., ¹Zlokazova M. V., ²Solov'yov A. G.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: vishnyakovav2000@gmail.com

²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia (163069, Arkhangelsk, Troitsky Ave., 51)

To date, recruitment of the armed forces of the Russian Federation with mentally healthy personnel is the most important government task. In order to ensure the safety of the population and prevent emergency situations, it is necessary to improve mental disorder diagnosis in persons of military age. Difficulties in identifying a risk group for mental disorders among conscripts are due to insufficient knowledge of etiopathogenetically significant biopsychosocial factors in this group of people, as well as the lack of validated diagnostic tests. The authors have developed a questionnaire of 29 items aimed at identifying markers of mental disorders in people of military age. A questionnaire validation procedure has been carried out among conscripts who underwent mental health screening in the hospital in 2022–2023 (n=384). The internal and external validity, reliability-stability, reliability-consistency and high separation capacity of the questionnaire have been proved. The possibility of predicting personality disorders and mental retardation in conscripts using the questionnaire has been assessed. The criterion validity of the questionnaire is 89.3%. The questionnaire is recommended to be used mental health screening of conscripts.

Keywords: persons of military age, conscripts, mental disorders, questionnaire validation.

Введение

При комплектовании вооруженных сил Российской Федерации повышенное внимание необходимо уделять состоянию психического здоровья кадрового состава, что коррелирует с данными по сотрудникам других силовых ведомств в чрезвычайных условиях профессиональной деятельности [1]. Установлено, что психические расстройства являются причиной 50,8% всех досрочных увольнений у лиц, проходящих военную службу по призыву [2]. В связи с этим особое значение для обеспечения безопасности жизнедеятельности населения и предупреждения чрезвычайных ситуаций приобретают исследования, направленные на улучшение диагностики психических расстройств у призывников в рамках медицинского сопровождения подготовки к военной службе [3, 4].

Считается, что до начала военной службы у юношей допризывного и призывного возраста ведущая роль в развитии психических расстройств принадлежит социально-психологическим и биологическим факторам. Военно-профессиональный фактор в дальнейшем может стать триггерным механизмом для клинической манифестации психических нарушений [5]. Следовательно, совершенствование диагностики психических расстройств у призывников предполагает раннее выявление наиболее значимых этиопатогенетических факторов. Однако прогностическая ценность различных маркеров психических расстройств у лиц призывного возраста изучена недостаточно. При этом отсутствуют валидизированные диагностические тесты, которые можно использовать в качестве дополнительных методик, повышающих точность результатов психиатрических осмотров призывников [6, 7].

В качестве такой методики предлагается разработанная авторами анкета для выявления маркеров психических расстройств у лиц призывного возраста (далее – анкета).

Цель исследования: валидизация анкеты для выявления маркеров психических расстройств у лиц призывного возраста.

Материал и методы

Валидизированный вариант анкеты для выявления маркеров психических расстройств у лиц призывного возраста (Вишняков А. В., Злоказова М. В., Соловьев А. Г., 2023) включает 29 пунктов, направленных на выявление биопсихосоциальных маркеров психических расстройств у призывников:

1. В данный момент я учусь и/или работаю: ДА; НЕТ.
2. Я вырос в городской местности: ДА; НЕТ.

3. Моим воспитанием занимался только один из родителей (мама или папа) или не занимался никто: ДА; НЕТ.

4. В моей семье часто случались/случаются ссоры: ДА; НЕТ.

5. У меня двое или больше братьев/сестер: ДА; НЕТ.

6. Среди моих родственников были/есть те, кто наблюдался/лечился у психиатра/нарколога: ДА; НЕТ.

7. В данный момент я живу: С РОДИТЕЛЯМИ; С ДЕВУШКОЙ; В ОБЩЕЖИТИИ; ОДИН.

8. У меня хорошие отношения со сверстниками: ДА; НЕТ.

9. Меня часто обижали/обижают в школе: ДА; НЕТ.

10. В школе у меня не было/нет друзей: ДА; НЕТ.

11. У меня нет друзей: ДА; НЕТ.

12. В школе я часто с кем-нибудь ссорился/ссорюсь: ДА; НЕТ.

13. Я могу совершать внезапные необдуманные поступки: ДА; НЕТ.

14. Я очень вспыльчивый: ДА; НЕТ.

15. Если меня сильно обижают, я могу ударить: ДА; НЕТ.

16. У меня есть хронические заболевания: ДА; НЕТ.

17. Я наблюдался/лечился у невролога: ДА; НЕТ.

18. Я наблюдался/лечился у психиатра: ДА; НЕТ.

19. Я периодически употребляю алкоголь: ДА; НЕТ.

20. Я пробовал наркотические вещества или пробовал нюхать клей/бензин/другие химические вещества: ДА; НЕТ.

21. Я провожу много времени в Интернете: ДА; НЕТ.

22. В последнее время у меня часто бывает плохое настроение или мое настроение часто меняется: ДА; НЕТ.

23. В последнее время я часто испытываю тревогу: ДА; НЕТ.

24. В последнее время меня беспокоят проблемы со сном: ДА; НЕТ.

25. У меня бывают суицидальные мысли: ДА; НЕТ.

26. Случалось такое, что я намеренно наносил себе порезы: ДА; НЕТ.

27. У меня есть татуировки: ДА; НЕТ.

28. Мое отношение к службе в армии скорее: ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ; НЕЙТРАЛЬНОЕ; ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ.

29. Обычно мне трудно проходить психологические тесты: ДА; НЕТ.

Ответы, данные призывниками, переводятся в баллы по следующим правилам:

1. Для всех пунктов с вариантами ответа «Да» или «Нет», кроме № 1, № 5 и № 8, за ответ «Да» начисляется 1 балл, за ответ «Нет» – 0 баллов.

2. Для пунктов № 1 и № 8 за ответ «Нет» начисляется 1 балл, за ответ «Да» – 0 баллов. Для пункта № 5 за ответ «Да» начисляется 1 балл, если при оценке пункта № 3 призывником был дан положительный ответ; за ответ «Нет» по данному пункту всегда начисляется 0 баллов.

3. Для пункта № 7 ответы «С родителями» и «С девушкой» дают по 1 баллу; ответы «В общезнании» и «Один» дают 0 баллов.

4. Для пункта № 28 за ответ «Отрицательное» начисляется 1 балл; за ответы «Положительное» и «Нейтральное» – 0 баллов.

5. При ответе на каждый из пунктов анкеты можно получить не более 1 балла.

Далее баллы по всем пунктам суммируются. Интерпретация результатов: итоговый результат от 0 до 7 баллов – риск наличия психического расстройства не превышает 20,0%; 8 баллов и выше – риск наличия психического расстройства более 90,0%. При положительных ответах хотя бы на один из следующих пунктов призывник автоматически попадает в группу высокого риска: № 18, № 20, № 25, № 26.

Дополнительно:

а) нулевая сумма баллов по следующим пунктам ассоциируется с повышенным риском наличия расстройства личности: № 1, № 22, № 26 (0 баллов – риск не превышает 5,0%; 1 балл – составляет до 60,0%; 2 балла – до 80,0%; 3 балла – более 90,0%).

б) положительный ответ при оценке пункта № 29 ассоциируется с повышенным риском наличия умственной отсталости.

Валидизация анкеты проводилась по алгоритму, предложенному А. В. Журавлевым (2014) [8], и включала оценку содержательной и внешней валидности, проверку надежности-устойчивости, надежности-согласованности и разделительной способности анкеты.

Первоначальный вариант анкеты, содержащий 47 пунктов, был составлен на основе данных научной литературы и результатов изучения медицинской документации. Содержательная валидность анкеты проверялась методом экспертных оценок. В качестве эксперта выступила заведующий кафедры клинической психологии, психологии и педагогики ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России, кандидат психологических наук, доцент, главный внештатный специалист медицинский психолог министерства здравоохранения Кировской области Елена Константиновна Черанёва. Внешняя валидность оценивалась путем интервьюирования 15 призывников (средний возраст $18,4 \pm 0,4$ года), проходивших врачебную комиссию (ВК) в психиатрическом стационаре Центра психиатрии и психического здоровья им. академика В. М. Бехтерева (ЦППЗ) в 2022 г. Из них 10 чел. (66,7%) имели диагностированное психическое расстройство: 5 чел. (33,3%) – расстройство личности (РЛ), 5 чел. (33,3%) – легкую умственную отсталость (УО); 5 чел. (33,3%) были признаны психически здоровыми.

В дальнейших этапах валидизации приняли участие 384 призывника, проходивших ВК в психиатрическом стационаре ЦППЗ в 2022–2023 гг. (средний возраст – $18,7 \pm 0,3$ года). Из них 190 чел. (49,5%) – с диагностированным психическим расстройством:

120 чел. (31,3%) – РЛ, 70 чел. (18,2%) – УО; 194 чел. (50,5%) были признаны психически здоровыми. Необходимый для валидизации объем выборки был рассчитан по формуле Кохрена для доверительной вероятности 95,0% и погрешности 5,0% [9].

Для сравнения психически здоровых лиц и лиц с диагностированным психическим расстройством по качественным признакам применялся критерий Фишера ($p < 0,05$). Далее из анкеты были исключены пункты, по которым не было выявлено достоверных различий.

Надежность-устойчивость анкеты оценивалась путем сравнения результатов анкетирования 15 призывников, проходивших интервьюирование в начале госпитализации и при выписке (средний срок госпитализации составил $8,0 \pm 2,0$ сут.). Сравнение проводилось по критерию Вилкоксона ($p < 0,05$). Также рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена (r) для оценки связи между результатами первичного и повторного тестирования ($p < 0,05$).

Для оценки надежности-согласованности анкеты применялся альфа-коэффициент Кронбаха ($p < 0,05$).

Проверка разделительной способности анкеты проводилась путем сравнения результатов анкетирования психически здоровых лиц и лиц с диагностированным психическим расстройством по критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$). Также проводилось сравнение при помощи критерия Вилкоксона ($p < 0,05$) результатов 25,0% участников ($n=96$) исследования с низкими суммарными баллами и 25,0% участников исследования с высокими суммарными баллами по результатам ранжирования.

Качественные данные описывались при помощи абсолютных и относительных (%) величин, количественные данные – при помощи среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении, при помощи медианы и квартилей ($Me [Q_1; Q_3]$) – при отличном от нормального распределении. Проверка распределения проводилась по критерию Колмогорова – Смирнова ($p < 0,05$).

Для оценки вклада диагнозов РЛ и УО в значения переменных, соответствующих биопсихосоциальным маркерам психических расстройств у призывников, проводился факторный анализ (ФА). Факторный анализ включал 2 этапа: 1) эксплораторный факторный анализ (ЭФА) для определения предполагаемой факторной структуры и расчета факторных нагрузок (FL); 2) конфирматорный факторный анализ (КФА) для оценки адекватности выбранной модели. Извлечение факторов в ЭФА осуществлялось методом минимальных остатков для наиболее полного описания корреляций между анализируемыми параметрами. Ввиду наличия корреляционных связей между многими параметрами использовался метод вращения факторной структуры *oblimin*. Количество факторов определялось по графику «каменистой осыпи» (Cattell, 1966), построенному на основе параллельного анализа. В рамках КФА рассчитывались такие показатели адекватности математической модели, как индекс сравнительного соответствия (CFI) и среднеквадратичная ошибка аппроксимации (RMSEA).

Разработка «ключа» анкеты проводилась на основе описательной статистики по итогам прохождения опросника призывниками с диагностированным психическим расстройством. Критериальная валидность анкеты проверялась на экспериментальных данных и оценивалась как % соответствия результатов анкетирования и наличия диагнозов при психиатрическом осмотре.

Достоверными считались результаты, полученные при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился в программах MS Excel, Statistica 10 (StatSoft) и в статистическом пакете R (R Core Team, 2021).

Результаты и их обсуждение

Оценка содержательной и внешней валидности.
По итогам экспертной оценки и интервьюирования

15 призывников формулировки пунктов анкеты были скорректированы для повышения доступности. В таблице 1 представлены результаты сравнительного анализа между лицами с психическими расстройствами и психически здоровыми призывниками по 47 пунктам первоначального варианта опросника.

Таблица 1

Сравнение между лицами с психическими расстройствами и психически здоровыми призывниками по пунктам первоначального варианта анкеты

№, пункт	Призывники с диагностированным психическим расстройством (n=190)		Психически здоровые призывники (n=194)		p (критерий Фишера)
	Абс. кол-во (чел.)	%	Абс. кол-во (чел.)	%	
1. В данный момент я учусь.	80	42,1	144	74,2	<0,001
2. В данный момент я работаю.	40	21,7	40	20,6	0,508
3. Я вырос в городской местности.	110	57,9	91	46,9	<0,001
4. Моим воспитанием занимался только один из родителей (мама или папа).	120	63,2	50	25,8	<0,001
5. Моим воспитанием не занимался никто.	10	5,2	0	0,0	0,001
6. В моей семье часто случались/случаются ссоры.	80	42,1	30	15,5	<0,001
7. Я вырос в детском доме.	5	2,6	7	3,6	0,400
8. У меня двое или больше братьев/сестер.	60	31,6	112	57,7	<0,001
9. Среди моих родственников были/есть те, кто наблюдался/лечился у психиатра/нарколога.	30	15,8	41	21,1	0,112
10. В данный момент я живу с родителями.	120	63,2	102	52,6	0,023
11. В данный момент я живу с девушкой.	10	5,3	0	0,0	<0,001
12. В данный момент я живу в общежитии.	42	22,1	47	24,2	0,355
13. В данный момент я живу один.	18	9,5	45	23,2	<0,001
14. Я ходил в детский сад.	150	78,9	142	73,2	0,115
15. Я учился/учусь в коррекционной школе.	60	31,6	81	41,8	0,025
16. В школе я оставался на второй год.	40	21,1	41	21,1	0,542
17. Учеба в школе давалась/дается мне тяжело.	120	63,2	112	57,7	0,163
18. У меня (были) хорошие отношения со сверстниками.	140	73,7	183	94,3	<0,001
19. Меня часто обижали/обижают в школе.	70	36,8	12	6,2	<0,001
20. В школе у меня не было/нет друзей.	50	26,3	11	5,7	<0,001
21. У меня нет друзей.	50	26,3	2	1,0	<0,001
22. В школе я часто с кем-нибудь ссорился/ссорюсь.	90	47,4	1	0,5	<0,001
23. Я могу совершать внезапные необдуманные поступки.	80	42,1	21	10,8	<0,001
24. Я очень вспыльчивый.	40	21,1	10	5,2	<0,001
25. Если меня сильно обидят, я могу ударить.	70	36,8	11	5,7	<0,001
26. Я состоял на учете в комиссии по делам несовершеннолетних.	40	21,1	40	20,6	0,508
27. У меня были приводы в полицию и/или судимости.	10	5,3	21	10,8	0,034
28. У меня есть хронические заболевания.	20	10,5	10	5,2	<0,001
29. Я наблюдался/лечился у невролога.	30	15,8	10	5,2	<0,001
30. Я наблюдался/лечился у психиатра.	50	26,3	20	10,3	<0,001
31. Я периодически употребляю алкоголь.	40	21,1	30	15,5	<0,001
32. Я курю сигареты (в том числе электронные).	90	47,4	143	73,7	0,099
33. Я пробовал наркотические вещества.	20	10,5	0	0,0	<0,001
34. Я пробовал нюхать клей/бензин/другие химические вещества.	20	10,5	11	5,7	0,059

№, пункт	Призывники с диагностированным психическим расстройством (n=190)		Психически здоровые призывники (n=194)		p (критерий Фишера)
	Абс. кол-во (чел.)	%	Абс. кол-во (чел.)	%	
35. Я провожу много времени в интернете.	100	52,6	32	16,5	<0,001
36. В последнее время у меня часто бывает плохое настроение.	50	26,3	11	5,7	<0,001
37. Мое настроение часто меняется.	5	2,6	7	3,6	0,400
38. В последнее время я часто испытываю тревогу.	70	36,8	2	1,0	<0,001
39. В последнее время меня беспокоят проблемы со сном.	10	5,3	0	0,0	<0,001
40. В последнее время у меня ухудшился аппетит.	0	0,0	0	0,0	–
41. У меня бывают суицидальные мысли.	10	5,3	0	0,0	<0,001
42. Случалось такое, что я намеренно наносил себе порезы.	40	21,1	21	10,8	<0,001
43. У меня есть татуировки.	70	36,8	40	20,6	<0,001
44. Мое отношение к службе в армии скорее положительное.	70	36,8	113	58,2	<0,001
45. Мое отношение к службе в армии скорее нейтральное.	50	26,3	61	31,4	0,160
46. Мое отношение к службе в армии скорее отрицательное.	70	36,8	20	10,3	<0,001
47. Обычно мне трудно проходить психологические тесты.	100	52,6	0	0,0	<0,001
Объединенные пункты					
48. В данный момент я учусь и/или работаю.	100	52,6	174	89,6	<0,001
49. Моим воспитанием занимался только один из родителей (мама или папа) или не занимался никто.	130	68,4	50	25,8	<0,001
50. У меня двое или больше братьев/сестер и меня воспитывал только 1 из родителей/никто не воспитывал.	40	21,1	20	10,3	0,003
51. Я пробовал наркотические вещества или пробовал нюхать клей/бензин/другие химические вещества.	27	14,2	11	5,7	0,004
52. В последнее время у меня часто бывает плохое настроение или мое настроение часто меняется.	50	26,3	11	5,7	<0,001

Пункты, по которым не было выявлено достоверных отличий, и пункты, которые чаще встречались у психически здоровых лиц, были исключены из анкеты. В финальном варианте анкеты был оставлен пункт № 9, касающийся наследственности (вероятно, часть призывников с психическими расстройствами не была осведомлена о наличии отягощенного наследственного анамнеза). Пункты, достоверно чаще встречавшиеся у лиц с психическими расстройствами в сочетании друг с другом, были объединены. Таким образом, был получен финальный вариант анкеты, состоящий из 29 пунктов.

Оценка надежности-устойчивости. При сравнении результатов анкетирования 15 призывников, проходивших интервьюирование, в начале госпитализации и при выписке медианный результат первичного тестирования составил 9,0 [3,0; 10,0] балла, повторно – 9,0 [2,0; 10,0] балла. По критерию Вилкоксона достоверных отличий выявлено не было ($p=0,208$). При этом корреляционный анализ показал наличие сильной прямой связи между результатами теста и ретеста ($p=0,97$). Следовательно, призывники не склонны менять свое мнение при прохождении анкеты, т.е. результаты можно считать устойчивыми во времени.

Оценка надежности-согласованности. Значение альфа-коэффициента Кронбаха для финального варианта анкеты составило 0,80, что свидетельствует о высокой согласованности [8]. Т.е. вопросы анкеты направлены на измерение одного и того же признака (риск наличия психического расстройства у лиц призывного возраста).

Проверка разделительной способности. Медианный суммарный результат анкетирования для призывников с психическими расстройствами составил 9,0 [8,0; 12,0] балла, для психически здоровых призывников – 4,0 [1,0; 5,0] балла. Сравнительный анализ по критерию Манна – Уитни обнаружил достоверные различия ($p<0,001$). При выделении среди 384 участников исследования подгруппы с низкими суммарными баллами и подгруппы с высокими суммарными баллами по 96 чел. медианный результат анкетирования в первой подгруппе составил 1,0 [0,0; 3,0] балла, во второй подгруппе – 12,0 [10,0; 15,0] балла. Сравнение по критерию Вилкоксона выявило статистически значимые различия ($p<0,001$). Следовательно, анкета имеет высокую разделительную способность, позволяя выделить лиц призывного возраста с высоким риском наличия психического расстройства.

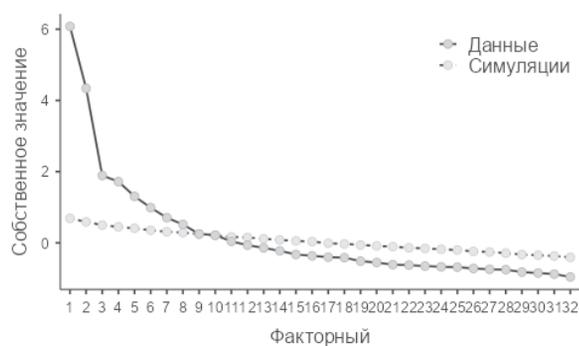


Рис. График «каменистой осыпи»

Результаты факторного анализа. На рис. представлено исследование количества факторов, определяющих значения переменных анкеты, по методу «каменистой осыпи».

Как видно на графике, наиболее высоко над данными симуляции располагаются 2 фактора. Можно предположить, что они отражают вклад диагнозов РЛ и УО в значения переменных, соответствующих пунктам анкеты. Для проверки этой гипотезы был проведен ЭФА с заданным количеством факторов (2) (табл. 2).

Таблица 2

Результаты ЭФА

Пункт анкеты: ответы – баллы	Факторные нагрузки (FL)		
	Фактор 1	Фактор 2	Уникальность
У меня нет друзей: ДА – 1; НЕТ – 0.	0,85628	-0,1213	0,273
В последнее время я часто испытываю тревогу: ДА – 1; НЕТ – 0.	0,79764	-0,0641	0,370
Меня часто обижали в школе: ДА – 1; НЕТ – 0.	0,67697	0,0514	0,532
В последнее время у меня часто бывает плохое настроение: ДА – 1, НЕТ – 0.	0,66835	0,0941	0,532
В последнее время меня беспокоят проблемы со сном: ДА – 1; НЕТ – 0.	0,62931	-0,0640	0,608
У меня бывают суицидальные мысли: ДА – 1; НЕТ – 0.	0,62931	-0,0640	0,608
РЛ – 1.	0,62891	0,4333	0,362
В школе у меня не было/нет друзей: ДА – 1; НЕТ – 0.	0,61640	-0,0372	0,623
У меня хорошие отношения со сверстниками: ДА – 1; НЕТ – 0.	0,59948	0,1500	0,600
У меня есть хронические заболевания: ДА – 1; НЕТ – 0.	0,57120	-0,1918	0,659
Мое отношение к службе в армии скорее: ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ – 0, НЕЙТРАЛЬНОЕ – 0, ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ – 1.	0,43261	0,0200	0,811
В данный момент я учусь и/или работаю: ДА – 1; НЕТ – 0.	0,43219	0,3734	0,642
Я наблюдался/лечился у невролога: ДА – 1; НЕТ – 0.	0,34587	0,0823	0,868
Я провожу много времени в интернете: ДА – 1; НЕТ – 0.	0,31197	0,2586	0,820
Среди моих родственников были/есть те, кто наблюдался/лечился у психиатра/нарколога: ДА – 1; НЕТ – 0.	0,21932	-0,1461	0,937
Случалось такое, что я намеренно наносил себе порезы: ДА – 1; НЕТ – 0.	0,18133	0,1152	0,950
Если меня сильно обидают, я могу ударить: ДА – 1; НЕТ – 0.	-0,19082	0,7992	0,355
В школе я часто с кем-нибудь ссорился/ссорюсь: ДА – 1; НЕТ – 0.	0,25522	0,7607	0,318
Психически здоров – 0.	-0,36413	-0,6280	0,427
Я наблюдался/лечился у психиатра: ДА – 1, НЕТ – 0.	-0,18435	0,6177	0,607
Я могу совершать внезапные необдуманные поступки: ДА – 1; НЕТ – 0.	0,24829	0,6005	0,548
Обычно мне трудно проходить психологические тесты: ДА – 1, НЕТ – 0.	-0,25514	0,5976	0,608
Моим воспитанием занимался только один из родителей (мама или папа): ДА – 1; НЕТ – 0.	0,06451	0,5265	0,712
Я очень вспыльчивый: ДА – 1; НЕТ – 0.	-0,11083	0,4953	0,753
В моей семье часто случались/случаются ссоры: ДА – 1; НЕТ – 0.	-0,30142	0,4783	0,709
У меня двое или больше братьев/сестер: ДА – 1 (если на вопрос № 3 ответ ДА), НЕТ – 0.	-0,23500	0,4545	0,760
Я периодически употребляю алкоголь: ДА – 1; НЕТ – 0.	-0,22228	0,4378	0,778
У меня есть татуировки: ДА – 1, НЕТ – 0.	-0,26409	0,3932	0,796
Я пробовал наркотические вещества: ДА – 1, НЕТ – 0.	-0,04492	0,2970	0,912
УО – 1.	-0,25615	0,2738	0,873
В данный момент я живу: С РОДИТЕЛЯМИ – 1; С ДЕВУШКОЙ – 1; В ОБЩЕЖИТИИ – 0; ОДИН – 0.	0,13841	0,2562	0,908
Я вырос в городской местности: ДА – 1, НЕТ – 0.	0,00677	0,2507	0,937

Как следует из таблицы 2, 1-й фактор объединяет переменные, в которые наибольший вклад вносит диагноз РЛ ($FL=0,629$). Наличие диагноза УО вносит отрицательный вклад в данный фактор, что подтверждает специфичность данных пунктов для РЛ. При этом в рамках 2-го фактора вклад УО отражает показатель $FL=0,274$, следовательно, ассоциированные со 2-м фактором переменные имеют меньшую специфику.

В рамках КФА наибольшие показатели соответствия модели экспериментальным данным показала структура, в которой с РЛ ассоциируются следующие взаимосвязанные пункты: № 1 («В данный момент я учусь и/или работаю»), № 22 («В последнее время у меня часто бывает плохое настроение, или мое настроение часто меняется»), № 26 («Случалось такое, что я намеренно наносил себе порезы»), при этом с УО устойчиво ассоциируется только пункт № 29 («Обычно мне трудно проходить психологические тесты»). Значение CFI составило 0,893, RMSEA – 0,187, что приближено к эталонным значениям ($CFI>0,90$; $RMSEA<0,08$) [10]. Проверка на экспериментальных данных показала, что при суммировании баллов по 3 пунктам, ассоциированным с РЛ, результат отражает риск наличия РЛ: 0 баллов – риск не превышает 5,0%; 1 балл – составляет до 60,0%; 2 балла – до 80,0%; 3 балла – более 90,0%. При этом 100,0% участников исследования с УО дали положительный ответ при оценке пункта № 29. Поскольку была выявлена близость показателей соответствия модели к эталонным значениям, но не их достижение, результаты ФА учтены в дополнительных рекомендациях к использованию анкеты.

Оценка критериальной валидности. Установлено, что данные, в большей мере соответствующие ре-

зультатам психиатрических осмотров, анкета позволяет получить при пороге отсечения 8,0 баллов (Q_1 для лиц призывного возраста с психическими расстройствами). При этом итоговому результату от 0 до 7 баллов соответствует риск наличия психического расстройства не более 20,0%; результату 8 баллов и выше – риск наличия психического расстройства более 90,0%. Таким образом, при использовании предлагаемого авторами «ключа» анкета позволяет получить данные, аналогичные психиатрическому осмотру, при обследовании 343 из 384 призывников (89,3%).

Заключение

Таким образом, анкета для выявления маркеров психических расстройств у лиц призывного возраста (Вишняков А. В., Злоказова М. В., Соловьёв А. Г., 2023) демонстрирует содержательную и внешнюю валидность, высокую надежность-устойчивость и надежность-согласованность, сильную разделительную способность и достаточно высокую критериальную валидность. Следовательно, анкета является валидной и может быть рекомендована в качестве дополнительной методики при психиатрическом обследовании призывников. Критериальная валидность анкеты составляет 89,3%. Разработанную анкету рекомендуется использовать при обследовании призывников на предмет наличия психических расстройств.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Ичитовкина Е. Г., Злоказова М. В., Соловьёв А. Г. Влияние личностных и психосоциальных характеристик на развитие пограничных психических расстройств у комбатантов министерства внутренних дел // Вестник психотерапии. 2011. № 37 (42). С. 56–68. [Ichtovkina E. G., Zloказova M. V., Solov'yov A. G. Effects of personal and psychosocial characteristics on a progress of borderline mental disorders in combatants of the ministry of internal affairs. *Vestnik psikhoterapii*. 2011; 37 (42): 56–68. (In Russ.)]
- Шамрей В. К., Марченко А. А., Лобачёв А. В., Тарумов Д. А. Современные методы объективизации психических расстройств у военнослужащих // Социальная и клиническая психиатрия. 2021. Т. 31. № 2. С. 51–57. [Shamrej V. K., Marchenko A. A., Lobachov A. V., Tarumov D. A. Modern methods of mental disorders objectification in military service. *Journal of Social and Clinical Psychiatry*. 2021; 31 (2): 51–57. (In Russ.)]
- Кульнев С. В., Крайнюков П. Е., Толстошеев В. Н. и др. Организация охраны здоровья военнослужащих при отражении современных угроз безопасности Российской Федерации // Медицинский вестник МВД. 2023. № 1 (122). С. 58–66. [Kul'nev S. V., Krajnuykov P. E., Tolstosheev V. N. et al. Organization of health protection of military personnel in the face of modern threats to the security of the Russian Federation. *MIA Medical Bulletin*. 2023; (1–122): 58–66. (In Russ.)]
- Крюков Е. В., Ивченко Е. В., Шамрей В. К. и др. Современные подходы к оценке стрессоустойчивости у военнослужащих // Военно-медицинский журнал. 2023. Т. 344. № 7. С. 4–15. [Kr'ukov E. V., Ivchenko E. V., Shamrej V. K. et al. Modern approaches to the assessment of stress resistance in military personnel. *The Military Medical Journal*. 2023; 344 (7): 4–15. (In Russ.)] DOI: 10.52424/00269050-2023-344-7-4.
- Шамрей В. К., Чернов Д. А., Евдокимов В. И., Сивашенко П. П. Медико-статистические показатели первичной заболеваемости военнослужащих, проходящих военную службу по призыву // Известия Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 39. № S3–3. С. 231–234. [Shamrej V. K., Chernov D. A., Evdokimov V. I.,

Sivashenko P. P. Medical and statistical indicators of primary morbidity among military conscripts. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020; 39 (S3–3): 231–234. (In Russ.)]

- Гончаренко А. Ю. Система мониторинга психического здоровья военнослужащих, проходящих военную службу по контракту: автореф. дис. <...> докт. мед. наук. СПб.: ВМедА; 2017. 350 с. [Goncharenko A. Yu. Sistema monitoringa psihicheskogo zdorov'ja voennosluzhashhih, prohodjashhih voennuju sluzhbu po kontraktu. [dissertation] Saint Petersburg; 2017. 350 p. (In Russ.)]

- Игнат'ева Л. Б. Социально-психологические детерминанты девиантного поведения призывников // E-Scio. 2022. № 9 (72). С. 151–159. [Ignat'yeva L. B. Socio-psychological determinants of the deviant behavior of conscripts. *E-Scio*. 2022; (9–72): 151–159. (In Russ.)]

- Журавлёв А. В., Кочубей А. В., Казаков А. С. Стандартизация анкеты для проведения опроса врачей в рамках научно-исследовательской работы // Вестник Росздравнадзора. 2014. № 6. С. 33–36. [Zhuravl'ov A. V., Kochubei A. V., Kazakov A. S. Standardization of the questionnaire for conducting a survey of doctors in the framework of research work. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2014; 6: 33–36. (In Russ.)]

- Наркевич А. Н., Виноградов К. А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. 2019. № 65 (6). С. 10. [Narkevich A. N., Vinogradov K. A. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Social aspects of Population Health*. 2019; 65 (6): 10. Доступно по URL: cyberleninka.ru/article/n/metody-opredeleniya-minimalno-neobhodimogo-obema-vyborki-v-meditsinskih-issledovaniyah. Ссылка активна на 19.07.2024. (In Russ.)] DOI: 10.21045/2071-5021-2019-6-5-6-10.

- Shi D., Maydeu-Olivares A., Rosseel Y. Assessing fit in ordinal factor analysis models: SRMR vs. RMSEA. *Structural Equation Modeling-A Multidisciplinary Journal*. 2020; 27(1): 1–15. DOI: 10.1080/10705511.2019.1611434.

ПЕРВЫЙ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ ВИЗИТ РЕБЕНКА К ДЕТСКОМУ СТОМАТОЛОГУ

Пастбина И. М., Пастбин М. Ю., Миронов Д. С., Спирин И. А., Трубецкая Т. Н.

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск, Россия (163069, г. Архангельск, Троицкий пр-т, 51), e-mail: irina.pastbina@gmail.com

Согласно международным рекомендациям, первый визит к детскому стоматологу осуществляется сразу после прорезывания первого зуба для определения факторов риска развития стоматологических заболеваний. Целью исследования явился анализ результатов первого профилактического осмотра врачом-стоматологом детей грудного возраста с оценкой нормативных требований сроков осмотра и показателей вскармливания детей с разным стоматологическим статусом. Проанализированы в случайном порядке отобранные учетные формы № 112/у «История развития ребенка» 128 детей до года, из них мальчиков – 70 (54,7%), девочек – 58 (45,3%). Осмотрены стоматологом до года 108 (84,4%), из них в 1-й месяц жизни – 25 (23,1%); средний возраст осмотра – 1,55±1,97 мес. (95% ДИ: 1,21–1,9). Выявлены зубочелюстные аномалии у 11 (10,2%) детей, чаще у мальчиков – 8 (13,11%, 95% ДИ: 4,4–21,83), чем у девочек, – 3 (6,38%, 95% ДИ: -0,87–13,64). Находились на грудном вскармливании – 89,81%, средняя продолжительность у здоровых детей – 6,0 месяца, с анкилоглоссией – 6,7 месяца. Установлены низкий уровень охвата профилактическими стоматологическими осмотрами детей до года, отсутствие значимых различий продолжительности грудного вскармливания у детей с разным стоматологическим статусом, большинство осмотры до прорезывания молочных зубов, факторы риска стоматологических заболеваний не определены. Бинарный взгляд на проведение профилактических осмотров детей до года позволил выявить смежные организационные и клинические проблемы, показав необходимость междисциплинарного подхода к анализу их результатов для достижения общих целей первичной профилактики соматических и стоматологических заболеваний у детей.

Ключевые слова: профилактические осмотры, зубочелюстные аномалии, ранний детский кариес, грудное вскармливание, дети первого года жизни.

A CHILD'S FIRST PREVENTIVE VISIT TO A PEDIATRIC DENTIST

Pastbina I. M., Pastbin M. Yu., Mironov D. S., Spirin I. A., Trubetskaya T. N.

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia (163069, Arkhangelsk, Troitsky Pr., 51), e-mail: irina.pastbina@gmail.com

According to the international recommendations, the first visit to the pediatric dentist should occur immediately after the first tooth erupts to assess the risk of developing dental diseases. The aim of the study was to analyze the results of the first dental examination of infants following the regulatory requirements for the timing of examination and infant feeding. Results. 128 randomly selected child's records have been analyzed, among them there are 70 (54.7%) boys and 58 (45.3%) girls. 108 infants (84.4%) were examined by a dentist, 25 of them (23.1%) – in the 1st month of life; the average age of examination was 1.55±1.97 months (95% CI: 1.21–1.9). Dental anomalies were detected in 11 (10.2%) children, 8 – in boys (13.11%, 95% CI: 4.4–21.83), 3 – in girls (6.38%, 95% CI: -0.87–13.64). 89.81% were breastfed, the average duration in healthy children was 6.0 months, with ankyloglossia – 6.7 months. Conclusion. It has been found out that few children under one year of age undergo preventive dental examination. There is no significant difference in the duration of breastfeeding in children with different dental health. The majority of the children were examined before the eruption of primary teeth. Risk factors for dental diseases have not been identified. A binary view on preventive examination of children under one year old have shown the need for an interdisciplinary approach to the problem in order to achieve the common goal of primary prevention of somatic and dental diseases in children.

Keywords: preventive examination, dental anomalies, early childhood caries, breastfeeding, children of the first year of life.

Введение

Реализация на практике приказа Минздрава России от 10.08.2017 № 514н «Об утверждении порядка проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетними» широко обсуждается не только в педиатрических, но и в стоматологических кругах [1–4]. Согласно порядку, врач-стоматолог входит в состав медицинской комиссии и осматривает детей в возрасте одного месяца, затем в 2 года, далее ежегодно до 17 лет включительно. Несмотря на увеличение в целом кратности профилактических осмотров детей врачами-стоматологами, сообщается о росте распространенно-

сти и интенсивности кариеса, зубочелюстных аномалий (ЗЧА) у детей раннего возраста [3, 5, 6].

Согласно международным рекомендациям, первый визит ребенка к стоматологу осуществляется сразу после прорезывания первого зуба для определения риска развития стоматологических заболеваний, предполагает обучение родителей гигиеническому уходу за полостью рта, ознакомление их с мерами профилактики [7, 8]. В Российской Федерации осмотр детей до года до 2014 года проводился в 9 и 12 месяцев [9]. Во время медицинских осмотров у детей раннего возраста важно оценивать факторы риска развития ЗЧА, характер и особенности

вскармливания [9–11]. Отечественные и зарубежные исследователи сообщают о пользе грудного вскармливания (ГВ) для общего и стоматологического здоровья, хотя его продолжительность более 12–24 месяцев, как и ранний перевод на искусственное вскармливание, ночные кормления остаются значимыми факторами риска ЗЧА, раннего детского кариеса (РДК) [11–14]. С другой стороны, при анкилоглоссии общая распространенность трудностей с ГВ составляет 49,3%, а раннее нежелательное отлучение от груди – 20,3% [15].

Таким образом, профилактические осмотры детей первого года жизни представляют взаимный интерес для педиатров и стоматологов, что определило актуальность настоящего исследования на фоне ограниченного числа публикаций о результатах профилактических стоматологических осмотров детей до года.

Целью исследования являлся анализ результатов первого профилактического осмотра детей грудного возраста врачом-стоматологом детским. Среди задач исследования – оценка выполнения нормативных требований о сроках визита ребенка к стоматологу, изучение характера и показателей вскармливания детей до года с разным стоматологическим статусом.

Материал и методы

Исследование проведено способом документального наблюдения на базе детского отделения городской поликлиники и не требовало заключения этического комитета. Методом случайной выборки с использованием всех букв алфавита отобрано 128 детей (17,7% от среднегодовой численности детей до года), посетивших поликлинику с сентября 2022-го по май 2023-го г., которым на момент проведения исследования исполнился один год, из них мальчиков – 70 (54,7%), девочек – 58 (45,3%). Источник информации – учетная форма № 112/у «История развития ребенка» (далее – карта) на бумажном носителе. В связи с переходом поликлиники на частичный электронный документооборот также изучались данные о ГВ и посещаемости детьми стоматолога детского и педиатра участкового в медицинской информационной системе (МИС).

Статистическая обработка результатов и анализ данных проведены с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ StatSoft STATISTICA 10.0, методов описательной статистики. Распространенность и средние значения показателей рассчитывались для всей выборки с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ), средние величины в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – среднеквадратичное отклонение. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Влияние ЗЧА на продолжительность ГВ

анализировали с помощью U-критерия Манна – Уитни и t-критерия Стьюдента для независимых выборок, уровень статистической значимости считался достоверным при значении $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Информация о профилактических осмотрах стоматологом содержалась в 108 (84,4%) картах: посетили специалиста в возрасте 1-го месяца жизни 25 (23,1%) детей, 2-го месяца – 62 (57,4%), в три месяца – 11 (10,2%), с 4-го по 6-й месяцы – 4 (3,7%), во втором полугодии – 6 (5,6%) детей. Средний возраст осмотра детей стоматологом – $1,55 \pm 1,97$ мес. (95% ДИ: 1,21–1,9). Два (1,56%) ребенка посетили стоматолога дважды за год. В 20 (15,6%) картах и базе МИС отсутствовали сведения об осмотре стоматологом.

Диагноз «Здоров» («Стоматологическое обследование», код Z01.2) установлен 96 (88,9%) из 108 осмотренных: 52 мальчикам (85,25%, 95% ДИ: 76,09–94,4) и 44 девочкам (93,62%, 95% ДИ: 86,36–100,87). Отсутствовало заключение у одного (0,9%) ребенка. Клинические диагнозы установлены 11 детям (10,2% от числа осмотренных) по двум классам Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). По классу «Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения (Q00-Q99)» патология выявлена у 10 (9,3%) детей, по классу «Болезни органов пищеварения» – у одного ребенка (0,9%). Заболевания регистрировались чаще у мальчиков – 8 человек (13,11%, 95% ДИ: 4,4–21,83), чем у девочек, – 3 человека (6,38%, 95% ДИ: -0,87–13,64). Средние сроки установления диагноза – $2,35 \pm 3,47$ мес. (95% ДИ: 0,02–4,68): у мальчиков – $2,84 \pm 4,02$ мес. (95% ДИ: -0,52–6,20), у девочек – $1,05 \pm 0,05$ мес. (95% ДИ: 0,93–1,18). Наиболее распространенное заключение – анкилоглоссия (укорочение уздечки языка, Q38.1) – зафиксировано в 9 случаях (8,3%): у 6 мальчиков – 9,84% (95% ДИ: 2,15–17,53), у 3 девочек – в 6,38% (95% ДИ: -0,87–13,64). Единичный случай «короткой уздечки верхней губы» (Q38.0, врожденные аномалии губ, не классифицированные в других рубриках) зарегистрирован у мальчика в возрасте 18 дней. По классу «Болезни органов пищеварения» в одном случае в диагнозе указана «Аномалия соотношения зубных дуг (K07.2)». Заболевания слизистой оболочки полости рта, «узелки Бона», «жемчужины Эпштейна», неонатальные зубы, пороки развития твердых тканей зубов, вредные привычки, использование сосок-пустышек в картах и данных МИС не зафиксированы.

Проведены оценка регистрации сведений о вскармливании детей до года, сравнительный анализ с учетом стоматологического статуса и характера вскармливания с распределением по гендерному признаку (табл.).

Таблица

Характер вскармливания детей с разным уровнем стоматологического здоровья (% , 95% ДИ)

Признак	Всего (абс.)	Всего (%)	Мальчики (абс.)	Мальчики (%)	Девочки (абс.)	Девочки (%)
Характер вскармливания детей, в т.ч.:	108	100,00	61	100,00	47	100,00
грудное вскармливание	97	89,81 (84,11–95,52)	52	85,25 (76,35–94,15)	45	95,74 (89,97–101,52)
смешанное вскармливание	9	8,33 (3,12–13,55)	7	11,48 (3,48–19,47)	2	4,26 (-1,52–10,03)
искусственное вскармливание	1	0,93 (-0,88–2,73)	1	1,64 (-1,55–4,83)	0	0,00
нет данных	1	0,93 (-0,88–2,73)	1	1,64 (-1,55–4,83)	0	0,00

Признак	Всего (абс.)	Всего (%)	Мальчики (абс.)	Мальчики (%)	Девочки (абс.)	Девочки (%)
Патология не выявлена, из них:	96	100,00	52	100,0	44	100,00
грудное вскармливание	86	89,58 (83,47–95,69)	44	84,62 (74,81–94,42)	42	95,46 (89,3–101,61)
смешанное вскармливание	9	9,38 (3,54–15,21)	7	13,46 (4,18–22,74)	2	4,55 (-1,61–10,7)
нет данных	1	1,04 (-0,99–3,07)	1	1,92 (-1,81–5,66)	0	0,00
Наличие челюстно-лицевых аномалий (Q38.0; Q38.1; K7.02), из них:	11	100,00	8	100,00	3	100,00
грудное вскармливание	10	90,91 (73,92–107,9)	7	87,5 (64,58–110,42)	3	100,00
искусственное вскармливание	1	9,09 (-7,9–26,08)	1	12,5 (-10,42–35,42)	0	0
Диагноз не установлен, из них:	1	100,00	1	100,00	0	0
грудное вскармливание	1	100,00	1	100,00	0	0

Большинство детей находились на ГВ (89,81%), кратно меньше – на смешанном (8,33%), один ребенок – на искусственном (0,93%), в одном случае отношение к вскармливанию не указано. Девочки чаще (95,74%), чем мальчики (85,25%), находились на ГВ, на смешанном, наоборот, реже девочки (4,26%) и чаще мальчики (11,48%). Средняя продолжительность ГВ у здоровых детей составила 6,0 месяца, у детей с анкилогlossией – 6,7 месяца; среди детей, не явившихся на прием, также в среднем 6 месяцев.

Не установлено значимых различий по продолжительности ГВ в первом полугодии жизни между детьми с ЗЧА и здоровыми детьми (с помощью U-критерия Манна–Уитни: $p=0,567$; $U=39$, $Z=-0,57$), и по общей продолжительности ГВ до года (с помощью t-критерия Стьюдента: $p=0,610$; $t=-0,518$, $df=19$).

Рекомендации о выделении детей в группу риска по РДК, ЗЧА, формированию здорового образа жизни, режиму дня, питанию, о проведенных профилактических беседах с родителями в картах, включая базу МИС, отсутствовали. У детей с ЗЧА не указаны сведения о трудностях ГВ, бутылочном и ночном кормлении, но дана рекомендация по ограничению использования соски (не более года), назначена повторная явка в 2 года.

Обсуждение

Проведенный анализ выявил в целом низкий (84,4%) показатель охвата профилактическими стоматологическими осмотрами детей до года, только каждый пятый осмотрен в срок, определенный порядком, каждый второй – в два месяца. Отсутствие у каждого шестого ребенка сведений о стоматологических осмотрах до года – свидетельство неисполнения требований порядка. Результаты исследований в г. Санкт-Петербурге (52,9%), Свердловской области (25%) также указывают на низкую явку детей до года к стоматологу [1, 2].

Единичные повторные посещения стоматолога детьми на первом году жизни, осмотр менее 6% детей в 6–12 месяцев вряд ли можно считать достаточными для профилактики РДК и ЗЧА. Большинство детей не имели зубов на момент первого стоматологического осмотра, при этом, согласно порядку, перерыв между первым и последующими профилактическими осмотрами составляет 23 месца, он приходится на самый активный период прорезывания молочных зубов. Зарубежные коллеги придерживаются мнения, что раннее

выявление факторов риска, прежде всего РДК, реальнее осуществлять в рамках «дней здорового ребенка» во время визитов к педиатру, а матери и лица, ухаживающие за детьми, должны быть направлены с ребенком на стоматологический осмотр после прорезывания первого зуба [7, 8]. Перерыв между стоматологическими осмотрами даже в 10 недель позволяет выявить существенные изменения минерализации эмали зубов у детей до года, что крайне важно с современных позиций ведущих факторов риска РДК [9, 14].

По результатам исследования у каждого десятого выявлены ЗЧА, что по сравнению с более ранним исследованием указывает на снижение в 2,6 раза частоты их регистрации при сохранении гендерных различий. Так, по данным 2011 года, в г. Архангельске распространенность укороченных уздечек языка у детей до года составляла 22,7%, у мальчиков 25,7%, у девочек 19,6% [9]. Не исключено, что выявляемость патологии отражает различия в уровне подготовленности стоматологов, осуществляющих профилактические медицинские осмотры, на что указывает и ряд отечественных исследований [4, 5]. При этом Постников и соавт. считают, что большое количество факторов риска развития ЗЧА трудно выявить стоматологу детскому за короткое время профилактического осмотра [10].

Нами не установлено значимых различий в продолжительности ГВ у детей до года с ЗЧА в сравнении с аналогичной возрастной группой здоровых детей. Возможно, степень выраженности ЗЧА не мешала процессу ГВ [12, 15]. Отсутствие в части карт сведений о его длительности, невысокая средняя продолжительность отражают недооценку педиатрами и стоматологами важности ГВ. При этом ранний отказ от ГВ, длительное бутылочное кормление – факторы риска развития многих заболеваний, включая РДК, неправильное формирование прикуса [7, 8, 12–14]. Результаты зарубежных и отечественных исследований показывают, что у детей на ГВ вероятность развития неправильного прикуса на 70–77% ниже по сравнению с теми, кто не находился на ГВ или находился более короткий период времени [11–13].

Учитывая то, что большинство детей посетили стоматолога в первые три месяца жизни, возможно, по этой причине ортодонтические проблемы последствия раннего перевода на смешанное и искусственное вскармливание, использование средств, имитирующих грудь, не нашли отражения в анализируемой части карт, хотя

использование структурированных форм медицинской документации с учетом предстоящего полного электронного документооборота могло бы помочь в систематической оценке множественных факторов риска РДК и ЗЧА, объективному ведению учета как для практического здравоохранения, так и для научных исследований [4, 6, 14]. С другой стороны, плановый первый визит младенцев к стоматологу в период до прорезывания молочных зубов без оценки факторов риска развития РДК и ЗЧА ставит под сомнение эффективность такого осмотра, а также подтверждает целесообразность интеграции консультаций и практик по ГВ в сферу детской стоматологии [12]. Несмотря на небольшой объем выборки, что мы относим к недостаткам проведенного исследования, бинарный взгляд на проведение профилактических осмотров детей до года позволил выявить смежные организационные и клинические проблемы.

Заключение

Установлен низкий уровень охвата профилактическими стоматологическими осмотрами детей до года, менее четверти осмотры в сроки, соответствующие нормативным требованиям, снизилась частота реги-

страции анкилоглоссии с сохранением гендерных различий, при первичном осмотре детским стоматологом не определяются факторы риска развития стоматологических заболеваний у детей. Несмотря на охват ГВ почти 90% детей до года, средняя его продолжительность невысокая – 6 месяцев, без значимых различий у детей с разным стоматологическим статусом.

Результаты исследования показывают необходимость междисциплинарного подхода к анализу результатов массовых профилактических осмотров для достижения общих целей профилактики на уровне оказания первичной медико-санитарной помощи детям. Актуальным представляется изучение мнения отечественных специалистов об оптимальных сроках первого профилактического визита детей грудного возраста к врачу-стоматологу детскому в рамках массовых осмотров с позиции доказательной 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. Алексеева А. В. Мнение родителей об организации профилактической работы с детьми грудного возраста // Медицина и организация здравоохранения. 2019. Т. 3. № 4. С. 48–53. [Alekseeva A. V. Parents' opinion on the organization of prophylactic work with breastfed babies. *Medicine and Health Care Organization*. 2019; 3 (4): 48–53. (In Russ.)]
2. Храмова Е. Б., Захарова Г. Я., Ямщикова Е. В. Анализ эффективности диспансерного наблюдения за детьми первого года жизни на педиатрических участках // Университетская медицина Урала. 2018. № 12. С. 93–95. [Khramova E. B., Zakharova G. Ya., Yamshchikova E. V. Analysis of the effectiveness of dispensary observation of children of the first year of life in pediatric areas. *Universitetskaya meditsina Urala*. 2018; (12): 93–95. (In Russ.)]
3. Мишутина О. Л., Волченкова Г. В., Шашмурина А. Б. Анализ результатов профилактических осмотров детей г. Смоленска, проведенных врачами-стоматологами // Российский стоматологический журнал. 2019. Т. 23. № 5. С. 20–23. [Mishutina O. L., Volchenkova G. V., Shashmurina A. B. Analysis of the results of preventive examinations of children the city of Smolensk, held by dentists. *Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal*. 2019; 23 (5): 222–226. (In Russ.)] DOI: dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2019-23-5-222-226.
4. Шашмурина В. Р., Шашмурина А. Б., Постников М. А. и др. Анализ качества проведения профилактических осмотров детей (по данным анкетирования врачей-стоматологов) // Стоматология. 2023. Т. 102. № 2. С. 40–45. [Shashmurina V. R., Shashmurina A. B., Postnikov M. A. et al. Analysis of the quality of preventive examinations of children (according to the survey of dentists). *Stomatologiya*. 2023; 102 (2): 40–45. (In Russ.)] doi.org/10.17116/stomat202310202140.
5. Давидян О. М., Фомина А. В., Лукьянова Е. А. и др. Анализ распространенности, интенсивности и особенностей клинического течения кариеса в период раннего детского и дошкольного возраста на основе данных профилактических медицинских осмотров // Эндодонтия today. 2021. Т. 19. № 3. С. 153–159. [Davidian O. M., Fomina A. V., Luk'yanova E. A. et al. Analysis of the prevalence, intensity and features of the clinical course of caries in early childhood and preschool children based on the data of preventive medical examinations. *Endodontics Today*. 2021; 19 (3): 153–159. (In Russ.)] DOI: 10.36377/1683-2981-2021-19-3-153-159.
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. 69–72. [Gromova S. N., Medvedeva M. S., Kaysina T. N. et al. Epidemiological status of children in Kirov in 2022 according to WHO criteria (2013). *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2023; (4–80): 69–72. (In Russ.)] DOI 10.24412/2220-7880-2023-4-69-73.
7. Шаковец Н. В. Рекомендации экспертов ВОЗ 2017 года по профилактике кариеса зубов у детей раннего возраста // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2019. № 1 (33).

8. Fontana M. The Clinical, Environmental, and Behavioral Factors That Foster Early Childhood Caries: Evidence for Caries Risk Assessment. *Pediatr Dent*. 2015; 37 (3): 217–225.

9. Горбатова М. А., Пастбин М. Ю., Горбатова Л. Н., Юшманова Т. Н. Стоматологическое здоровье детей грудного возраста и периода раннего детства, осматриваемых в рамках реализации национального проекта «Здоровье» (г. Архангельск) // Стоматология детского возраста и профилактика. 2011. № 1. С. 45–48 [Gorbatova M. A., Pastbin M. Yu., Gorbatova L. N., Yushmanova T. N. Dental health of infants and early childhood children examined as part of the implementation of the national project "Health" (Arkhangelsk). *Pediatric Dentistry and Prevention*. 2011; 1: 45–48. (In Russ.)]

10. Постников М. А., Багдасарова О. А., Степанов Г. В., Бадретдинова Э. М. Участие врача-стоматолога детского в проведении медицинских осмотров детей дошкольного возраста // Институт стоматологии. 2020. № 1. С. 20–21. [Postnikov M. A., Bagdasarova O. A., Stepanov G. V., Badretdinova E. M. Involvement of a pediatric dentist in the carrying out of medical examinations of children of preschool age. *Institute of Dentistry*. 2020; 1: 20–21. (In Russ.)] instom.spb.ru/catalog/article/15346/.

11. Казанцева И. А., Воронцова М. В., Усачёв К. О. и др. Особенности формирования зубочелюстной системы у детей в зависимости от типа вскармливания // Вестник ВолГМУ. 2020. № 1 (73). С. 59–62. [Kazantseva I. A., Vorontsova M. V., Usachov K. O. et al. Features of formation of the dental system in children depending on the type of feeding. *Vestnik Volgogradskogo meditsinskogo universiteta*. 2020; (1–73): 59–62. (In Russ.)] DOI 10.19163/1994-9480-2020-1(73)-59-62.

12. Papadopoulou P., Boka V., & Arapostathis, K. (2023). Integration of Breastfeeding Consultation and Practices in the Scope of Pediatric Dentistry: Collaboration with Lactation Specialists. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 16 (Suppl 3). P. 306–310. doi.org/10.5005/jp-journals-10005-2698.

13. Peres, K. G., Cascaes A. M., Nascimento G. G. & Victora C. G. (2015). Effect of breastfeeding on malocclusions: a systematic review and meta-analysis. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway: 1992), 104 (467), 54–61. doi.org/10.1111/apa.13103.

14. Kirthiga M., Murugan M., Saikia A., Kirubakaran R. Risk Factors for Early Childhood Caries: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case Control and Cohort Studies. *Pediatr Dent*. 2019; 41 (2): 95–112.

15. Cordray H., Mahendran G. N., Tey C. S. et al. Severity and prevalence of ankyloglossia-associated breastfeeding symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2023; 112 (3): 347–357. DOI: 10.1111/apa.16609.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616-053.35-056.716:619.9

DOI 10.24412/2220-7880-2024-4-59-62

ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА СОСТОЯНИЕ МАТЕРИ И НОВОРОЖДЕННОГО¹Игнат'ева А. В., ¹Соктоева Н. С., ²Панченко А. С., ³Мишина З. Н.¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а), e-mail: annai78@yandex.ru²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2)³ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр», Чита, Россия (672038, Забайкальский край, г. Чита, ул. Коханского, 16)

Изменения во время беременности (физиологические и иммунологические) потенциально могут повлиять на восприимчивость и тяжесть заболевания COVID-19. Данные, полученные из различных центров наблюдения за COVID-19, показали, что беременные с большей вероятностью попадают в отделение интенсивной терапии, требуют инвазивной вентиляции легких и оксигенации. Внутриутробная передача SARS-CoV-2 зарегистрирована в редких случаях. Возможно, это связано с низким уровнем вiremии SARS-CoV-2 и снижением коэкспрессии ангиотензин превращающего фермента 2, необходимых для проникновения SARS-CoV-2 в клетки плаценты. Имеются данные о том, что SARS-CoV-2 во время беременности протекает с рядом неблагоприятных исходов, включая преэклампсию, преждевременные роды и мертворождение, особенно среди беременных с тяжелым течением заболевания COVID-19. Проведен литературный обзор влияния COVID-19 на особенности течения беременности и родов, возможные риски передачи и инфицирования детей после рождения.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, беременность, период новорожденности.

THE EFFECT OF COVID-19 ON MATERNAL AND NEONATAL OUTCOMES¹Ignat'yeva A. V., ¹Soktoeva N. S., ²Panchenko A. S., ³Mishina Z. N.¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia (672000, Chita, Maksim Gorky St., 39a), e-mail: annai78@yandex.ru²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia (194100, St. Petersburg, Litovskaya St., 2)³Zabaikalsky Regional Perinatal Center, Chita, Russia (672038, Zabaikalsky Krai, Chita, Kokhansky St., 16)

Changes during pregnancy (physiological, mechanical, and immunological) can potentially affect the susceptibility and severity of COVID-19 disease. Data obtained from various COVID-19 monitoring centers report that pregnant women are more likely to be admitted to the intensive care unit, require invasive ventilation and oxygenation. Intrauterine transmission of SARS-CoV-2 appears to be a rare case. It is possibly related to low level of SARS-CoV-2 viremia and decreased expression of angiotensin-converting enzyme 2, necessary for penetration of SARS-CoV-2 into placental cells. There is evidence that SARS-CoV-2 is associated with a number of adverse pregnancy outcomes, including preeclampsia, premature birth and stillbirth, especially among pregnant women with severe COVID-19. A literature review of the effect of COVID-19 on pregnancy and childbirth, possible risks of transmission and infection of children after birth has been conducted.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy, newborn period.

Введение

Заражение вирусом SARS-CoV-2 впервые было выявлено в декабре 2019 года в городе Ухане, Китай. С тех пор инфекция приобрела глобальные масштабы [1]. Несмотря на усилия мирового сообщества, число случаев болезни превысило четверть миллиарда, свыше 5 миллионов человек скончались от этой болезни к концу 2021 года [1]. Поскольку история заболевания существует непродолжительное время, до сих пор остается малоизученным клиническое течение инфекции SARS-CoV-2, в частности, у инфицированных беременных женщин и детей, рожденных от матерей с коронавирусной инфекцией, а также развитие возможных рисков осложнений.

Остаются дискуссионные вопросы относительно воздействия COVID-19 на беременных, такие как повышает ли беременность восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 и как это влияет на тяжесть заболевания, риск развития неблагоприятных исходов для пациенток и новорожденных. Беременность является фактором риска развития более тяжелого течения острых респираторных вирусных заболеваний, в том числе гриппа [2]. Также появление новых штаммов вируса формирует необходимость изучения их особенностей и возможных отличий течения болезни на фоне изучения патогенеза, диагностики, лечения и профилактики коронавирусной инфекции, в том числе влияние инфекции на течение беременности, родов, послеродового периода.

С целью анализа существующих знаний и исследований по теме влияния COVID-19 на исходы беременности и состояние новорожденных проведен обзор научной литературы, определены области, требующие дополнительных наблюдений.

Известно, что симптомы COVID-19 проявляются примерно через 5–10 дней от начала инкубационного периода. Наиболее часто наблюдаются лихорадка, сухой кашель и утомляемость, хотя могут быть и другие, менее распространенные симптомы инфекции, включая головную боль, заложенность носа, боль в горле, миалгии, конъюнктивит, кожную сыпь, диарею, потерю вкуса или обоняния и изменение цвета кожи пальцев рук или ног [3]. В большинстве зарегистрированных положительных случаев коронавирусной инфекции у беременных наблюдались только легкие или умеренные симптомы. Сама беременность и роды не влияют на течение COVID-19, но присоединение инфекции может осложнять течение гестации, вызывая респираторный дистресс-синдром, преждевременные роды, выкидыш, антенатальную гибель плода [3].

В исследовании Ziyi Yang и соавт. проанализированы клинические характеристики 114 беременных женщин, инфицированных COVID-19, и исходы беременности [4]. Наиболее часто диагностировали лихорадку (87,5%) и кашель (53,8%), встречались менее распространенные симптомы, такие как усталость (22,5%), диарея (8,8%), одышка (11,3%), боль в горле (7,5%) и миалгия (16,3%). У преобладающей части пациенток при поступлении (96,5%) регистрировалась легкая форма COVID-19. У шести беременных женщин (5,3%) развились тяжелая или критическая форма, включая один случай полиорганной недостаточности, с использованием искусственной вентиляции легких. Большинству пациенток (91%) проведено кесарево сечение, показанием к оперативному родоразрешению в основном послужили преэклампсия, дистресс плода, наличие кесаревых сечений в анамнезе и неизвестного риска интранатальной передачи инфекции от матери ребенку при естественных родах. Что касается исходов для плода и новорожденного, то сообщалось о мертворождении (1,2%), неонатальной смертности (1,2%), преждевременных родах (21,3%), низким весе при рождении (<2500 г, 5,3%), дистрессе плода (10,7%) и неонатальной асфиксии (1,2%) [4].

Беременные считаются одной из наиболее восприимчивых к инфекциям групп населения, поскольку специфические физиологические изменения во время беременности и изменения клеточного иммунитета могут повышать риск тяжелого течения вирусных инфекций и риск их вертикальной передачи [5]. Вертикальная передача определяется как возможность передачи вируса от матери к плоду в дородовом и интранатальном периодах или к новорожденному в послеродовом периоде: через плаценту, через контакт с биологическими жидкостями во время родов, через прямой контакт вследствие грудного вскармливания после рождения [6].

Во время беременности плацента выступает в качестве барьера, предотвращающего передачу инфекционных возбудителей от матери к плоду, однако некоторые инфекционные агенты могут проникать через плацентарный барьер, что в отдельных случаях приводит к развитию врожденных инфекций. Новорожденный приобретает антитела, аналогичные материнским, в результате чего происходит распознавание идентичных антигенов организмом женщины и ее ребенка. Существуют доказательства того, что передача антител IgG зависит от ряда факторов: материнского уровня общих и специфических

антител IgG, гестационного возраста новорожденного, подклассов IgG, природы антигена, патологии плаценты. Тестирование заболевших на наличие антител IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2 путем иммуноферментного анализа в настоящее время применяется достаточно широко [7]. В отношении новорожденных от матерей с доказанной коронавирусной инфекцией COVID-19 иммуноферментный анализ также представляется интересным для изучения врожденного иммунитета младенцев.

В настоящее время имеются данные о возможном риске вертикальной передачи инфекции от матери к плоду [8]. Риск передачи SARS-CoV-2 был рассмотрен в исследовании, опубликованном в журнале *The Lancet*, посвященном изучению заболеваемости жителей Уханя. Для этого сразу после родов у новорожденных были взяты пробы околоплодных вод, пуповинной крови и мазков из горла – получены отрицательные результаты на SARS-CoV-2, как и в образцах молока, взятых во время этого исследования сразу после первого появления молока в послеродовом периоде [8]. Chen S. и соавт. в одном из тематических поисков изучили состояние плацент трех беременных женщин с подтвержденной инфекцией COVID-19. Ни у одного из новорожденных инфекция не диагностирована. Гистопатологических коррелятов для коронавирусной инфекции в плацентах обнаружено не было [9].

Vivanti A. J. и соавт. в своей работе описали клинический случай трансплацентарной передачи SARS-CoV-2 у 23-летней беременной с инфекцией COVID-19. Коронавирус был идентифицирован в образцах околоплодных вод, а также в крови матери и новорожденного, у которого также диагностировали положительный ПЦР-тест из носоглотки. С первых суток у ребенка наблюдалась неврологическая симптоматика [10].

В другом исследовании Patané L. с коллективом авторов описали 2 случая положительного результата ПЦР на SARS-CoV-2 у новорожденных и предположили передачу инфекции через плаценту [11]. Напротив, Chen S., Huang B. с соавт. показали, что 6 из 6 образцов амниотической жидкости и пуповинной крови, проверенных на SARS-CoV-2 у беременных с симптомами и подтвержденной инфекцией COVID-19, были отрицательными на SARS-CoV-2. Это позволило предполагать отсутствие морфологических изменений, связанных с инфекцией в плаценте. Для установления возможности внутриутробной вертикальной передачи необходимы дополнительные ОТ-ПЦР (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией) тесты на амниотическую жидкость, плаценту и пуповинную кровь [12]. Однако в имеющихся исследованиях положительных результатов ОТ-ПЦР в амниотической жидкости, плаценте или пуповинной крови установлено не было [13]. Также Chen H. и его коллеги в своих трудах показали отсутствие субпопуляций восприимчивых клеток к SARS-CoV-2 на границе между плодом и плацентой [8]. В то же время в публикациях L. Dong и Zeng и соавт. описаны вирусспецифические антитела IgM в образцах крови новорожденных, собранных после рождения [14, 15]. Таким образом, остаются актуальными исследования, подтверждающие внутриутробную передачу инфекции SARS-CoV-2 и влияние на детей, рожденных от матерей с коронавирусной инфекцией.

По данным литературных источников [14–17], посвященных анализу течения новой коронавирусной инфекции у беременных, рожениц и новорожденных, оценивались соматический статус и морфофункциональные характеристики детей, рожденных от женщин

с положительным ПЦР на COVID-19 на момент родов. Naves do Amaral W. и соавт. выполнили систематический обзор и мета-анализ 70 исследований, в общей сложности было обследовано 1457 беременных женщин с диагнозом COVID-19 в первом, втором и третьем триместрах беременности [16]. Наиболее часто отмечались такие симптомы, как лихорадка, кашель и тошнота. Среди новорожденных, рожденных от инфицированных матерей, 187 (17,9%) нуждались в госпитализации, а общее число неонатальных смертей составило 16 (1,5%). Также описан один случай рождения через естественные родовые пути «синюшного плода» от матери, инфицированной SARS-CoV-2 в третьем триместре беременности [16]. В исследовании Zhu и его коллег описан клинический случай недоношенного, который родился на 34-й неделе гестации у 30-летней матери с COVID-19. Этот ребенок перенес септический шок, желудочное кровотечение, полиорганную недостаточность и диссеминированное внутрисосудистое свертывание [17]. В доступной литературе описаны четыре случая гибели плода: один на 17-й неделе и три в третьем триместре беременности [17]. В работе Lookken E. M. и соавт. сообщается об одном случае мертворождения на сроке 38,7 недели, в котором качественные ПЦР-тесты ткани плаценты и плода не выявили SARS-CoV-2. Однако у авторов есть опасения, что задержка между гибелью плода и забором образца для ПЦР-анализа могла привести к неточным результатам [18].

Mirbeyk M. и соавт. провели анализ тридцати семи исследований, которые включали в общей сложности 302 новорожденных от матерей с COVID-19: из них 210 доношенных и 65 недоношенных [19, 20]. В данном исследовании подробно описано состояние пяти младенцев от матерей с COVID-19, которые после рождения оказались в критическом состоянии. У одного из них возникли проблемы с учащенным сердцебиением, в дальнейшем развились желудочное кровотечение и септический шок, что привело к летальному исходу. Вторым сложным случаем стал недоношенный новорожденный от матери, у которой была диагностирована тяжелая пневмония COVID-19. При поступлении в отделение у данного младенца наблюдались одышка и признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), на фоне проведенной терапии получена положительная динамика, и ребенок был успешно выписан домой. Третий новорожденный умер от полиорганной недостаточности. Образцы мазков из носоглотки этих трех детей были отрицательными на определение РНК SARS-CoV-2. В четвертом случае у ребенка диагностирована пневмония, и ему потребовалась интубация сразу после рождения. Через 16 часов после родов у него был получен положительный результат на РНК SARS-CoV-2 с помощью ПЦР-мазка на нуклеиновую кислоту. Позднее новорожденный был экстубирован и выписан без каких-либо осложнений. Пятым оказался недоношенный ребенок со сроком беременности 31 неделя 2 дня, который имел тесный контакт с матерью сразу после рождения. Этот новорожденный имел оценку по шкале Апгар 3–4 балла на первой, пятой и десятой минуте после родов и нуждался в реанимации. Позже у данного пациента развился ДВС-синдром и был получен положительный результат на COVID-19. К 14-му дню его состояние стабилизировалось [19, 20].

Также в некоторых литературных источниках [21–24] описаны случаи развития осложнений в результате гиперкоагуляции у беременных с COVID-19, хронической и острой гипоксии плода, нарушений

нервной системы новорожденного. Учитывая гиперкоагуляцию, наблюдаемую у пациенток с COVID-19, перинатальные осложнения у детей, вероятно, обусловлены нарушением фетоплацентарной перфузии и/или возможными тромботическими изменениями у матери, васкулопатией, снижением барьерной функции плаценты и воспалительными изменениями в ней [24].

Baud D. и соавт. предположили, что изменения в плаценте, обусловленные вирусом, приводят к хронической и острой гипоксии плода, преждевременному родоразрешению, что и обуславливает тяжесть состояния детей при рождении [25]. Исследования показали, что у инфицированных беременных женщин, в том числе и при SARS-CoV-2, наблюдаются воспалительные, тромботические и сосудистые изменения, что указывает на вероятность неблагоприятных акушерских и неонатальных исходов [26].

Таким образом, остается актуальным вопрос о развитии возможных осложнений новой коронавирусной инфекции и последствий для дальнейшего развития новорожденных. Острая воспалительная реакция, наблюдаемая при заболевании, также может привести к разным видам нарушений нервной системы детей, рожденных от матерей с COVID-19.

Шевлюковой Т. П. и соавт. описан клинический случай, демонстрирующий неврологические нарушения у новорожденного от матери, инфицированной SARS-CoV-2 [27]. На 20-й неделе беременности женщина перенесла новую коронавирусную инфекцию среднетяжелой формы. Беременность вторая, протекала на фоне гемодинамического нарушения (ГДН) 1-й степени, миомы матки. Ребенок родился на сроке гестации 38 недель при помощи кесарева сечения, закричал сразу, масса при рождении 2280 г. У ребенка наблюдалась неврологическая симптоматика (голову поворачивает больше вправо, резкая болезненность при попытке поднять руки, отвести в стороны, мышечный тонус диффузно снижен). Выписан из стационара на 14-е сутки с улучшением за счет увеличения объема движений в верхних конечностях [27]. Сложно однозначно сказать, являлась ли коронавирусная инфекция, перенесенная матерью, причиной неврологических симптомов у ребенка. Тем не менее, учитывая нейротропность SARS-CoV-2 и данные современной литературы, можно предположить влияние инфекции у матери на развитие неврологических нарушений новорожденного ребенка.

Динамика иммунитета к инфекции COVID-19 у детей раннего возраста остается не до конца изученной. В работе Wimmers F., Burrell A. R. и соавт. проведен анализ иммунного ответа к коронавирусу при тяжелом остром респираторном синдроме у младенцев и детей раннего возраста путем исследования образцов крови и еженедельных мазков из носа, собранных до, во время, и после инфекции. Инфекция стимулировала высокие титры антител, которые коррелировали с вирусной нагрузкой [28].

Заключение

Анализ современных источников литературы показал, что течение новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 может оказывать негативное влияние на развитие беременности, родов и послеродовый период, особенно у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом. Вопрос о вертикальной передаче инфекции от матери к плоду противоречив и остается до конца не изученным. Современные данные об эпидемиологических и клинических особенностях течения COVID-19

у новорожденных неоднозначны и до конца неизвестны. В связи с вышесказанным на сегодняшний день изучение влияния инфекции SARS-CoV-2 на беременность, перинатальные события, а также здоровье новорожденных остается актуальным и не теряет своей значимости.

Литература/References

- Jamieson D.J., Rasmussen S.A. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022 Feb; 226 (2): 177–186. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.08.054.
- Беженарь В.Ф., Зазерская И.Е., Беттихер О.А. и др. Спорные вопросы акушерской тактики при ведении беременности и родоразрешении пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Акушерство и гинекология. 2020. № 5. С. 13–21. [Bezhenar V.F., Zazerskaya I.E., Bettikher O.A. et al. Controversial issues in obstetric management of women with novel coronavirus disease covid-19 during pregnancy and childbirth. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; № 5. С. 13–21. (In Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2020.5.13-21.
- Косолапова Ю.А., Морозов Л.А., Инвьяева Е.В. и др. Влияние COVID-19 на исходы беременности и состояние новорожденных (обзор литературы) // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. 2021. Т. 9. № 4 (34). С. 63–70. [Kosolapova Yu. A., Morozov L. A., Inviyaeva E. V. et al. Impact of COVID-19 on pregnancy outcomes and neonatal health (literature review). *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2021; 9 (4–34): 63–70. (In Russ.)] DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-4-63-70.
- Ziyi Yang, Min Wang, Ziyu Zhu & Yi Liu (2022) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 35; 8: 1619–1622. DOI: 10.1080/14767058.2020.1759541.
- Fenzia C., Biasin M., Cetin I., Vergani P., Mileto D., Spinillo A., et al. Analysis of SARS-CoV-2 vertical transmission during pregnancy. *Nat. Commun.* 2020; 11: 5128. DOI: 10.1038/s41467-020-18933-4.
- Kotlyar A.M., Grechukhina O., Chen A., Popkhadze S., Grimshaw A., Tal O. et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021; 224: 35–53. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.07.049.
- Parker E.L., Silverstein R.B., Verma S., Mysorekar I.U. Viral-immune cell interactions at the maternal-fetal interface in human pregnancy. *Front. Immunol.* 2020; 11: 522047. DOI: 10.3389/fimmu.2020.522047.
- Chen H., Guo J., Wang Ch. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020; 395 (10226): 809–815. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
- Chen S., Huang B., Luo D.J. Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020; 49 (5): 418–423. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138.
- Vivanti A.J. et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 1–7. DOI: 10.1038/s41467-020-17436-6.
- Patanè L. et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019-positive mothers and neonates at birth. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2020; 2 (3). Article ID 100145. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100145.
- Chen S., Huang B., Luo D.J. et al. Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases]. *Chin J. Pathol.* 2020; 49 (0): E005. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138.
- Li M., Xu M., Zhan W. et al. [Report of the first cases of mother and infant infections with 2019 novel coronavirus in Xinyang City Henan Province]. *Chin J. Infect Dis.* 2020. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2020.0007.

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

Финансирование: работа выполнена в рамках гранта ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России 1–2024-грант.

- Dong L., Tian J., He S. et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA.* 2020 [cited 2020 Apr 2]; [3 p.]. DOI: 10.1001/jama.2020.4621.
- Zeng H., Xu C., Fan J. et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA.* 2020 [cited Apr 2]; [2 p.]. DOI: 10.1001/jama.2020.4861.
- Naves do Amaral W, Leão de Moraes C. Maternal Coronavirus Infections and Neonates Born to Mothers with SARS-CoV-2: A Systematic Review. *Healthcare (Basel)*, 2020; 8 (4): 511. DOI: 10.3390/healthcare8040511.
- Денисова Т.Г., Сергеева А.И., Григорьева А.С. и др. Возможные последствия для здоровья новорожденных от матерей, болевших COVID-19 во время беременности. *Acta Medica Eurasica.* 2021; 3: 35–47. [Denisova T.G., Sergeeva A.I., Grigoreva A.S. et al. Possible health consequences for newborns from mothers who suffered COVID-19 during pregnancy. *Acta Medica Eurasica.* 2021; 3: 35–47. (In Russ.)] DOI: 10.47026/2413-4864-2021-3-35-47.
- Looken-Lokken E.M., Walker C.L., Delaney S. et al. Clinical Characteristics of 46 Pregnant Women with a SARS-CoV-2 Infection in Washington State. *American Journal of Obstetrics and Gynecology. MFM.* 2020. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.031.
- Mirbeyk M., Saghadzadeh A., Rezaeicorresponding N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Archives Gynecology and Obstetrics.* 2021; 304 (1): 5–38. DOI: 10.1007/s00404-021-06049-z.
- Alzamora M.C., Paredes T., Caceres D. et al. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am. J. Perinatol.* 2020; 37 (08): 861–865. DOI: 10.1055/s-0040-1710050.
- Sánchez-Luna M. et al. Neonates born to mothers with COVID-19: data from the Spanish society of neonatology registry. *Pediatrics.* 2021; 147 (2). DOI: 10.1542/peds.2020-015065.
- Carvalho B.R. De et al. COVID-19: uncertainties from conception to birth. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2021; 43 (1): 54–60. DOI: 10.1055/s-0040-1721856.
- Zimmermann P., Curtis N. COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39 (6): 469–477. DOI: 10.1097/INF.00000000000002700.
- Shanes E.D. et al. Placental pathology in COVID-19. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020; 154 (1): 23–32. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa089.
- Baud D., Greub G., Favre G. et al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1001/jama.2020.7233.
- Poon L.C., Yang H., Lee J.C. et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 55 (5): 700–708. DOI: 10.1002/uog.22013.
- Шевлюкова Т.П., Жусупова Ж.К., Соловьёва Е.Н. Ассоциативное влияние новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, перенесенной в период беременности, на формирование неврологических нарушений новорожденных: клинический случай // Пермский медицинский журнал. 2021. Т. 38. № 5. С. 165–172. [Shevlyukova T.P., Zhusupova Zh.K., Solov'yova E.N. Associative effect of a new SARS-COV-2 coronavirus infection acquired during pregnancy on the formation of neurological disorders in newborns: a clinical case. *Perm Medical Journal.* 2021; 38 (5): 165–172. (In Russ.)] DOI: 10.17816/pmj385165-172/.
- Wimmers F., Burrell A.R., Feng Y. et al. Multi-omics analysis of mucosal and systemic immunity to SARS-CoV-2 after birth. *Cell.* 2023 Oct 12; 186 (21): 4632–4651.e23. DOI: 10.1101/2023.01.28.23285133.

СТАНОВЛЕНИЕ ЛАКТАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН, РОДИВШИХ ПОСЛЕ ПЕРЕНОСА РАЗМОРОЖЕННОГО ЭМБРИОНА В ПОЛОСТЬ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Фоминых К. А., ²Яговкина Н. В.

¹КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр», Киров, Россия (610048, г. Киров, ул. Московская, 163), e-mail: mka87.fka07@yandex.ru

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

В статье представлен обзор данных ранее проведенных исследований о влиянии различных факторов на становление лактации и качества молока у женщин, в том числе особенностей течения беременностей и перинатальных исходов, а также вспомогательных репродуктивных технологий, подготовки к переносу размороженного эмбриона в полость матки в естественном менструальном цикле и на фоне гормональной терапии (в артифициальном цикле).

Ключевые слова: лактация, осложнения беременности, артифициальный цикл, естественный цикл, перенос размороженного эмбриона в полость матки.

DEVELOPMENT OF LACTATION IN WOMEN WHO GAVE BIRTH AFTER THE FROZEN EMBRYO TRANSFER: A LITERATURE REVIEW

¹Fominykh K. A., ²Yagovkina N. V.

¹Kirov Region Clinical Perinatal Center, Kirov, Russia (610048, Moskovskaya St., 163), e-mail: mka87.fka07@yandex.ru

²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

The article reviews the data from the previous studies on influence of various factors on lactation and milk quality in women, including pregnancy progress and its perinatal outcomes, as well as assisted reproductive technologies, preparation for the frozen embryo transfer into the uterine cavity in the natural menstrual cycle vs hormone replacement therapy.

Keywords: lactation, pregnancy complications, hormone replacement therapy cycles, natural cycle, frozen embryo transfer.

Введение

Грудное вскармливание (ГВ) является важным фактором формирования здоровья новорожденного. Материнское молоко уникально по своему составу и оптимально обеспечивает потребности питания в первые месяцы жизни ребенка. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно уменьшается количество детей, получающих исключительно грудное вскармливание (ГВ) в первый год жизни. Из 135 миллионов детей, рождающихся ежегодно, 45–48% находятся на ГВ, 38% матерей практикуют исключительно ГВ в течение первых шести месяцев (ВОЗ, 2015–2023). В Европе не более 20–25% матерей кормят первый месяц грудью (ВОЗ и ЮНИСЕФ, 2018). В России, по данным Федеральной службы государственной статистики, с 1995-го по 2020-й год примерно 44% детей находились на ГВ до полугода [1, 2].

1 августа 2023 года на совместном пресс-релизе ВОЗ и ЮНИСЕФ (Женева/Нью-Йорк) было оглашено заявление о плане достижения целевого показателя исключительно грудного вскармливания к 2030 году до 70%, в настоящее время он составляет 48% [2]. Учитывая современные тенденции по сохранению и поддержанию лактационной функции, актуальным является вопрос о выявлении факторов, неблагоприятно влияющих на этот процесс, а также разработке способов их коррекции.

Также все чаще рождаются дети, появившиеся в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). По данным ежегодного отчета Российской Ассоциации Репродукции Человека (РАРЧ) за 2021 год, всего проведено 149 087 лечебных циклов ВРТ, из них 54 224 программы переноса размороженного эмбриона в полость матки (ПРЭ). Родами завершилось 29 993 беременности после всех лечебных циклов, из них 15 228 – после ПРЭ [3].

Ранее было изучено влияние различных нозологических состояний, осложнений беременности и родов на лактационную функцию у женщин. Однако недостаточно изученным остается влияние на лактацию проведения неуклонно растущего числа вспомогательных репродуктивных технологий [1, 4].

В доступной научной литературе ранее были опубликованы данные о становлении лактационной функции после ЭКО [5]. Подтверждено неблагоприятное влияние массивной гормональной нагрузки на раннее становление лактации в связи с имеющимися нарушениями функции плаценты [4].

К методам ВРТ относится не только ЭКО, включающее в себя этап овариальной гормональной стимуляции, трансвагинальной пункции яичников с целью получения ооцитов, этапа оплодотворения и культивирования эмбрионов с последующим переносом эмбриона в полость матки, но также и программы переноса размороженного

эмбриона (ПРЭ) в полость матки, ранее криоконсервированного (витрифицированного) в программе ЭКО.

В настоящее время существует несколько вариантов подготовки к переносу размороженного эмбриона в полость матки: 1) в естественном менструальном цикле с определением дня переноса эмбриона по факту овуляции с последующим назначением гестагенов для поддержки посттрансферного периода; 2) в модифицированном естественном цикле с введением инъекции ХГЧ при регистрации доминантного фолликула, переносом эмбриона на 7–8-й день после инъекции и назначением гестагенов; 3) в цикле с гормональной терапией (артифициальный цикл) с назначением с первых дней цикла препаратов эстрогенов и в дальнейшем гестагенов минимум до 8 недель беременности [6].

Многочисленными исследованиями доказана более высокая частота наступления беременности и меньший риск развития осложнений в группах при переносе размороженных эмбрионов спустя 2–3 месяца после проведенной стимуляции яичников, что склоняет врачей проводить криоконсервацию и отсроченный эмбриотрансфер (перенос эмбриона) с целью повышения эффективности программ ВРТ [7, 8]. Вследствие этого в настоящее время циклов с переносом свежих эмбрионов в программах ЭКО становится все меньше, и вопрос о выборе наиболее оптимального, безопасного метода подготовки к ПРЭ выходит перед врачами на первый план.

Методы подготовки к переносу эмбриона отличаются объемом фармакологической, экономической, психологической нагрузки на женский организм. В свою очередь, отсутствуют значимые отличия по частоте наступления беременности при разных способах подготовки к переносу размороженного эмбриона [6]. Поэтому актуальным является изучение оптимального и безопасного способа подготовки к ПРЭ с целью дальнейшей профилактики развития возможных осложнений при беременности, родах, в послеродовом периоде, в том числе и нарушения лактации.

Для оценки нарушения лактационной функции у женщин после ПРЭ необходимо определиться с особенностями течения беременностей и их перинатальными исходами в зависимости от методов подготовки (в естественном и модифицированном цикле или на фоне гормональной терапии). Многими исследованиями доказано, что программы ВРТ, в частности и ПРЭ, являются фактором развития таких осложнений беременности, как нарушение функции плаценты, преэклампсии, задержки развития и роста плода, преждевременных родов, гестационного сахарного диабета и других [8, 9, 10].

Влияние плацентарных нарушений на становление лактационной функции. По данным ранее проведенных исследований была выявлена высокая вероятность развития плацентарных нарушений у женщин после ВРТ. Также доказано, что основными причинами нарушения становления лактационной функции у этой группы пациенток в послеродовом периоде являются изменения морфофункциональных характеристик плаценты. При появлении структурных и функциональных нарушений фетоплацентарного комплекса (сосудисто-эндотелиальной патологии, изменения микроциркуляции в молочных железах, задержке предлактационной перестройки молочных желез) происходят распад системы «мать–плацента–плод», следовательно, и нарушение лактационной функции [4, 9].

По данным исследования Самчук П. М. (Москва, 2019) [10] отмечено изменение уровней плацентарных

гормонов в крови женщин (прогестерона, эстриола, плацентарного лактогена) как ведущих в подготовке молочных желез и становлении лактации у женщин после ВРТ. Нарушение выработки плацентарного лактогена было выявлено в 70,2% случаев в группе пациенток после ВРТ и 28,8% у пациенток при спонтанной беременности. Это указывает на высокую вероятность нарушения механизмов маммо- и лактогенеза после использования ВРТ [9].

Формирование патологических изменений плаценты начинается в первом триместре, предшествует этому нарушение механизмов имплантации эмбриона. Ранее доказано, что у женщин после ВРТ, в частности после ПРЭ, имеются нарушения в процессе инвазии трофобласта, формирования ворсин хориона и развития плаценты ввиду неблагоприятного фона вступления в беременность (хронические воспалительные процессы органов малого таза, неоднократные предыдущие попытки переноса эмбрионов и предшествующие внутриматочные манипуляции, возрастной фактор, коагулопатии и др.) [6]. Нарушения имплантации цитотрофобласта морфологически проявляются патологией сосудов плацентарного ложа: децидуальная артериопатия, незавершенное ремоделирование спиральных артерий, васкулиты. Исследования Сосниной А. К. (С.-Петербург, 2017) по изучению иммуноморфологических, функциональных, гистологических особенностей строения плаценты после применения методов ВРТ позволили установить, что в данной группе наблюдаются нарушение функциональной активности сосудистого русла и возникновение гипоксических изменений плаценты, что свидетельствует о повышенном риске формирования плацентарной недостаточности [9, 11].

При анализе представленных данных беременности, наступившие после применения методов ВРТ, в том числе и после ПРЭ, стоит ассоциировать с более высоким риском формирования патологии фетоплацентарного комплекса и развития осложнений гестационного периода; следовательно, эти пациентки находятся в группе риска по развитию нарушений лактационной функции в послеродовом периоде, учитывая влияние функции плаценты на последующее формирование грудного вскармливания.

Если проводить сравнение методов подготовки к переносу эмбрионов на фоне гормональной терапии (ГТ) и в естественном или модифицированном цикле, то, согласно данным ряда исследований, при гиперэстрогемии, которая выше в искусственных циклах, на ранних сроках гестации возможна дисфункция трофобласта, что на более поздних сроках беременности может приводить к нарушению функции плаценты, а также к развитию гипертензивных осложнений [7]. Соответственно, случаи подготовки к ПРЭ на фоне гормональной терапии (в искусственном цикле) следует относить к группе риска по развитию нарушения лактационной функции вследствие высокой вероятности формирования плацентарных нарушений.

Влияние преэклампсии и артериальной гипертензии на становление лактационной функции. Нарушение формирования плаценты является также основной причиной развития преэклампсии и гипертензивных осложнений во время беременности, которая, в свою очередь, неблагоприятно влияет на становление лактационной функции. По данным ранее проведенного когортного исследования с участием более 1 миллиона беременных женщин, риск преэклампсии был повышен у женщин, получавших высокие дозы эстрогенов во всех видах программ ВРТ, по сравнению с женщинами со спонтанным

зачатием. Также, по данным других исследований, высокий риск развития преэклампсии имеют пациентки с перенесенными размороженными эмбрионами при назначении гормональной нагрузки, тогда как перенос в естественном цикле таких рисков не несет [7, 8].

В исследовании Самчук П. М. (Москва, 2019) частота плацентарной недостаточности наблюдается более чем в 70% случаев протоколов ВР. Таким образом, беременных пациенток после ПРЭ, а особенно на фоне гормональной терапии, следует относить в группу риска по развитию нарушений лактационной функции вследствие высокой вероятности формирования плацентарных нарушений [5].

Влияние гестационного сахарного диабета на становление лактационной функции. По результатам нескольких мета-анализов, систематических обзоров, данным опубликованных исследований [10, 12] доказано, что ВРТ являются независимым фактором риска развития гестационного сахарного диабета (ГСД). Исследования показали, что материнские и перинатальные исходы беременности после ВРТ, осложнившейся развитием ГСД, были значительно хуже, чем у пациенток со спонтанно наступившей беременностью. Причину повышения риска развития ГСД в циклах ВРТ связывают с генезом бесплодия, используемыми препаратами для индукции овуляции и поддержки лютеиновой фазы, изменениями гормональной среды вследствие повышения уровня гормонов после индукции овуляции и на ранних сроках беременности, а также возрастом, индексом массы тела, длительным использованием гестаген- и эстрогенсодержащих препаратов в рамках подготовки к эмбриотрансферу, а также их длительному приему во время беременности [4, 10]. По данным исследований, частота развития ГСД составляет 1–8,6%, и каждые 10 лет число больных СД увеличивается более чем в 2 раза, наблюдается рост числа беременных с нарушениями углеводного обмена. ГСД развивается у 7–18% беременных. Также подтверждена более высокая частота осложнений при ГСД по сравнению со здоровыми. У 75–85% женщин, страдающих ГСД, беременность протекает с осложнениями (преэклампсия, анемия, угроза прерывания беременности, фетоплацентарная недостаточность, задержка роста плода) [7, 8, 10, 12].

По данным ряда источников, риск развития тяжелых акушерских осложнений при наличии ГСД у пациенток, таких как преэклампсия, многоводие, угроза прерывания беременности, достигает 93%, а угроза прерывания беременности варьирует от 25 до 60% случаев [11, 12].

Патогенетически ГСД опосредованно связан с процессами воспаления в трофобласте и усилением провоспалительной секреции цитокинов [5]. Происходят структурно-функциональные изменения плаценты, нарушается ее эндокринная функция – синтез плацентарного лактогена (плацентарного соматомаммотропина) и прогестерона. Вследствие чего ГСД провоцирует уменьшение количества молока, а также нарушение его качественного состава [4, 9, 12].

Учитывая более высокую гормональную нагрузку на организм женщин, перенос размороженного эмбриона которым был проведен в искусственном цикле, и более высокую вероятность развития осложнений беременности, пациенток этой группы стоит относить в группу риска развития лактационных нарушений в раннем послеродовом периоде [10].

Влияние на нарушение лактационной функции способа родоразрешения и осложненных родов. На на-

рушение лактационной функции влияют также осложнения и особенности родоразрешения. Наиболее частым осложнением в родах и раннем послеродовом периоде считается кровотечение. Кровотечения в родах неблагоприятно влияют на становление ранней лактации, что проявляется гипогалактией, более поздним началом появления молозива. Причиной сбоя лактации также является нарушение функции плаценты, что опосредованно провоцирует изменения выработки лактогенного гормона – пролактина, гормонов гипофизарно-гонадной, гипофизарно-адренкортикальной систем, приводящие к нарушению лактогенеза [1].

В мире ежегодно выполняются около 18,5 миллиона операций кесарево сечение. В 40% стран уровень абдоминального родоразрешения составляет менее 10% (в среднем 5,8%), в 50% – более 15% (в среднем 27,9%) и в 10%–10–15%. Осложнения, обусловленные оперативным вмешательством, отмечаются у 20–75% родильниц и не имеют четкой тенденции к снижению [1, 13]. У пациенток после планового кесарева сечения отмечают выраженные нарушения эндокринной регуляции лактации, что проявляется в нарушении секреции и выделения молока. Даже плановое кесарево сечение не способствует нормальному физиологическому процессу формирования лактогенеза. Захарова И. Н. (2018) приводит данные о систематическом обзоре исследований из 33 стран, в которых прослеживается прямая связь между плановыми оперативными родами и коротким периодом грудного вскармливания [13].

Как уже указывалось выше, беременности после ВРТ, в том числе и после программ переноса размороженного эмбриона, относятся к группе риска по развитию осложнений в родах, которые заканчиваются путем кесарева сечения. Частота этих осложнений выше в группе пациенток, подготовка у которых к ПРЭ проходила с применением высоких доз эстроген- и гестагенсодержащих препаратов до 8–10 недель беременности. Прилуцкая С. Г. в своем исследовании указывает, что длительное использование препаратов эстрогенов, а иногда одновременное использование нескольких форм (до 10 недель гестации и более) негативно влияет на течение гестации и провоцирует большой риск развития перинатальных осложнений [4]. Учитывая эти данные, можно сделать вывод, что у женщин в искусственных циклах при подготовке к ПРЭ повышается частота оперативного родоразрешения, вследствие чего их нужно включать в группу пациенток с риском развития нарушений лактогенеза.

Заключение

Наличие множества факторов, влияющих на процесс раннего лактогенеза (плацентарные нарушения, гестационный диабет, преэклампсия, осложненные роды, различные дефицитные состояния), требует более пристального внимания для проведения ранней профилактики нарушений лактации. Частота неблагоприятных факторов, по данным проведенных исследований, выше в группе пациенток после протоколов переноса размороженного эмбриона в искусственных циклах вследствие большей фармакологической, психологической нагрузки на организм женщины в преградивидный период и ранние сроки беременности, что, в свою очередь, является фактором нарушения лактогенеза у данной группы пациенток. Поэтому у женщин после протоколов переноса размороженных эмбрионов, преимущественно при подготовке на фоне гормональной терапии, необходимо тщательно проводить анализ становления лактации уже в раннем послеродовом периоде.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явно или потенциально конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Бухарова (Морозова) Н. И. Нарушения лактационной функции у женщин с послеродовыми кровотечениями (патогенез, прогнозирование, ранняя диагностика, коррекция нарушений): автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Донецк, 2023. 38 с. [Bukharova (Morozova) N. I. Narusheniya laktatsionnoi funktsii u zhenshchin s poslerodovymi krvotocheniyami (patogenez, prognozirovanie, rannaya diagnostika, korrektsiya narushenii). [dissertation] Donetsk, 2023. 38 p. (In Russ.)]
2. WHO Guideline for complementary feeding of infants and young children 6–23 months of age. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO. 76 p.
3. Корсак В. С., Сагамонова К. Ю., Смирнова А. А., Шурыгина О. В. Регистр ВРТ Общероссийской общественной организации «Российская Ассоциация Репродукции Человека». Отчет за 2021 год. Санкт-Петербург, 2023. 55 с. [Korsak V. S., Sagamonova K. Yu., Smirnova A. A., Shurygina O. V. Registr VRT Obshcherossiiskoi obshchestvennoi organizatsii «Rossiiskaya Assotsiatsiya Reproduktsii Cheloveka». Otchet za 2021 god. St. Petersburg, 2023. 55 p. (In Russ.)]
4. Прилуцкая С. Г. Особенности течения и перинатальные исходы беременности, наступившие в результате экстракорпорального оплодотворения: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Москва, 2020. 23 с. [Prilutskaya S. G. Osobennosti techeniya i perinatal'nye iskhody beremennosti, nastupivshie v rezul'tate ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya. [dissertation] Moscow, 2020. 23 p. (In Russ.)]
5. Самчук П. М., Розалиева Ю. Ю., Иакашвили С. Н. Становление ранней лактационной функции у женщин после экстракорпорального оплодотворения в зависимости от формы бесплодия // Вопросы детской диетологии. 2019. Т. 17. № 2. С. 17–20. [Samchuk P. M., Rozaliova Yu. Yu., Iakashvili S. N. Formation of early lactation function in women after in vitro fertilization, depending on the form of infertility. *Questions of Pediatric Dietology*. 2019; 17 (2): 17–20. (In Russ.)]
6. Коган И. Ю. Эндометрий в репродукции. Оценка функции и возможности коррекции. Руководство для врачей. М.: ГЭОАР-Медиа, 2023. 430 с. [Kogan I. Yu. Endometrii v reproduktsii. Otsenka funktsii i vozmozhnosti korrektsii. Guide for doctors. M.: GEOAR-Media; 2023. 430 p. (In Russ.)]
7. Dall'Agnol H., Garcia Velasco A. Frozen embryo transfer and preeclampsia: where is the link? *Current Opinion Obstetrics and Gynecology*. 2020; 32 (3): 213–218. PMID: 32324715. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000624.
8. Fang Gu., Yaqin Wu, Meiling Tan, et al. Programmed frozen embryo transfer cycle increased risk of hypertensive disorders of pregnancy: a multicenter cohort study in ovulatory women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2023. Vol. 5, № 1. PMID: 36115572. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2022.100752.
9. Зайкова В. В. Прогнозирование плацентарных нарушений при беременности после экстракорпорального оплодотворения: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Екатеринбург, 2020. 23 с. [Zaikova V. V. Prognozirovanie platsentarnykh narushenii pri beremennosti posle ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya. [dissertation] Ekaterinburg, 2020. 23 p. (In Russ.)]
10. Maroufizadeh S., Navid B., Alizadeh A., Amini P. Risk of gestational diabetes mellitus following assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of 59 cohort studies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021; 34 (16): 2731–2740. DOI:10.1080/14767058.2019.1670790.
11. Соснина А. К. Морфофункциональные особенности плацент при беременности, наступившей после применения вспомогательных репродуктивных технологий: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2017. 24 с. [Sosnina A. K. Morfofunktsional'nye osobennosti platsent pri beremennosti, nastupivshei posle primeneniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii. [dissertation] St. Petersburg, 2017. 24 p. (In Russ.)]
12. Bosdou J. K., Anagnostis P., Goulis D. G. et al. Risk of gestational diabetes mellitus in women achieving singleton pregnancy spontaneously or after ART: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2020. Vol. 26, № 4. P. 514–544. PMID: 32441298. PMID: PMC7317285. DOI: 10.1093/humupd/dmaa011.
13. Захарова И. Н., Бережная И. В., Санникова Т. Н. Кесарево сечение и проблемы лактации у женщин // Медицинский совет. 2018. № 17. С. 22–29. [Zakharova I. N., Berezhnaya I. V., Sannikova T. N. Caesarean section and lactation problems in women. *Medical Council*. 2018; 17: 22–29. (In Russ.)]

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.643-007.256-053.2-07-089

DOI 10.24412/2220-7880-2024-4-67-69

РЕДКИЙ ВАРИАНТ УДВОЕНИЯ УРЕТРЫ У МАЛЬЧИКА 5 ЛЕТ

¹Акселеров М. А., ²Разин М. П., ³Минаев С. В., ⁴Горохов П. А., ⁴Григорук Э. Х., ¹Емельянова Я. И., ⁵Полуэктов В. Л.¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54), e-mail: akselero@mail.ru²ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)³ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь, Россия (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310)⁴ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», Тюмень, Россия (625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75/2)⁵ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12)

Удвоение уретры относится к редкой врожденной аномалии развития мочеиспускательного канала и представлена в специальной литературе в виде описания единичных наблюдений. Авторами представлен клинический случай ПА 2 Y-образного удвоения уретры у мальчика 5 лет (единичная аномалия). Ребенок успешно прооперирован с использованием современных методов диагностики и лечения. Наблюдение представляет интерес для врачей, занимающихся лечением врожденных пороков развития мочеполовой системы.

Ключевые слова: удвоение уретры, оперативное лечение, дети.

RARE OPTION OF URETHRAL DUPLICATION IN A 5-YEAR-OLD BOY

¹Aksel'rov M. A., ²Razin M. P., ³Minaev S. V., ⁴Gorokhov P. A., ⁴Grigoruk E. Kh., ¹Emel'yanova Ya. I., ³Poluektov V. L.¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54), e-mail: akselero@mail.ru²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)³Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia (355017, Stavropol, Mira St., 310)⁴Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia (625039, Tyumen, Mel'nikaite St., 75/2)⁵Omsk State Medical University, Omsk, Russia (644099, Omsk, Lenin St., 12)

Urethral duplication is a rare congenital anomaly due to the development of the urethra, with few cases reported in the literature. The paper below presents a clinical case of ПА 2 Y-shaped duplication of the urethra in a 5-year-old boy (a single anomaly). The child was successfully operated on using modern diagnostic and treatment methods. The case is of interest for doctors involved in the treatment of congenital malformations of the genitourinary system.

Keywords: duplication of the urethra, surgical treatment, children.

Введение

Удвоение уретры относится к редкой врожденной аномалии развития мочеиспускательного канала и представлена в специальной литературе, в основном в виде описания единичных наблюдений [1–5]. Поэтому каждый клинический случай представляет интерес для врачей, занимающихся лечением врожденных пороков развития мочеполовой системы. Приводим наше наблюдение ПА 2 Y-образного удвоения уретры у мальчика 5 лет.

Описание клинического случая

Пациент Н., 5 лет, поступил с жалобами на то, что при мочеиспускании на промежности появляются капельки мочи. При осмотре наружные половые органы сформированы правильно, по мужскому типу. Яички в мошонке, патологической жидкости в оболочках яичек нет. Крайняя плоть сформирована правильно. Меатус расположен на верхушке головки полового члена и соответствует возрастному диаметру. На промежности, при надавливании на окружающие ткани во время мочеиспускания, по срединному шву на 2,5 см ниже мошонки обнаружено точечное отверстие, из которого отделяется прозрачная жидкость (рис. 1).

Кроме общеклинического обследования мальчику проведена уретрография (рис. 2), при которой контраст, введенный в уретру, попадает в мочевой пузырь, а также вытекает через свищ на промежности.

Первым этапом оперативного лечения ребенку выполнена уретроцистоскопия. Через меатус на головке



Рис. 1. Вид промежности пациента Н.



Рис. 2. Восходящая уретрография пациента Н.

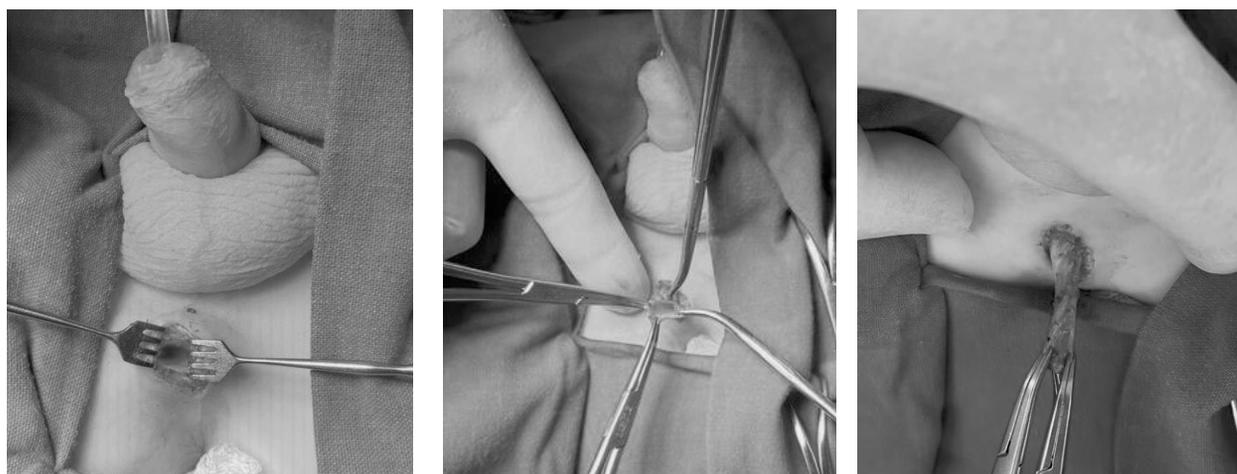


Рис. 3. Этапы операции (пояснения в тексте)

был введен цистоскоп № 9 с оптикой 0°. Выявлено, что на уровне простатической части уретры определяется внутреннее отверстие свища. В мочевой пузырь установлен катетер Foley 8 ch. Пациент уложен на спину с раздвинутыми и приподнятыми ногами. Произведен окаймляющий наружное отверстие свища разрез. С помощью биполярного коагулятора свищ мобилизован до стенки уретры, отсечен и направлен на гистологическое исследование. Уретра ушита.

Ближайший послеоперационный период протекал благоприятно. Уретральный катетер удален на 7-е сутки после оперативного лечения. Пациент выписан на 8-й день после операции в удовлетворительном состоянии под наблюдение детского хирурга в поликлинике по месту жительства.

Обсуждение

В соответствии с классификацией Effmann (1976), у мальчиков выделяют три типа удвоения уретры. Описанное нами наблюдение подходит к ПА 2 «Y-тип», когда основная уретра находится в типичном положении, а добавочная уретра берет начало от шейки мочевого пузыря или передней уретры и открывается в промежность или анус [6, 7]. Это редкий вариант порока. Наиболее интересной представляется работа G. Haleblan с соавторами, в которой обобщен опыт лечения 49 детей с удвоенной уретры, из которых 13 пациентов имели Y-тип. Однако четких рекомендаций, как оперировать таких детей,

сделано не было. Первую схему тактики лечения таких пациентов, в зависимости от варианта порока, предложил J. Salle с соавт. [8]. В нашем наблюдении вариант операции также согласуется с рекомендациями J. Salle. Выполнено выделение удвоенной уретры до соединения с настоящей (основной), ее отсечение с уретропластикой.

Y-тип удвоения уретры часто сочетается с другими аномалиями, такими как неперфорированный анус, синдром «сливового живота», экстрофия мочевого пузыря, клоака, пороки позвоночника, кишечника, эзофаго-трахеальные свищи, с различными видами аномалий органов мочеполовой системы [9–13]. В своем наблюдении мы столкнулись с монопороком.

Заключение

Удвоение уретры – редкая аномалия развития, формирующаяся на ранних этапах эмбриогенеза. Объем операции зависит от анатомической формы удвоения и клинических проявлений. Авторы считают, что описанное наблюдение будет не безынтересно для врачей, занимающихся лечением врожденных пороков развития мочеполовой системы.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Ben Nsir R., Jouini R., Maazoun K. et al. L'urètre surnuméraire épispade chez le garçon [Epispadiac urethral duplication in boys]. *Prog. Urol.* 2008; 18 (9): 570–574. (In French.) DOI: doi.org/10.1016/j.purol.2008.07.002.
2. Филимонов В.Б., Васин Р.В., Жиборев А.Б., Котанс С.Я. Частичное удвоение уретры: парауретральный ход. Ошибки диагностики и лечения // Экспериментальная и клиническая урология. 2018. № 2. С. 33–35. [Filimonov V.B., Vasin R.V., Zhiborev A.B., Kotans S.Ya. Partial duplication of the urethra: paraurethral tract. Errors in diagnosis and treatment. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2018; 2: 33–35. (In Russ.)]
3. Haleblan G., Kraklau D., Wilcox D. et al. Y-type urethral duplication in the male. *BJU Int.* 2006; 97 (3): 597–602. DOI: doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06025.x.
4. Врублевский С.Г., Врублевский А.С., Шмыров О.С. и др. Врожденный заднеуретрально-промежностный свищ: клинический случай и анализ 26 случаев, описанных в англоязычной литературе // Детская хирургия. 2018. Т. 22. № 3. С. 158–159. [Vrublevsky S.G., Vrublevsky A.S., Shmyrov O.S. et al. Congenital posterourethral-perineal fistula: clinical case and analysis of 26 cases described in the English literature. *Detskaya khirurgiya.* 2018; 22 (3):

- 158–159. (In Russ.)] DOI: dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-3-158-159.
5. Dayanc M., Irkilata H.C., Kibar Y. et al. Y-type urethral duplication presented with perineal fistula in a boy. *Ger. Med. Sci.* 2010; 8: Doc33.
6. Effmann E.L., Lebowitz R.L., Colodny A.H. Duplication of the urethra. *Radiology.* 1976; 119 (1): 179–185. DOI: doi.org/10.1148/119.1.179
7. Катибов М.И., Богданов А.Б. Врожденные аномалии уретры // Вестник урологии. 2021. Т. 9. № 1. С. 131–147. [Katibov M.I., Bogdanov A.B. Congenital anomalies of the urethra. *Vestnik urologii.* 2021; 9 (1): 131–147. (In Russ.)] DOI: doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-1-131-147.
8. Salle J.L., Sibai H., Rosenstein D. et al. Urethral duplication in the male: a review of 16 cases. *J. Urol.* 2000; 163 (6): 1936–1940. PMID: 10799233.
9. Разин М.П., Минаев С.В., Турабов И.А. и др. Детская хирургия: учебник. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 704 с. [Razin M.P., Minaev S.V., Turabov I.A. et al. *Detskaya khirurgiya: Textbook.* 2-nd ed., rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 704 p. (In Russ.)] DOI: 10.33029/9704-56972-2-DHI-2020-1-704.

10. Дегтярёв 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. Vrozhdennyye anorekta'l'nye anomalii: klinika, diagnostika, lechenie. Moscow: Littera; 2023. 204 p. (In Russ.)] DOI: 10.33029/4235-0386-4-REG-2023-1-204.

11. Дутов В. В., Романов Д. В. Удвоение мочеиспускательного канала у детей и подростков // Вестник урологии. 2023. Т. 11. № 1. С. 159–164. [Dutov V. V., Romanov D. V. Duplication of the urethra

in children and adolescents. *Vestnik urologii*. 2023; 11 (1): 159–164. (In Russ.)] DOI: doi.org/10.21886/2308-6424-2023-11-1-159-164.

12. Sindjic S., Perovic S. V., Djinovic R. P. Complex case of urethral duplication with megalourethra. *Urology*. 2009; 74 (4): 903–5. DOI: doi.org/10.1016/j.urology.2008.12.040.

13. Bar-Moshé O., Oboy G., Timmermans C., Vandendris M. Megalourethra and abnormalities of the cavernous bodies: cause of erectile dysfunction. *Eur. Urol.* 1995; 27 (3): 249–51. DOI: doi.org/10.1159/000475171.

УДК 616.314.15-008

DOI 10.24412/2220-7880-2024-4-69-72

ЗАГРУЖЕННОСТЬ ПОДСТАНЦИЙ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И НЕДОСТАТОЧНАЯ УКОМПЛЕКТОВАННОСТЬ СТАЦИОНАРА КАК ПРИЧИНА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ

^{1,2}Баринов Е. Х., ¹Баринов А. Е., ¹Воеводина С. Г., ³Джуваляков С. Л., ⁴Мальцев А. Е., ¹Фокин А. С., ¹Фокина Е. В.

¹ФГБОУ ВО «Российский медицинский университет» Минздрава России, Москва, Россия (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1), e-mail: ev.barinov@mail.ru

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки России, Москва, Россия (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6)

³ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия (414024, Астраханская область, г. Астрахань, ул. Ф. Энгельса, 10)

⁴ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет», Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

С началом крупномасштабной работы по стандартизации медицинской помощи в России введение многочисленных стандартов и порядков оказания медицинской помощи ознаменовало собой новый этап в развитии судебно-медицинской экспертизы по «врачебным» делам, что вылилось в очередной виток научно-практических дискуссий о границах компетенции экспертов и врачей-специалистов. В статье представлены результаты комиссионной судебно-медицинской экспертизы случая смерти мужчины 40 лет. Результаты исследования были изложены с указанием всех этапов лечения и наблюдения больного. Поэтапно показано развитие и прогрессирование заболевания, которое в конечном итоге привело к летальному исходу. Предупреждение ошибочной диагностики и дефектов оказания медицинской помощи должно начинаться с правильной организации лечебного процесса, разумного распределения обязанностей, возможности полноценного обследования и оказания медицинской помощи в полном объеме уже на начальном этапе поступления пациента в стационар, то есть в приемном отделении. Соблюдение этих условий существенно снизит процент жалоб со стороны как пациентов, так и их родственников.

Ключевые слова: скорая медицинская помощь, укомплектованность стационаров, диагностическая ошибка, медицинская помощь.

OVERLOAD OF EMERGENCY MEDICAL SETTING AND INADEQUATE HOSPITAL STAFFING AS A CAUSE OF DIAGNOSTIC ERROR

^{1,2}Barinov E. Kh., ¹Barinov A. E., ¹Voevodina S. G., ³Dzhuvalyakov S. L., ⁴Mal'tsev A. E., ¹Fokin A. S., ¹Fokina E. V.

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia (127473, Moscow, Delegatskaya St., 20, build. 1), e-mail: ev.barinov@mail.ru

²Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russia (117198, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6)

³Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia (414024, Astrakhan region, Astrakhan, F. Engels St., 10)

⁴Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

Introduction of healthcare standards and procedures in Russia has marked a new stage in the development of forensic medical examination, which results in the discussion of medical examiners' and medical specialists' competences and their boundaries. The article below presents the results of the forensic medical examination of the 40-year-old man's death. The results of the study present all the stages of treatment and follow-up of the patient. The disease development and progression, which ultimately led to death, are shown in stages. To prevent diagnostic errors and medical care defects, it is necessary to organize treatment and diagnosis process and distribute responsibilities properly, to provide comprehensive medical examination and first aid to the patient during the admission procedure in the Hospital ER. It will help significantly reduce both patient and their relative complaints.

Keywords: emergency medical care, hospital staffing, diagnostic error, medical care.

Введение

В наше время в медицине произошел значительный прорыв по той причине, что в крупных городах, в частности в Москве, используются новые технологии в диагностике и в лечении пациентов. Разработка и внедрение стандартов и порядков оказания медпомощи в России положило начало новому этапу развития судебно-медицинской экспертизы по «врачебным» делам, что, в свою очередь, стало причиной дискуссий о допустимых границах компетенции экспертов. Стандартом является тот факт, что при поступлении в приемное отделение пациент проходит там необходимый обязательный минимальный объем обследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, группа крови, общий анализ мочи, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и почек, осмотр хирургом. Может быть необходимость в оперативном вмешательстве, поэтому терапевт с целью исключения сопутствующей патологии проводит осмотр, а при ее наличии назначает соответствующее лечение. При необходимости пациента могут осмотреть врачи более узких специальностей и, если нужно, перевести его в другие отделения [1–6].

На сегодняшний день при производстве экспертиз по «врачебным» делам эксперт обязан ознакомиться с огромным количеством разнообразных документов: выписки из страховых компаний, жалобы и исковые решения, протоколы судебных заседаний, судебных решений и так далее. Весь объем документов, собранный судом или следствием, передается эксперту в качестве материала для исследования. Впоследствии правоприменители требуют экспертной оценки не только первичной медицинской документации (медицинских карт), но и сведений, содержащихся в протоколах допросов, актах различных проверок, протоколах заседаний врачебной комиссии, письменных заключениях специалистов и других документах. Из этого вытекает необходимость как обеспечить потребности правовой процедуры с применением специальных знаний, так и сохранить в рамках своей компетенции не только выводы, но и предмет экспертного исследования каждого отдельного документа. Полноценная экспертная оценка всей относящейся к конкретному делу документации, нахождение в ней взаимосвязей (без необоснованного приоритета медицинских карт) способствует установлению объективной истины. В связи с вышеказанным выдвинуто предложение о законодательном закреплении перечня документов, предоставляемых эксперту вместе с постановлением о назначении экспертизы.

Вышеизложенное является крайне актуальным в том случае, когда по одному конкретному случаю обвиняются сразу несколько лечебных учреждений и конкретные врачи. Количество заявлений, а также исковых требований в Следственный комитет и судебные инстанции по поводу ненадлежащего оказания медицинской помощи продолжает увеличиваться [3–5, 7].

В представленной работе приведено экспертное наблюдение случая смерти мужчины 40 лет. В ходе проводимой проверки возник вопрос о ненадлежащем оказании медицинской помощи и была назначена комиссия судебно-медицинская экспертиза.

Экспертное наблюдение

20 февраля 2018 года в 22:15 в приемное отделение городской больницы (ГБ) одного из городов Московской области в сопровождении супруги обратился больной Г., 40 лет, с жалобами на периодические боли и дискомфорт в грудной клетке, возникшие с 19 часов 20 февраля 2018 года. Больной проживал в одном из по-

селков Московской области. Со слов супруги, была вызвана скорая медицинская помощь (СМП), которая не приехала. Она пыталась вызвать бригаду СМП еще из четырех близлежащих населенных пунктов, но получила отказ в связи отсутствием свободных бригад и большого количества вызовов. В результате этого они самостоятельно приехали в приемное отделение ГБ. Из собранного врачом анамнеза известно, что пациент не имел никаких хронических заболеваний, никакие препараты не принимал, алкоголь не употреблял, курил более 20 лет, но с 07.01.2018 бросил, также исключил физическое и эмоциональное перенапряжение. Из протокола допроса от 24.01.2020 врача-терапевта приемного отделения ГБ одного из городов Московской области, который подозревается в совершении преступления, предусмотренного ч. 2 ст. 293 УК РФ, то есть в халатности, ненадлежащем исполнении должностным лицом своих обязанностей, вследствие недобросовестного отношения к службе, что повлекло по неосторожности смерть человека. Подозреваемой является врач-терапевт со стажем более 31 года, которая работала в приемном отделении ГБ. В ее обязанности входило: прием пациентов, доставленных по каналу СМП, направленных из поликлиники и самостоятельно обратившихся за помощью в приемное отделение. В связи с отсутствием в больнице дежурного терапевта стационара в обязанности подозреваемой также входило: осмотр, наблюдение и оказание помощи больным терапевтического, гастроэнтерологического, неврологического профиля. Помимо этого, подозреваемая в день совершения предполагаемого преступления являлась дежурным администратором (в обязанности которого входит управление всем медицинским персоналом). Из объективного осмотра больного терапевтом: «Состояние удовлетворительное, сознание ясное, адекватное, спокоен. АД 140/85 мм рт. ст. Кожные покровы чистые, обычной окраски и нормальной влажности. Дыхание везикулярное, хрипов нет, тоны сердца ритмичные, ЧСС 72 в мин. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень не увеличена. Периферических отеков нет». Была выполнена ЭКГ, которую терапевт оценила сама: признаков инфаркта нет, но имелись некоторые отклонения от нормы в виде тахикардии, ЧСС 75–100 в мин., нормальная ЭОС, изменения в миокарде боковой стенки левого желудочка, признаки гипоксии миокарда в нижней стенке левого желудочка. Эти изменения врач трактовала и как возможный острый процесс, и как, возможно, перенесенную ранее патологию, что и озвучила больному. При дальнейшей беседе с пациентом выяснилось, что ему несколько лет назад ставили диагноз «миокардит», после чего при выполнении ЭКГ в различных медицинских учреждениях врачи обращали внимание на некоторые изменения на ЭКГ. Терапевтом приемного отделения был установлен диагноз: «Острый коронарный синдром» (далее ОКС) и оказана помощь (каптоприл 25 мг, нитроспрей 0,4 мг, кетопрофен 2 мл в/м, аспирин). В протоколе допроса подозреваемая указала, что согласно приказу пациенту необходимо дать клопидогрель и взять анализ на тропонины. Клопидогрель больному врач не дала, так как в больнице его в тот момент не было, а тропонины не были определены, так как в больнице отсутствуют тест-системы, необходимые для проведения данного анализа. Также в соответствии с правилами маршрутизации всех пациентов с подозрением на ОКС из данной ГБ направляют в районный сосудистый центр машиной СМП. В устной форме жена пациента Г. отказалась от госпитализации в сосудистый центр, на что врач предложила подумать несколько

минут, пока она осматривает поступившего пациента в тяжелом состоянии с диагнозом «внебольничная пневмония», которого врач направила на рентгенографию органов грудной клетки, но так как в больнице нет пленки для распечатывания снимков, поэтому рентгенография должна быть выполнена в ее присутствии для оценки состояния легких, после чего терапевт вернулась в приемное отделение. Больной Г. и его супруга дали согласие на госпитализацию в сосудистый центр, после чего врачом было дано распоряжение медицинской сестре вызвать СМП для перевозки. Затем терапевта неоднократно вызывали в терапевтическое и гастроэнтерологическое отделения в связи с ухудшением состояния лежачихся там пациентов. Между вызовами в отделения, параллельным приемом и обследованием больных в приемном отделении было произведено регулярное динамическое наблюдение больного Г., у которого жалоб не возникало, объективно состояние пациента оценивалось как удовлетворительное, без ухудшений. В 23:30, во время проведения очередной осмотра, пациент почувствовал дискомфорт в грудной клетке, ему был дан нитроглицерин. Врачом дано распоряжение медицинской сестре уточнить время прибытия машины СМП, на что медицинская сестра попросила подтверждение вызова, в результате подозреваемая самостоятельно по служебному телефону вызвала бригаду СМП для перевозки. После чего отошла в отделение реанимации для назначения лечения находившемуся там пациенту. В 23:50 медицинской сестрой приемного отделения была срочно вызвана к пациенту Г. в связи с ухудшением состояния, затем прибыл дежурный реаниматолог. Пациенту Г. были проведены реанимационные мероприятия, затем он был переведен в отделение реанимации, где констатирована биологическая смерть. Патологоанатомическое исследование трупа больного Г. произведено в больнице, по заключению которого имеет место совпадение клинического и патологоанатомического диагноза. Также были выявлены сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта. Заключение патологоанатомического вскрытия: «Основной диагноз: Острая очаговая ишемическая дистрофия миокарда. Осложнение: Острое венозное полнокровие внутренних органов. Отек легких. Отек головного мозга. Сопутствующие заболевания: Эрозивно-язвенный гастрит. Острый панкреатит. Варикозно-расширенные вены нижней трети пищевода и кардиального отдела желудка». Причина смерти – острая сердечно-сосудистая недостаточность. Однако окончательные результаты были получены после гистологического исследования: «Острый панкреатит. Множественные фокусы некроза с интерстициальным отеком, фиброзом, кровоизлиянием в строму рапсгеас, участки замещения ацинарной ткани жировой клетчаткой с участками островков Лангерганса, признаки шокового легкого, шоковой почки, кровоизлияния в миокарде, паретически резко расширенные сосуды желудка с эрозиями, что говорит о наличии шока, по всей видимости, панкреатогенного. А учитывая, что в рапсгеас имелись участки замещения ацинарной ткани, нельзя исключить, что процесс носил рецидивирующий характер. Подозреваемая врач-терапевт в заключении обозначила, что, учитывая то, что у пациента не было жалоб на боли в животе, диспепсические явления отсутствовали, дано отрицание употребления алкоголя, отсутствия хронических заболеваний, а также с учетом стабильной гемодинамики и отсутствия каких-либо объективных признаков патологии со стороны ЖКТ диагностировать острый панкреатит было невозможно. Однако имелись жалобы на боли в грудной клетке, отклонение

от нормы на ЭКГ и миокардит в анамнезе, в связи с этим был установлен диагноз: «Острый коронарный синдром» и предпринято возможное лечение данной патологии с некоторыми нарушениями – не назначен клопидогрель и не взят анализ на тропонины, но не по вине врача, а по причине отсутствия их в данной больнице. Родственники больного Г. подали заявление в СК РФ по Московской области на действия врача-терапевта и пять подстанций СМП из поселков Московской области. Было возбуждено уголовное дело, назначена комиссия судебно-медицинская экспертиза, которая подтвердила факт диагностической ошибки.

Обсуждение

В ходе проведения комиссионной судебно-медицинской экспертизы были изучены все медицинские документы умершего, объяснения медицинского персонала ГБ и подстанций СМП. Было установлено, что на момент заболевания гр-на Г. все бригады СМП указанных подстанций фактически не могли осуществить вызов к больному, так как было много вызовов и увеличилось время приезда бригад по адресам. Все это было подтверждено показаниями заведующих подстанций, ответственных врачей и фельдшеров, картами вызовов СМП. Проанализировав данный случай, экспертная комиссия пришла к выводу, что по сути действия врача-терапевта приемного отделения ГБ не противоречат рекомендациям в лечении и диагностике пациентов, грубых нарушений не выявлено, но из-за отсутствия необходимых медикаментов, лабораторного и диагностического оборудования, отсутствия профильных отделений, длительного ожидания транспортировки и нехватки медицинского персонала родственниками умершего пациента все это расценено как ненадлежащее оказание медицинской помощи, хотя имел место случай диагностической ошибки. Также следует заметить, что сама организация лечебного процесса в данном случае имеет недостатки: врач приемного отделения должна находиться в приемном отделении и заниматься только приемом и обследованием обратившихся и доставленных больных СМП, уделять все внимание им, а не наблюдать и лечить пациентов всех отделений больницы, для этого должен быть дежурный терапевт по стационару, а не терапевт приемного отделения, также совмещение дежурного врача приемного отделения и дежурного администратора не является целесообразным, так как это отвлекает от основных обязанностей и рассредоточивает внимание. Также возникает ряд неясных ситуаций и вопросов: почему ЭКГ трактует сам терапевт, а не кардиолог? Несомненно, терапевт может анализировать и увидеть грубые нарушения по ЭКГ, но только кардиолог может диагностировать тонкости и правильно их интерпретировать. Равно как и то, что рентгенологические снимки описывать должен врач-рентгенолог, а не терапевт должен оценивать наличие или отсутствия пневмонии, что также вошло в обязанности подозреваемой. Наряду с клиническим мышлением врача все-таки необходимым является инструментальная и лабораторная диагностика тех или иных патологий, что было недоступно врачу-терапевту приемного отделения. В том числе для диагностики ОКС было бы разумно выполнить ЭХО-КГ, оценить сократимость сердечной мышцы и оценить фракцию КФК-МВ. Также непонятно, почему нет информации, были ли взяты у пациента общий анализ крови, биохимический анализ крови и общий анализ мочи, что в стационарах г. Москвы проводится в обязательном порядке всем поступившим без исключения. Даже если у больного Г.

имело место молниеносное течение безболевого формы острого панкреатита, то при панкреатите отмечаются те или иные изменения в крови – лейкоцитоз, повышенные амилазы и липазы, могут быть повышены печеночные ферменты и билирубин, уровень глюкозы в крови. Если бы данные исследования были произведены, это могло повлиять на ход обследования пациента, вероятно, он был бы консультирован хирургом, выполнено было бы УЗИ и/или КТ органов брюшной полости (если в данной больнице эти инструментальные исследования проводятся в круглосуточном режиме). Следует отметить тот факт, что в ходе расследования данного уголовного дела, постоянных допросов и дачи объяснений, на фоне постоянного стресса у врача-терапевта развился геморрагический инсульт, который привел к летальному исходу. Уголовное дело было прекращено в связи со смертью подозреваемой.

Литература/References

1. Барташевич Б. И. Инфаркт миокарда и прободная язва желудка. Описание клинического наблюдения // Российский семейный врач. 2012. Т. 16. № 2. С. 46–49. [Bartashevich B. I. Myocardial infarction and perforated gastric ulcer. Description of clinical observation. *Russian Family Doctor*. 2012; 16 (2): 46–49. (In Russ.)]
2. Мальцева Л. А., Усенко Л. В., Люлько И. В., Мосенцев Н. Ф. Острые панкреатиты: эпидемиология, патогенез, диагностика, организация лечения, хирургическое лечение, интенсивная терапия. К.: Четверта хвиля, 2005. 256 с. [Mal'tseva L. A., Usenko L. V., Lyul'ko I. V., Mosentsev N. F. Ostrye pankreatity: epidemiologiya, patogenez, diagnostika, organizatsiya lecheniya, khirurgicheskoe lechenie, intensivnaya terapiya. Kiev: Chetverta khvilya; 2005. 256 p. (In Russ.)]
3. Баринов Е. Х., Ромодановский П. О., Черкалина Е. Н. и др. Медико-правовая осведомленность медицинских работников (монография). М.: НП ИЦ «ЮрИнфоЗдрав». 2011. 120 с. [Barinov E. Kh., Romodanovsky P. O., Cherkalina E. N. et al. Mediko-pravovaya osvedomlennost' meditsinskikh rabotnikov. [Monograph] Moscow: YurInfoZdrav; 2011. 120 p. (In Russ.)]
4. Баринов Е. Х. Судебно-медицинская экспертиза в гражданском судопроизводстве по медицинским делам (монография).

Заключение

Предупреждение ошибочной диагностики и деффектов оказания медицинской помощи должно начинаться с правильной организации лечебного процесса, разумного распределения обязанностей, возможности полноценного обследования и оказания медицинской помощи в полном объеме уже на начальном этапе поступления пациента в стационар, то есть в приемном отделении. Соблюдение этих условий существенно снизит процент жалоб со стороны как пациентов, так и их родственников [3–5].

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

М.: НП ИЦ «ЮрИнфоЗдрав». 2013. 164 с. [Barinov E. Kh. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza v grazhdanskom sudoproizvodstve po meditsinskim delam. [Monograph] Moscow: YurInfoZdrav; 2013. 164 p. (In Russ.)]

5. Баринов Е. Х. Потребности гражданского судопроизводства в судебной медицине (монография). LAP LAMBERT Academic Publishing RU. 2017 192 с. [Barinov E. Kh. Potrebnosti grazhdanskogo sudoproizvodstva v sudebnoi meditsine. [Monograph] LAP LAMBERT Academic Publishing RU. 2017. 192 p. (In Russ.)]

6. Баринов Е. Х., Каченкова Е. С. Ошибка проведения процедуры коронарографии, повлекшая смерть пациента // Медицинское право: теория и практика. 2019. Т. 5. № 2 (10). С. 55–57. [Barinov E. Kh., Kachenkova E. S. An error in the coronary angiography procedure that resulted in the death of the patient. *Medical law: theory and practice*. 2019; 5 (2): 55–57. (In Russ.)]

7. 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. The expert's departure from the limits of competence and its legal consequences in civil proceedings. *Bulletin of Forensic Medicine*. 2019; 3: 50–54. (In Russ.)]

УДК 616.516

DOI 10.24412/2220-7880-2024-4-72-76

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ФОРМЫ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ

Глухих И. И., Кошкин С. В., Рябова В. В., Евсеева А. Л., Клабукова И. К.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112), e-mail: kf11@kirovgma.ru

Цель: изучить особенности клинического течения и гистоморфологических изменений у пациентки с комбинированной разновидностью распространенной формы красного плоского лишая. В статье описаны современные представления об эпидемиологии, патогенезе, предрасполагающих факторах и иммуногенетических показателях, а также об особенностях гистологических изменений при разных формах красного плоского лишая. Представлены дифференциально-диагностические данные заболевания, клинические и лабораторные критерии постановки диагноза, а также предложены современные методики лечения красного плоского лишая на основании российских и зарубежных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: красный плоский лишай, пигментная форма красного плоского лишая, пемфигоидная форма красного плоского лишая, иммуногенетические показатели, антигены HLA-комплекса, гистологическая картина.

A CLINICAL CASE OF A COMBINED FORM OF LICHEN PLANUS

Glukhikh I. I., Koshkin S. V., Ryabova V. V., Evseeva A. L., Klabukova I. K.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf11@kirovgma.ru

The main objective is to study clinical and histomorphological features in a patient with a combined variety of the common form of lichen planus. The article describes current understanding of epidemiology, pathogenesis, predisposing factors, immunogenetic indicators and histological changes in various forms of lichen planus. Data on differential diagnosis of the disease, clinical and laboratory features for diagnosis are presented. New treatment methods for lichen planus are suggested based on the Russian and foreign clinical guidelines.

Keywords: lichen planus, pigmented form of lichen planus, pemphigoid form of lichen planus, immunogenetic indicators, HLA complex antigens, histological picture.

Введение

Красный плоский лишай (КПЛ) классифицируется как кожно-слизистое заболевание клеточно-опосредованного иммунного типа [1]. Название происходит от греческого слова *leichen* (лишайник).

Красный плоский лишай поражает примерно 1% населения мира, в основном взрослых в возрасте от 30 до 60 лет. У заболевания нет ярко выраженной расовой принадлежности. Примерно у 10% пациентов наблюдается красный плоский лишай ногтей, в то время как примерно в половине случаев поражается слизистая оболочка полости рта (СОПР). При этом поражение СОПР чаще встречается у женщин. Причем вовлечены могут быть любые слизистые оболочки, например пищевода [1].

Этиология заболевания неизвестна. КПЛ рассматривается как мультифакториальное иммуноопосредованное заболевание, которое сопровождается воспалительной реакцией клеток (кератиноцитов) кожи и слизистых [2].

Экспрессия базальными кератиноцитами не идентифицированного в настоящее время антигена активирует Т-лимфоциты и способствует их миграции в кожу с формированием иммунного ответа и воспалительной реакции. Предполагается связь КПЛ со стрессовым фактором, приемом ряда лекарственных препаратов, токсико-аллергическим воздействием, а также с вирусными инфекциями (вирусные гепатиты, герпес, ВПЧ-инфекция), однако убедительных данных, подтверждающих последнюю ассоциацию, не получено [3].

Факторы, способствующие развитию красного плоского лишая, могут включать:

- генетическую предрасположенность;
- физический и эмоциональный стресс;
- повреждение кожи (часто появляется там, где кожа была травмирована, или на месте оперативного вмешательства (феномен Кебнера));
 - другие заболевания кожи, такие как опоясывающий лишай;
 - системную вирусную инфекцию, которая может изменять собственные антигены на поверхности базальных кератиноцитов (например, вирусный гепатит С);
 - контактную аллергическую реакцию (металлические коронки, зубные протезы и др.);
 - лекарственные препараты золота, хинина, хинидина и других веществ;
 - реакцию «трансплантат против хозяина»;
 - поражение полости рта может наблюдаться при дефиците витамина D, хотя его связь с другими типами КПЛ остается неисследованной [4, 5].

Клинические проявления КПЛ кожи и слизистых оболочек разнообразны. При поражении кожи наиболее часто встречаются типичная и гипертрофическая формы; помимо этого, выделяют атрофическую, пигментную, буллезную, эрозивно-язвенную, кольцевидную и фолликулярную формы. Поражения слизистых оболочек (зачастую ротовой полости и половых органов) могут протекать в виде типичной, гиперкератотической,

экссудативно-гиперемической, эрозивно-язвенной, буллезной форм [3].

Клиническая картина пигментной формы красного плоского лишая характеризуется нечеткими овальными серовато-коричневыми пятнами на лице, шее, туловище и конечностях без выраженной воспалительной реакции. Это форма приобретенной кожной макулярной гиперпигментации. Может быть спровоцирована воздействием солнца, но также может возникнуть в местах, защищенных от солнечных лучей, в таких как подмышечные впадины. Характерно поражение кожи в виде диффузных и сетчатых структур. Внешне напоминает дисхромии. Редко поражается кожа над верхней губой, что проявляется в виде пятнистой гиперпигментации [6, 7]. Для пемфигоидной формы характерны образование напряженных везикул и булл, эрозивно-язвенное поражение слизистой полости рта и половых органов. Иногда положительным бывает симптом Никольского [8–11].

Остается актуальным вопрос о генетической предрасположенности пациентов к развитию КПЛ. Ранее полученные результаты позволяют предположить наличие ассоциативной связи красного плоского лишая с антигенами главного комплекса гистосовместимости (HLA) I и II классов. Присутствие в фенотипе индивида антигена HLAB35, а также сочетаний HLA A2-B5, A2-B35, A3-B35, A3-A19 и B12-B35 можно расценивать как этиологические факторы, провоцирующие развитие красного плоского лишая. При изучении особенностей распределения специфичностей HLA класса II достоверно выявлена предрасполагающая роль HLA-DRB1*10. В свою очередь, специфичности DQB1*11 и DRB1*15(DR2) играют определенную протекторную роль в отношении развития заболевания [12, 13].

В большинстве случаев красный плоский лишай диагностируется клинически. Для уточнения формы заболевания рекомендуется проведение патоморфологического исследования. Гистопатологические признаки КПЛ включают неравномерное утолщение эпидермиса, клиновидный гипергранулез в форме пилообразных зубцов, тельца Сиватта (апоптотические кератиноциты) в нижнем и верхнем слоях эпидермиса и дермы, дегенерацию базального слоя эпидермиса, лентовидный лимфоцитарный инфильтрат в дермо-эпидермальном соединении [14].

Дифференциальную диагностику проводят с учетом клинической формы КПЛ.

Мультиформная эритема имеет морфо- и гистологические признаки, которые напоминают пемфигоидную форму КПЛ, в первую очередь, лихеноидным дерматитом и образованием пузырей [15]. При локализации высыпаний КПЛ на красной кайме губ следует исключить атипичную подострую кожную красную волчанку, которая может протекать с клиническими признаками, сходными с данным заболеванием, что подчеркивает особую важность полного иммунологического исследования для выявления аутоантител против структурных белков кожи. Кроме того, в случае активной клинической картины при атипичной форме рекомендуется



Рис. 1. Плоские полигональные папулы, гиперпигментированные пятна на коже туловища и верхних конечностей



Рис. 2. Плоские полигональные папулы, гиперпигментированные пятна на коже туловища



Рис. 3. Плоские полигональные папулы, гиперпигментированные пятна на коже нижних конечностей

тестирование на антинуклеарные антитела и антитела к двуспиральной ДНК [16].

Паранеопластическая пузырчатка может сопровождаться аналогичными изменениями кожи. При паранеопластической пузырчатке спектр аутоантигенов, к которым вырабатываются аутоантитела (IgG), чрезвычайно разнообразен: десмоглеин 3, энвоплакин, периплакин, десмоглеин 1, десмоплакин I, десмоплакин II, эпиплакин, плектин, ВР230, десмоколлин 1, 2, 3 и др. Паранеопластическую пузырчатку и пемфигоидную форму КПЛ в иммунологическом плане объединяют нередко выявляемые аутоантитела к ВР230. В отличие от паранеопластической пузырчатки, при КПЛ могут дополнительно выявляться антитела к ВР180 [17–19]. Однако аутоантитела к сыворотке при паранеопластической пузырчатке обычно воздействуют на десмосомы в эпидермисе, а при КПЛ – на базально-клеточном уровне, с образованием субэпидермальных щелей [20].

В данной статье представлен клинический случай комбинации двух разновидностей КПЛ – пигментной и пемфигоидной – у одного пациента.

Клиническое наблюдение

Больная Я., 1955 г.р., поступила в кожное отделение Кировского областного клинического кожно-венерологического диспансера (КОККВД) 05.04.2024 с жалобами на высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей. Периодически беспокоит сильный кожный зуд. Снижено качество жизни.

Считает себя больной с января 2024 года, когда на коже живота отметила появление высыпаний, сопровождавшихся сильным зудом. Начало заболевания связывает с нервно-эмоциональным переутомлением. Самостоятельно не лечилась. Обращалась к дерматологу по месту жительства. Был выставлен диагноз «розовый лишай Жибера», назначена терапия, без значительного эффекта. Постепенно количество высыпаний увеличилось. Появились папулезные элементы на коже туловища, верхних и нижних конечностей.

Из анамнеза жизни: родилась в Кировской области. Образование: среднее-специальное. Работает учителем начальных классов. ВИЧ, туберкулез, гепатиты А, В, С, гемотрансфузии, ранее перенесенные ИППП – отрицает. Лекарственная непереносимость: отрицает. Перенесен-

ные заболевания: ОРЗ. Наследственность по кожным заболеваниям: у сына псориаз. Травмы, операции: отрицает.

Хронические заболевания: гипертоническая болезнь II, неконтролируемая, гипертрофия левого желудочка, риск 3, хроническая сердечная недостаточность 1-й стадии, функциональный класс 2. Сахарный диабет II типа. Ожирение I степени. Вредные привычки отрицает.

Общий осмотр: состояние удовлетворительное, сознание ясное.

При осмотре, аускультации, пальпации и перкуссии внутренние органы без особенностей. ЧСС 74 уд./мин. АД 138/84 мм рт.ст. Физиологические отправления в норме.

Локальный статус: патологический процесс распространенный, симметричный, хронического течения в стадии обострения. Локализуется на коже туловища, верхних и нижних конечностей (на сгибательных поверхностях предплечий, в области лучезапястных суставов, на передней поверхности бедер и голеней). Представлен множественными плоскими папулами полигональных очертаний от желто-бурого до розового с фиолетовым оттенком цвета, с вдавлением в центре, блестящими при боковом освещении, а также многочисленными пятнами неправильных форм темно-коричневого цвета, размером до 3–4 см. Шелушение на поверхности незначительное. Положительные симптомы сетки Уикхема и феномен Кебнера. Дермографизм розовый. Периферические лимфоузлы не увеличены (рис. 1–3).

При обследовании: в общих анализах крови и мочи, а также биохимическом исследовании крови отклонений от референсных значений не выявлено.

Для подтверждения диагноза использовали гистологический метод. Биоптат кожи с передней поверхности бедра (2,0×2,0 мм) подготовили согласно общепринятым требованиям для осуществления срезов, окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование и морфометрический анализ проводили в универсальном микроскопе Leica DM 4000B с использованием цифровой фотокамеры и компьютерной программы.

По результатам гистологического исследования препарата кожи: эпидермис неравномерной толщины,

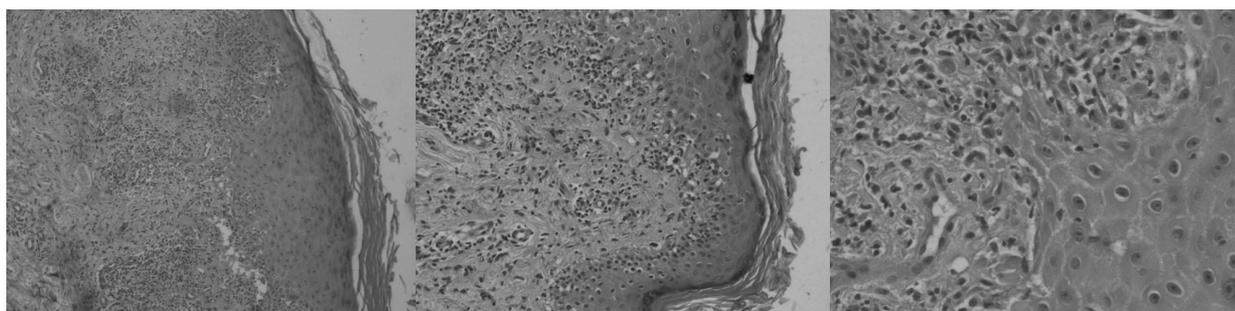


Рис. 4. Гистологическое исследование биоптата кожи из очага, расположенного на передней поверхности правого бедра. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. $\times 100$; $\times 200$; $\times 400$

субэпидермальный пузырь сочетается с участками атрофии эпидермиса, очаговый гиперкератоз, очаговый гипергранулез, очаговая вакуольная дистрофия клеток базального слоя, наличие участков размытой дермо-эпидермальной границы. В дерме преимущественно периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты, с примесью меланофагов.

Патогистологическая картина характерна для красного плоского лишая (пемфигоидная форма) (рис. 4).

Лечение пациентке было назначено в соответствии со стандартом специализированной медицинской помощи при красном плоском лишае. Назначен бетаметазон 0,025%-ный 1,0 мл в/м, 1 раз в 2 недели № 3. Гидрокортизон 200 мг перорально 2 раза в сутки, в течение 5 дней, затем перерыв 2 дня, курсы лечения повторялись в течение 2 месяцев (при осмотре офтальмологом противопоказаний к назначению не выявлено). В качестве заместительной и сопутствующей терапии, в том числе для профилактики побочных эффектов, пациентка получала омега-3 20 мг по 1 капсуле 1 раз в день вечером, 14 дней, антигистаминные (клемастин 1 мг по 1 таблетке 2 раза в день, 10 дней). Местное лечение: мазь клобетазола пропионат 0,05%-ный 2 раза в сутки, в течение 4 недель. Физиотерапия: узкополосная средневолновая

фототерапия длиной волны 311 нм, 3 раза в неделю, в течение 6 недель.

Рискнем предположить, что из-за своевременного и правильного назначенного лечения не развилась клиническая картина пемфигоидной формы КПЛ в полном объеме и диагноз подтвердился только гистологически. Продолжительность лечения в стационаре – 14 дней. Больная выписана с клиническим улучшением под диспансерное наблюдение дерматовенеролога по месту жительства. Папулезные высыпания стали менее выражены, очаги гиперпигментации сохраняются. Кожного зуда нет.

Заключение

Дальнейшее изучение данного заболевания и принятие решений по оптимизации сочетанной терапии предоставят возможность оказания пациентам более эффективной, безопасной и современной медицинской помощи.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. LeClea L., Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N. Engl. J. Med.* 2012; 23; 366 (8): 723–32. DOI: 10.1056/NEJMcpl103641.
2. Gorouhi F., Davari P., Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: A comprehensive Review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis and prognosis. *Sci. World J.* 2014; 742826. DOI: 10.1155/2014/742826.
3. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Деловой экспресс; 2016. 768 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015. Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem. Moscow: Delovoi ekspress; 2016. 768 p. (In Russ.)]
4. Damsky W., Wang A., Olamiju B., Peterson D., Galan A., King B. Treatment of severe lichen planus with the JAK inhibitor tofacitinib. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (6): 1708–10. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.01.031.
5. Motahari P., Pournaghi Azar F., Rasi A. Role of Vitamin D and Vitamin D Receptor in Oral Lichen Planus: A Systematic Review. *Ethiop. J. Health Sci.* 2020; 30 (4): 615–622. DOI: 10.4314/ejhs.v30i4.17.
6. Ismail F.F., Sinclair R. Clinical healing of erosive oral lichen planus with tildrakizumab implicates the interleukin-23/interleukin-17 pathway in the pathogenesis of lichen planus. *Australas J. Dermatol.* 2020; 61 (2): 244–5. DOI: 10.1111/ajd.13183.
7. Baldo M., Bailey A., Bhogal B., Groves R.W., Ogg G., Wojnarowska F. T-cells reactive with the NC16A domain of BP180 are present in vulval lichen sclerosis and lichen planus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010; 24: 186–90. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03375.x.
8. Buijsrogge J.J.A., Hagel C., Duske U., Kromminga A., Vissink A., Kloosterhuis A.J. et al. IgG antibodies to BP180 in a subset

of oral lichen planus patients. *J. Dermatol Sci.* 2007; 47: 256–8. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2007.05.011.

9. Barnadas M.A., Roé E., Dalmau J., Alomar A., Martínez L., Gelpí C. Lichen planus pemphigoides: detection of anti-BP 180 antibodies by ELISA and immunoblotting tests. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010; 24: 1360–1. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03632.x.

10. Herrero-González J.E., Parera-Amer E., Segura S., Mas Bosch V., Pujol R.M., Martínez-Escala M.E. Epithelial antigenic specificities of circulating autoantibodies in mucosal lichen planus. *Int. J. Dermatol.* 2016; 55: 634–9. DOI: 10.1111/ijd.12990.

11. Shipman A.R., Cooper S., Wojnarowska F. Autoreactivity to bullous pemphigoid 180: is this the link between subepidermal blistering diseases and oral lichen planus. *Clin. Exp. Dermatol.* 2011; 36: 267–9. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2010.03878.x.

12. Захур И.И., Кошкин С.В., Зайцева Г.А. и др. Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов с красным плоским лишаем // Вятский медицинский вестник. 2018. № 4. С. 7–11. [Zakhur I.I., Koshkin S.V., Zaitseva G.A. et al. Distribution pattern of HLA class I antigens in patients with lichen planus. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2018; (4): 7–11 (In Russ.)]

13. Захур И.И., Кошкин С.В., Зайцева Г.А. и др. Характер распределения антигенов HLA II класса у пациентов с красным плоским лишаем // Вятский медицинский вестник. 2019. № 1. С. 38–42. [Zakhur I.I., Koshkin S.V., Zaitseva G.A. et al. Distribution pattern of HLA class II antigens in patients with lichen planus. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2019; (1): 38–42 (In Russ.)]

14. Weston G., Payette M. Update on lichen planus and its clinical variants. *Int. J. Womens Dermatol.* 2015; 1 (3): 140–149. DOI: 10.1016/j.ijwd.2015.04.001.

15. Gru A.A., Salavaggiione A.L. Lichenoid and interface dermatoses. *Semin. Diagn. Pathol.* 2017; 34: 237–49. DOI: 10.1053/j.semdp.2017.03.001.

16. Inoue Y., Adachi A., Ueno M. et al. Atypical subacute cutaneous lupus erythematosus presenting as lichen planus pemphigoides with autoantibodies to C-terminus of BP180, desmoglein 1 and SS-A/Ro antigen. *J. Dermatol.* 2012; 39: 960–2. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2012.01536.x.

17. Kim J.H. and Kim S-C (2019) Paraneoplastic Pemphigus: Paraneoplastic Autoimmune Disease of the Skin and Mucosa. *Front. Immunol.* 2019; (10): 1259. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01259.

18. Sato M., Kawai K., Hoshina Y., Terao K. and Ibusuki A. (2024). Oral lichen planus with low-titer autoantibodies to BP180

and desmoglein 3. *J. Cutan. Immunol. Allergy.* 2024; (7): 13676. DOI: 10.3389/jcia.2024.13676.

19. Дрождина М.Б. Паранеопластическая пузырчатка. Современный систематический обзор литературы // Дерматовенерология. Косметология. 2019. Т. 5. № 4. С. 412–422. [Drozhkina M.B. Paraneoplastic pemphigus. Modern review of the literature. *Dermatovenerology. Cosmetology.* 2019; 5 (4): 412–422. (In Russ.)]

20. Probst C., Schlumberger W., Stöcker W., Recke A., Schmidt E., Hashimoto T. et al. Development of ELISA for the specific determination of autoantibodies against envoplakin and periplakin in paraneoplastic pemphigus. *Clin. Chim. Acta.* 2009; 410: 13–8. DOI: 10.1016/j.cca.2009.08.022.

УДК 616.316.14-007

DOI 10.24412/2220-7880-2024-4-76-78

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПЕРИОДОНТИТА КАК ПОВОД ДЛЯ ИСКОВОГО ЗАЯВЛЕНИЯ

¹Иорданишвили А. К., ^{2,3}Баринов Е. Х., ⁴Мальцев А. Е.

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6), e-mail: professoraki@mail.ru

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1)

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки России, Москва, Россия (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6)

⁴ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет», Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

В настоящее время операция удаления зуба по-прежнему является самым распространенным хирургическим вмешательством в медицинской практике. Методика операции удаления зуба хорошо отработана, однако встречаются осложнения как во время самой операции, так и в ближайшем или отдаленном периоде после ее выполнения. В работе представлено осложнение, возникшее в ходе операции по удалению зуба с гиперцементозом корня, что привело к незавершенному удалению верхушки корня зуба, а также ятрогенной травме альвеолярной части нижней челюсти. Проведен анализ причин обоснованности претензии пациента на некачественное оказание ему медицинской помощи. Рассматриваются также причины, повлекшие появление претензии и искового заявления от пациента к клинике, а также возможные меры по предупреждению подобных жалоб со стороны пациентов.

Ключевые слова: корень зуба, периапикальные ткани, хронический периодонтит, гиперцементоз, осложненный кариес, перелом корня зуба, качество лечения.

SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS AS A CLAIM CONCERN

¹Iordanishvili A. K., ^{2,3}Barinov E. Kh., ⁴Mal'tsev A. E.

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia, (194044, St. Petersburg, Ac. Lebedev St., 6), e-mail: professoraki@mail.ru

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia (127473, Moscow, Delegatskaya St., 20, build. 1)

³Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russia (117198, Moscow, Miklucho-Maklay St., 6)

⁴Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

Currently, tooth extraction is among the most common dental surgery procedures that is well practiced. Nevertheless, complications may occur both during the operation and in the late postoperative period. The paper presents a case when a complication occurred during the surgical removal of the hypercementosed tooth, which led to incomplete removal of the root apex, as well as iatrogenic injury of the alveolar part of the lower jaw. The reasons for validity of the patient's medical malpractice claims have been analyzed. The reasons that led to the patient's claim and a statement of claim, as well as possible measures to prevent such complaints from patients, have been discussed.

Keywords: tooth root, periapical tissues, chronic periodontitis, hypercementosis, complicated caries, tooth root fracture, quality of treatment.

Введение

Несмотря на широкое внедрение в стоматологическую практику дентальной имплантации, в настоящее

время операция удаления зуба по-прежнему является самым распространенным хирургическим вмешательством в медицинской практике [1]. Методика операции удале-



Рис. 1а.



Рис. 1б.

Рис. 1. Рентгенограммы пациентки Ш., 42 лет: а) определяются 3.4 зуб: канал корня обтурирован пломбировочным материалом до верхушечного отверстия, в области верхушки корня отмечается резорбция костной ткани в диаметре до 1,5 мм с четкими контурами; 3.5 зуб: коронковая часть зуба разрушена, неполноценная пломбировка каналов корня зуба, утолщение в области верхушки корня (гиперцементоз), а также наличие резорбции костной ткани в диаметре до 3 мм с четкими контурами (гранулема); б) в лунке удаленного зуба 3.5 – фрагмент верхушки корня длиной до 2 мм, а также следы йодоформа

ния зуба хорошо отработана, однако встречаются осложнения как во время самой операции, так и в ближайшем или отдаленном периоде после ее выполнения [2, 3].

Наиболее частыми причинами для удаления зубов в молодом и среднем возрасте является хронический периодонтит (гранулематозный, гранулирующий), а в пожилом и старческом возрасте – хронический генерализованный пародонтит или их обострения [4]. Операция удаления зуба по поводу хронического периодонтита или хронического генерализованного пародонтита обычно выполняется с целью санации полости рта, в том числе для подготовки к протезированию зубов [5].

Некоторые анатомо-топографические особенности расположения зубов и/или их корней могут усложнять выполнение операции удаления зуба, но при грамотном врачебном подходе это не может явиться серьезным препятствием для хирургического вмешательства. Одним из таких анатомо-топографических особенностей является гиперцементоз корня зуба [6]. Невнимательное отношение к этой особенности со стороны врача стоматолога-хирурга может явиться причиной осложнений хирургического лечения, а впоследствии – жалоб, претензий или судебных исков.

Цель настоящего клинического наблюдения – представить осложнение, возникшее в ходе операции по удалению зуба с гиперцементозом корня из-за ятрогенной травмы альвеолярной части нижней челюсти и незавершенного удаления верхушки корня зуба.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ш., 42 года, обратилась в частную стоматологическую клинику г. Санкт-Петербурга для санации полости рта перед протезированием зубов, которое планировалось выполнить на искусственных опорах (дентальных имплантатах). После клинкорентгенологического обследования и установления диагноза ей был составлен план протезирования и подготовительных терапевтических и хирургических стоматологических лечебно-профилактических мероприятий. Одним из этапов предпротезной подготовки полости рта было удаление 3.5 зуба.

Для этого пациентка обратилась к стоматологу-хирургу. После осмотра была описана клиническая картина 3.5 зуба: полное разрушение коронки, неполноценная пломбировка каналов корня зуба, а также наличие

хронического периапикального очага инфекции в области верхушки корня 3.5 зуба (гранулема в диаметре 3 мм). Рентгенограмма 3.5 зуба имелась, описание рентгенограммы врачом-рентгенологом отсутствовало. Был выставлен диагноз: хронический периодонтит 3.5 зуба (K04.5 по МКБ-10). В связи с хроническим периодонтитом 3.5 зуба (рис. 1а) стоматолог-хирург под местным обезболиванием (мандибулярная и инфльтрационная анестезия) на нижней челюсти слева приступил к удалению 3.5 зуба. Во время удаления зуба произошел перелом корня 3.5 зуба в области его верхушки. Манипуляции врача стоматолога-хирурга по извлечению верхушки корня из лунки 3.5 зуба, которые продолжались 2 часа 15 мин., не привели к удалению верхушки корня. После чего стоматолог-хирург положил в лунку гемостатическую губку, пропитанную йодоформом, дал рекомендации и отпустил пациентку домой (рис. 1б).

Через двое суток пациентка обратилась в другую частную медицинскую организацию, где ей было выполнено удаление верхушки корня 3.5 зуба.

Через неделю после этого пациентка обратилась в клинику, где ей не полностью был удален 3.5 зуб, с письменной претензией, в которой она требовала: «1) провести проверку в отношении врача-стоматолога, удалявшего ей 3.5 зуб, на профессиональную пригодность; 2) выплатить 4000 рублей за удаление остатка корня 3.5 зуба в другой клинике; 3) выплатить 35000 рублей на операцию по восстановлению костной ткани (костная пластика); 4) выплатить 10000 рублей в качестве компенсации морального вреда». Дополнительно сообщалось: «В случае игнорирования досудебной претензии буду вынуждена обратиться с жалобой в Роспотребнадзор и с соответствующим иском заявлением в суд».

Несмотря на урегулирование настоящей претензии, в том числе передаче пациентке требуемой суммы под расписку, она, спустя месяц после урегулирования конфликта, подала искомое заявление в суд.

Ошибкой врача стоматолога-хирурга, пытавшегося удалить 3.5 зуб с помощью зубных щипцов, являлось отсутствие понимания о наличии гиперцементоза корня 3.5 зуба в области его верхушки. Плотная верхушка, которая в диаметре превышала толщину корня зуба, не могла быть извлечена через лунку. В данном случае была необходима операция по удалению корня 3.5 зуба

с помощью отслойки слизисто-надкостничного лоскута и остеотомии, объем которой был бы достаточным, чтобы извлечь увеличенную за счет гиперцементоза верхушку корня 3.5 [6–9]. Очевидно, что стоматолог-хирург должен был уведомить пациентку до операции по удалению зуба о возможных сложностях, а также наметить иной способ удаления зуба.

Заключение

Таким образом, необоснованные действия врача привели к осложнению при выполнении рутинного хирургического вмешательства в клинике хирургической стоматологии, а именно операции удаления зуба, имеющего гиперцементоз в области верхушки корня зуба. Наличие описания рентгенограммы специалистом перед хирургическим вмешательством, в том числе в сто-

матологической практике, обязательно. Претензию пациента к стоматологической клинике следует признать обоснованной. Врачам следует понимать, что досудебное урегулирование претензий, в том числе с учетом возврата финансов, не может являться гарантией, что пациент в последующем не обратится в суд с исковым заявлением. Данный случай должен был разобран комиссией по внутреннему контролю качества медицинской помощи частной клиники.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Иорданишвили А. К., Керимханов К. А., Баринев Е. Х. Редкое осложнение самой распространенной операции в мире // Вестник судебной медицины. 2022. Т. 11. № 3. С. 47–50. [Iordanishvili A. K., Kerimhanov K. A., Barinov E. Kh. Rare complication of the most common surgery in the world. *Vestnik sudebnoi meditsiny*. 2022; 11 (3): 47–50. (In Russ.)]
2. Авсюков Е. В., Иорданишвили А. К., Баринев Е. Х. и др. Редкое осложнение операции удаления зуба // Вестник медицинского стоматологического института. 2022. № 3 (62). С. 6–8. [Avsyukov E. V., Iordanishvili A. K., Barinov E. Kh. et al. Rare complication of tooth removal surgery. *Vestnik meditsinskogo stomatologicheskogo instituta*. 2022; 3 (62): 6–8. (In Russ.)]
3. Tronstad L. *Clinical endodontics*. 2-nd ed. Stuttgart: Thieme. 2003. 286 p.
4. Козицина С. И. Профессиональные ошибки и ответственность медицинского персонала на стоматологическом приеме. Клиническая стоматология: официальная и интегративная: рук-во для врачей / Под ред. А. К. Иорданишвили. СПб.: СпецЛит, 2008. [Kozitsina S. I. Professional'nye oshibki i otvetstvennost' meditsinskogo personala na stomatologicheskom prieme. *Klinicheskaya stomatologiya: ofitsial'naya i integrativnaya: Clinical guideline*. Iordanishvili A. K., editor. St.Petersburg: SpetsLit; 2008. (In Russ.)]
5. Голинский Ю. Г. Правовые и социально-экономические аспекты взаимоотношений врача и пациента в стоматологической практике. Клиническая стоматология: официальная и интегративная: рук-во для врачей / Под ред. А. К. Иорданишвили. СПб.: СпецЛит, 2008. [Golinsky Yu. G. Pravovye i sotsial'no-ekonomicheskie

aspekty vzaimootnosheni v vracha i patsienta v stomatologicheskoi praktike. *Clinical guideline*. Iordanishvili A. K., editor. St.Petersburg: SpetsLit; 2008. (In Russ.)]

6. Абаканова В. А. Судебно-медицинская экспертиза качества оказания медицинской помощи как одно из основных средств доказывания при расследовании ятрогенных преступлений // Общество и человек. 2014. № 2 (8). С. 11–16. [Abakanova V. A. Forensic examination of the quality of medical care as one of the main means of evidence in the investigation of iatrogenic crimes. *Obshchestvo i chelovek*. 2014; (2–8): 11–16. (In Russ.)]

7. Хмелева А. В. Отдельные аспекты использования специальных знаний при расследовании ятрогенных преступлений // Альманах современной науки и образования. 2016. № 5 (107). С. 86–90. [Khmeleva A. V. Specific aspects of the use of special knowledge in the investigation of iatrogenic crimes. *Almanakh sovremennoi nauki i obrazovaniya*. 2016; (5–107): 86–90. (In Russ.)]

8. Персин Л. С. Ортодонтия. Диагностика и лечение зубочелюстно-лицевых аномалий и деформаций. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 640 с. [Persin L. S. Ortodontiya. Diagnostika i lechenie zubochehyustno-litsevykh anomalii i deformatsii. *Textbook*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 160 p. (In Russ.)]

9. Ортопедическая стоматология: национальное руководство / Под ред. Лебедево И. Ю., Арутюнова С. Д., Ряховского А. Н. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 824 с. [Lebedenko I. Yu., Arutyunov S. D., Ryakhovskiy A. N., editors. *Ortopedicheskaya stomatologiya: National leadership*. M: GEOTAR- Media; 2019. 824. (In Russ.)]

УДК 616-006.81.04

DOI 10.24412/2220-7880-2024-4-78-82

МЕЛАНОМА ХОРИОИДЕЙ И РЕТИНИТ КООТСА КАК МАСКАРАДНЫЙ СИНДРОМ. РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В УТОЧНЕНИИ ДИАГНОЗА

¹Кабардикова Л. А., ²Стещенко О. Н.

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия (123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1), e-mail: leila.kabardikova@yandex.ru

²Московский городской офтальмологический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия (125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5)

Болезнь Коатса нередко «маскируется» под другие заболевания, в том числе внутриглазные опухоли. Точность диагностики влияет не только на своевременное лечение, но и на витальный прогноз пациентов.

Цель: проанализировать атипичное течение хориоидальной меланомы у молодой женщины, страдающей СД II типа, и выявить информативность микроРНК-27b как биомаркера меланомы хориоидеи. **Использованы офтальмологические методы исследования:** визометрия, статическая компьютерная периметрия, тонометрия, биомикроскопия и биомикроофтальмоскопия контактная и бесконтактная. **Цифровая фоторегистрация глазного дна. Ультразвуковое сканирование. Анализ уровня биомаркера микроРНК-27b проводили в плазме крови с использованием реакции ПЦР в режиме реального времени. Результаты:** повышение уровня экспрессии циркулирующей микроРНК-27b в 5 раз по сравнению с контро-

лем не только подтвердили диагноз меланомы хориоидеи, но и позволили впервые доказать действительное участие данной микроРНК в онкогенезе меланомы хориоидеи путем контроля уровня ее экспрессии после удаления глаза, пораженного опухолью. Доказана роль микроРНК-27b плазмы крови в уточнении диагноза меланомы хориоидеи. Снижение уровня экспрессии данной циркулирующей микроРНК в послеоперационном периоде подтверждает эффективность энуклеации в лечении меланом хориоидеи.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, ретинит Коатса, маскаранный синдром, микроРНК-27b, биомаркер.

CHOROIDAL MELANOMA AND COATS' RETINITIS AS MASQUERADE SYNDROMES. ROLE OF BIOLOGICAL MARKERS IN THE DISEASE DIAGNOSIS

¹Kabardikova L. A., ²Steshenko O. N.

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia (123995, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1), e-mail: leila.kabardikova@yandex.ru

²Botkin Hospital, Moscow, Russia (125284, Moscow, 2-nd Botkinsky proezd, 5)

Coats disease is a great mimicker of other diseases including intraocular tumors. Early and accurate diagnosis contributes to better outcomes by enabling early and effective treatment. The research is aimed to analyze a case of atypical choroidal melanoma in a young woman suffering from type II diabetes, and to identify the informative value of microRNA-27b as a biomarker of choroidal melanoma. The following ophthalmic methods were used: visometry, static computerised perimetry, tonometry, biomicroscopy and biomicrophthalmoscopy. Digital photography and ultrasound scanning were also used. MicroRNA-27b expression levels was evaluated using real-time PCR in plasma samples. The expression level of miRNA-27b was 5 times higher compared to the controls. It helped confirm the diagnosis of choroidal melanoma and allowed to prove the significance of microRNA in choroidal melanoma progression by monitoring its expression pattern after the removal of the affected eye. The potential role of the circulating microRNA-27b in the diagnosis of choroidal melanoma has been proven. A decrease in its expression level in the postoperative period confirms the effectiveness of eye enucleation for choroidal melanomas.

Keywords: choroidal melanoma, Coats' retinitis, masquerade syndrome, microRNA-27b, a biomarker.

Введение

Меланома хориоидеи (МХ) – злокачественная опухоль сосудистой оболочки глаза. По данным литературы, около 30% случаев меланомы хориоидеи обнаруживают случайно [1–3]. Термин «маскарадный синдром» впервые предложен в 1967 году при описании карциномы конъюнктивы [4], и его используют при многих глазных заболеваниях, не являясь исключением и МХ [5, 6]. В литературе описан случай меланомы хориоидеи, которую первоначально расценили как болезнь Коатса [7]. Это обусловлено нередкой стертойостью клинических симптомов как начальных меланом хориоидеи, так и начального проявления болезни Коатса. Важность ранней точной диагностики МХ обусловлена плохим витальным прогнозом для пациентов в отсутствии правильного и своевременного лечения, так как внутриглазная меланома характеризуется гематогенным метастазированием. Основным таргетным органом является печень. Мы имели возможность наблюдать пациентку с развитой формой меланомы хориоидеи, которой, в силу обстоятельств, первоначально проводили дифференциальную диагностику с болезнью Коатса.

Цель настоящего исследования: проанализировать атипичное течение хориоидальной меланомы у молодой женщины, страдающей СД II типа, и выявить информативность микроРНК-27b как биомаркера меланомы хориоидеи.

Использованы офтальмологические методы исследования: визометрия, статическая компьютерная периметрия, тонометрия, биомикроскопия и биомикроофтальмоскопия контактная и бесконтактная. Цифровая фоторегистрация глазного дна. Ультразвуковое сканирование. Анализ уровня биомаркера микроРНК-27b проводили в плазме крови с использованием реакции ПЦР в режиме реального времени.

Клиническое наблюдение

Проанализирована клиническая картина у больной 44 лет, страдающей СД II типа с 34 лет. Больная заметила снижение зрения на правый глаз за 9 месяцев до обращения к врачу, особенно интенсивно в последние 1,5 месяца, что и заставило ее обратиться к офтальмологу.

В офтальмологическом статусе обращало на себя внимание низкое зрение на правый глаз (Visus OD=0,01 н/к; Visus OS=с корр. 1,0). Преломляющие среды были прозрачны. При осмотре глазного дна слева выявлены изменения, типичные для диабетической ретинопатии непролиферативной стадии (микроаневризмы ретинальных сосудов и микрогеморрагии). Макулярная зона без видимых изменений.

На глазном дне справа были выявлены мелкие геморрагии по ходу сосудов, микроаневризмы сосудов сетчатки (по 3-м квадрантам, кроме верхнего), зоны локального отека сетчатки; в макулярной зоне, парапа-

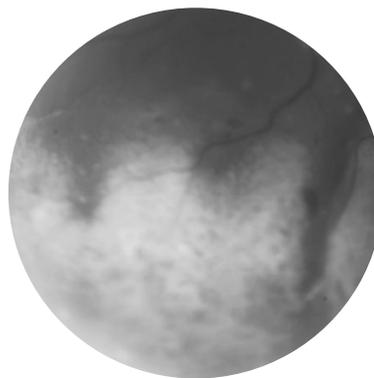


Рис. 1. Фото глазного дна пациентки – зона отложения липидов и кровоизлияния на крайней периферии

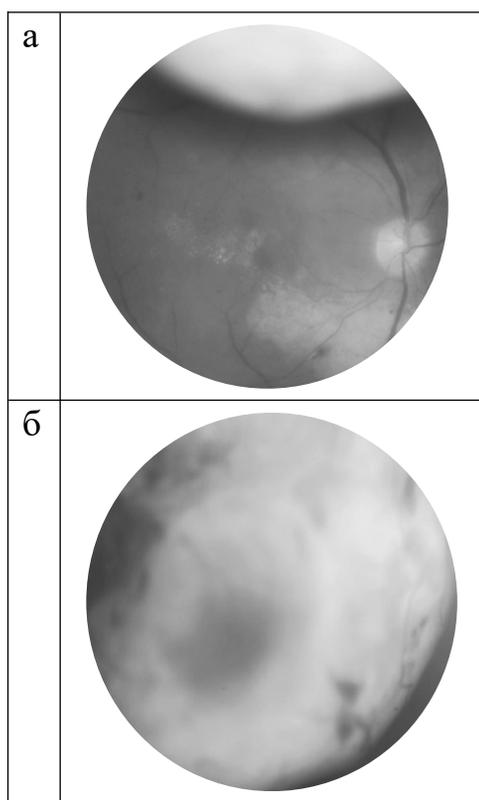


Рис. 2. Фото глазного дна пациентки: а – нижний край проминирующего очага, липидные отложения, локальный отек в макулярной зоне, липидные отложения парапапиллярно под диском зрительного нерва (диабетическая ретинопатия), б – поверхность проминирующего очага, участки кровоизлияния, расширенных новообразованных сосудов

пиллярно под диском зрительного нерва и на периферии, особенно в нижних отделах – массивные липидные отложения (рис. 1).

В верхнем отделе глазного дна – большой светлый проминирующий очаг округлой формы с контурированными границами, на поверхности него кровоизлияния и единичные новообразованные сосуды: ретинальные и более глубокие (рис. 2).

На эхограммах визуализированы неоднородное по плотности образование больших размеров, локальная отслойка сетчатки по периферии (рис. 3).

Выставлен предварительный диагноз: OD – подозрение на новообразование хориоидеи. Болезнь Коатса?

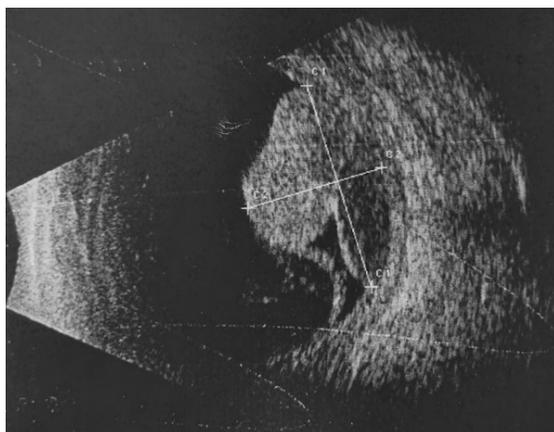


Рис. 3. Эхограмма того же глаза: тень образования толщиной 9,5 мм, максимальным диаметром 14,4 мм

OU – диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия. Сопоставление симптомов по выставленным заболеваниям представлено в таблице.

Таблица

Симптомы меланомы хориоидеи и ретинита Коатса, обнаруженные при исследовании пациентки

Характер заболевания	За	Против
Меланома хориоидеи	<ul style="list-style-type: none"> – проминирующий очаг; – вторичная отслойка сетчатки 	<ul style="list-style-type: none"> – цвет образования; – нетипично быстрое увеличение размеров образования; – обильные липидные экссудаты в центральной и периферической зонах сетчатки; – единичные телеангиоэктатически расширенные сосуды на его поверхности
Ретинит Коатса	<ul style="list-style-type: none"> – выраженные изменения ретинальных сосудов по всей поверхности очага; – выраженные липидные интра- и субретинальные экссудаты; – отслойка сетчатки 	<ul style="list-style-type: none"> – возраст больной; – женский пол

Известно, что ретинит Коатса (болезнь Лебера-Коатса или экссудативно-геморрагический ретинит) характеризуется разнообразием вариантов его клинического течения, что создает проблему в дифференциальной диагностике не только с другими экссудативными ретинопатиями, но и с внутриглазными опухолями [8]. Этиология заболевания до сих пор остается неясной, болезнь характеризуется формированием телеангиоэктазий и микроаневризм ретинальных сосудов, а также интра- и субретинальных экссудатов, иногда проминирующих при обильном их формировании (рис. 4.)

Болезнь Коатса обычно встречается у молодых мужчин (первое-второе десятилетия жизни). Может возникать и у взрослых, причем ее симптоматика мало

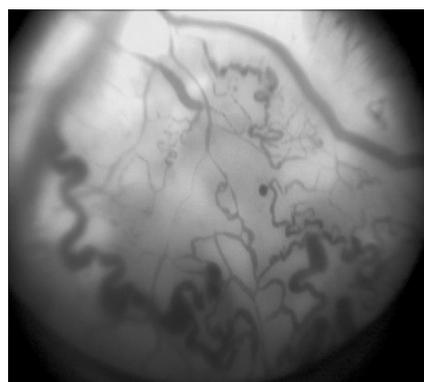


Рис. 4. Фото глазного дна при болезни Коатса [8]

отличается от поражения детского возраста. Процесс, как правило, односторонний (95–100%) [9–11]. Острота зрения варьирует от 1,0 до полной слепоты. Основные причины ухудшения зрения у таких больных – появление субфовеальной жидкости, экссудации, кровоизлияний или субфовеолярного фиброза. Описаны также макулярный отек, формирование эпиретинальной мембраны и атрофия диска зрительного нерва [12]. Телеангиэктазии сетчатки обнаруживают во всех случаях, интра- и субретинальные липидные экссудаты – в периферических зонах между экватором и зубчатой линией, чаще они имеют веретенообразную форму. Зона между экватором и сосудистыми аркадами поражается примерно в трети случаев, чаще – нижний и височный квадранты [8]. По мере увеличения сроков заболевания процесс, как правило, осложняется вторичной неоваскулярной глаукомой [8]. По данным литературы, практически в половине случаев болезни Коатса первоначально речь идет о подозрении на ретинобластому или другую внутриглазную опухоль [8, 13, 14]. Для уточненной диагностики используют УЗИ. ОКГ информативна в начальной стадии патологического процесса, локализуемого в центральной зоне. И все же «золотым стандартом» считают биомикроскопию. Таким образом, на момент первого обращения пациентки к нам действительно были признаки, которые можно было трактовать как ретинит Коатса. Пациентка была отправлена на обследование и обратилась к нам повторно лишь спустя 5 месяцев с жалобами на боли в глазу. При осмотре выявлены признаки вторичной болящей глаукомы с неоваскуляризацией радужки. Передняя камера была мелкой, зрачок неравномерно расширен, в просвете зрачка через хрусталик видна тень опухоли коричневого цвета. Эхографически тень образования в глазу увеличилась на 10 мм. К этому времени на руках у пациентки были результаты обследования КТ, МРТ внутренних органов (печень, легкие), данных за наличие очаговых изменений по результатам обследования обнаружено не было. Таким образом, пациентке был выставлен диагноз меланомы хориоидеи и проведена энуклеация.

До операции из локтевой вены взято 4 мл крови для исследования уровня экспрессии микроРНК-27b. Операция прошла без осложнений, орбитальная полость протезирована. В процессе ПЦР реакции в режиме реального времени в плазме крови выявлено повышение уровня экспрессии микроРНК-27b в 5 раз. Результаты выражены в процентах, контролем явились показания волонтеров соответствующего возраста, уровень экспрессии микроРНК-27b которых принят за 100%.

Первые исследования роли характера экспрессии микроРНК в плазме крови больных меланомой хориоидеи в стадии гематогенного метастазирования появились в 2012 году [15, 16]. Поскольку к 2023 году в литера-

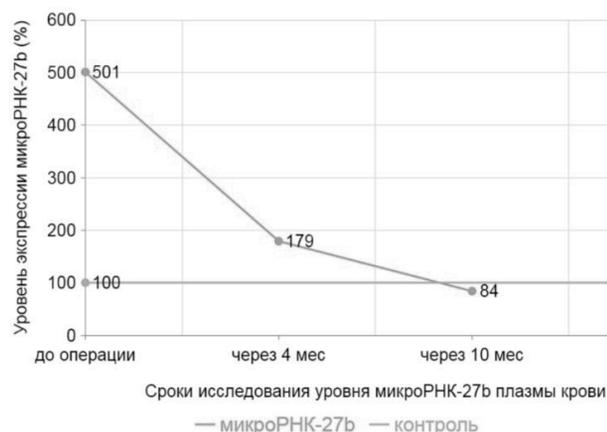


Рис. 5. Уровень экспрессии микроРНК-27b в плазме крови у пациентки

туре аннотировано более 2500 микроРНК, принимающих участие в онкогенезе, часть из них исследована не только в ткани опухоли, но и в плазме крови онкологических больных, а при меланоме хориоидеи пока изучены 27 микроРНК [17]. В отечественной литературе впервые показана значимость микроРНК-27b в плазме крови больных хориоидальной меланомой в стадии MoNo [18, 19].

В анализируемом случае полученные данные (повышение уровня экспрессии циркулирующей микроРНК-27b в 5 раз по сравнению с контролем) не только подтвердили диагноз меланомы хориоидеи, но и позволили нам впервые доказать действительное участие данной микроРНК в онкогенезе меланомы хориоидеи путем контроля уровня ее экспрессии после удаления глаза, пораженного опухолью (рис. 5).

Заключение

Патоморфологически показано наличие в удаленном глазу меланомы эпителиоидноклеточного строения, для которой характерны резко выраженный агрессивный опухолевый рост и раннее метастазирование, что резко ухудшает витальный прогноз. В приведенном случае исследование профиля микроРНК-27b в плазме крови подтвердило не только диагноз меланомы хориоидеи, но, по снижению уровня экспрессии микроРНК на протяжении последующих после операции 10 месяцев, и лечебный эффект от энуклеации.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Бровкина А. Ф. (ред.) Офтальмоонкология: Руководство для врачей. Медицина, 2002. [Brovkina A. F. Oftal'moonkologiya: Manual. Meditsina; 2002. (In Russ.)]
- Damato B. Treatment of primary intraocular melanoma. *Expert. Rev. Anticancer. Ther.* 2006; 6: 493–506.
- Jager M. J. et al. Uveal melanoma. *Nature reviews Disease primers.* 2020; 6 (1): 24.
- Theodore F. H. Conjunctival carcinoma masquerading as chronic conjunctivitis. *Eye, Ear, Nose and Throat Monthly.* 1967; 46: 1419–1420.
- Demirci H., Shields C. L., Shields J. A. et al. Ocular tuberculosis masquerading as ocular tumors. *Surv. Ophthalmol.* 2004; 49: 78–89.
- Touhami S., Audo I., Terrada C. et al. Neoplasia and intraocular inflammation: From masquerade syndromes to immunotherapy-induced uveitis. *Prog. Retin. Eye Res.* 2019; 72: 100761.

- Gupta N. et al. Uveal melanoma mimicking advanced coats' disease in a young patient. *Ocular Oncology and Pathology.* 2016; 2 (3): 140–143.
- Sen M. et al. Coats disease: an overview of classification, management and outcomes. *Indian journal of ophthalmology.* 2019; 67 (6): 763.
- Shields J. A. et al. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *American journal of ophthalmology.* 2001; 131 (5): 561–571.
- Shields C. L. et al. Coats disease in 351 eyes: analysis of features and outcomes over 45 years (by decade) at a single center. *Indian journal of ophthalmology.* 2019; 67 (6): 772.
- Dalvin L. A. et al. Coats disease: clinical features and outcomes by age category in 351 cases. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus.* 2019; 56 (5): 288–296.

12. Shields J. A. et al. Classification and management of Coats disease: the 2000 Proctor Lecture. *American journal of ophthalmology*. 2001; 131 (5): 572–583.
13. Zhang Z. et al. Retinoblastoma in a young adult mimicking Coats' disease. *International Journal of Ophthalmology*. 2012; 5 (5): 625.
14. Lam H. D. et al. Retinoblastoma presenting as Coats' disease. *Eye*. 2008; 22 (9): 1196–1197.
15. Triozzi P. L. et al. The association of blood angioregulatory microRNA levels with circulating endothelial cells and angiogenic proteins in patients receiving dacarbazine and interferon. *Journal of Translational Medicine*. 2012; 10 (1): 1–7.
16. Triozzi P. L., Singh A. D. Blood biomarkers for uveal melanoma. *Future Oncology*. 2012; 8 (2): 205–215.

17. Pašalić D. et al. Genetic and Epigenetic Features of Uveal Melanoma – An Overview and Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24 (16): 12807.
18. Бровкина А. Ф., Цыбикова Н. Д. Микро РНК в уточненной диагностике меланомы хориоидеи // *Acta Biomedica Scientifica*. 2021. Т. 6. № 6–1. С. 65–73. [Brovkina A. F., Tsybikova N. D. Micro RNA in the refined diagnosis of choroidal melanoma. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 6 (6–1): 65–73. (In Russ.)]
19. Бровкина А. Ф., Цыбикова Н. Д. Микро РНК – биомаркер агрессивности меланомы хориоидеи // *Российский офтальмологический журнал*. 2022. Т. 15. № 1. С. 7–12. [Brovkina A. F., Tsybikova N. D. Micro RNA is a biomarker of the aggressiveness of choroidal melanoma. *Rossiiskii oftalmologicheskii zhurnal*. 2022; 15 (1): 7–12. (In Russ.)]

УДК 616.3-089.878-053.2

DOI 10.24412/2220-7880-2024-4-82-84

НЕОДИМОВЫЕ МАГНИТНЫЕ ИНОРОДНЫЕ ТЕЛА ЖКТ У ДЕТЕЙ – «ФЕНОМЕН XXI ВЕКА»

^{1,2}Кацупеев В. Б., ¹Бабич И. И., ¹Лукаш Ю. В., ²Лейга А. В., ²Богданов С. В.

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29), e-mail: lukash_yv@rostgmu.ru

²ГБУ РО «Городская клиническая больница № 20», Ростов-на-Дону, Россия (344091, г. Ростов-на-Дону, Коммунистический пр-т, 39)

В статье представлена история появления магнитных конструкторов Неокуб на современных маркетплейсах и описан общемировой масштаб проблем, связанных с осложнениями, которые проявляются у детей после их проглатывания. Описан клинический случай магнитных инородных тел желудочно-кишечного тракта у близнецов. У одного ребенка заболевание протекало с развернутой клинической картиной кишечной непроходимости с развитием перитонита, второй ребенок жалоб не предъявлял. В обоих случаях пациентам потребовалось экстренное хирургическое вмешательство, в ходе которого были выявлены множественные перфорационные отверстия в стенках кишечной трубки, обусловленные сдавливанием их магнитами, находящимися в разных отделах. Определена оптимальная тактика ведения пациентов с подозрением на наличие у них магнитных инородных тел в различных отделах желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: магнитные инородные тела, желудочно-кишечный тракт, перфорация, внутренние свищи, перитонит, кишечная непроходимость.

NEODYMIUM MAGNET INGESTION IN CHILDREN AS A NEW PHENOMENON OF THE XXI CENTURY

^{1,2}Katsupееv V. B., ¹Babich I. I., ¹Lukash Yu. V., ²Leiga A. V., ²Bogdanov S. V.

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia (344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky St., 29), e-mail: lukash_yv@rostgmu.ru

²City Clinical Hospital N 20, Rostov-on-Don, Russia (344091, Rostov-on-Don, Kommunisticheskyy Ave., 39)

The article presents history of appearance of “NeoCube” magnetic construction toy on the online marketplaces and describes the global problems associated with complications after children’s swallowing them. A clinical case of ingestion of magnetic foreign bodies by twins is presented. The disease presented with intestinal obstruction and development of peritonitis in one of the children. The other one had no complaints. In both cases, the patients required emergency surgery. Multiple intestinal perforations caused by magnet compression were observed during surgical intervention. The optimal management for patients suspected of magnetic foreign bodies ingestion have been discussed.

Keywords: magnetic foreign bodies, gastrointestinal tract, perforation, internal fistulas, peritonitis, intestinal obstruction.

Введение

В последнее десятилетие в детской хирургической практике существенно изменилась структура осложненных инородных тел желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и связано это с появлением на рынке детских игрушек – конструкторов, содержащих неодимовые магниты.

Создатель игрушки-конструктора Неокуб (Neodymium cube), состоящей из магнитных разноцветных шариков диаметром от 5 до 7 мм, – экономист Кристофер Ред. Презентация магнитной головоломки и первые продажи состоялись в 2008 году. Игрушка совершенно неожиданно стала хитом сезона с оглушительным эффектом и огромным объемом продаж. И вскоре Неокуб стали называть не иначе как «кубик Рубика XXI столетия».



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки и брюшной полости больного А. в прямой проекции в вертикальном положении. Множественные инородные тела, свободный газ в поддиафрагмальном пространстве, множественные горизонтальные уровни жидкости



Рис. 2. Перфорационные отверстия в стенках подвздошной кишки, образовавшиеся в результате сдавливания магнитами, находящимися в разных отделах



Рис. 3. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки и брюшной полости больного М. в прямой проекции в вертикальном положении. Множественные инородные тела

Неодим (Nd) – 60-й элемент таблицы Менделеева, относится к лантаноидам и является редкоземельным металлом. При соединении его с бором и железом (как в случае Неокуба) он становится наиболее сильным магнитом из известных на сегодняшний день.

При проглатывании магнита соединение магнитных инородных тел (МИТ) между стенками пищеварительного тракта на любых уровнях быстро приводит к серьезным осложнениям – перфорации кишечника с развитием перитонита, так как время формирования некроза в стенке кишки в результате магнитного сдавливания короче, чем время, необходимое для формирования полноценного кишечного соустья.

В 2012 году Американская комиссия по безопасности потребительских товаров (Consumer Production Safety Commission) запретила Неокуб из-за смерти полугодовалого ребенка, проглотившего несколько круглых магнитов. На тот момент уже 7700 жителей США в возрасте до 21 года с МИТ ЖКТ были госпитализированы в различные клиники. Однако в 2016 году компания-производитель в судебном порядке добилась снятия запрета, Неокубы опять появились на рынке. И сегодня на всех маркетплейсах Неокуб в свободной продаже с рекомендациями для детей.

Следует отметить, что, по данным отечественной и зарубежной литературы, удельный вес случаев обнаружения магнитных инородных тел в последние годы продолжает тенденцию к росту [1–3]. И если в статье 2012 года, опубликованной в журнале «Детская хирургия» [4], мы описали наш первый опыт решения данной проблемы в клинической практике, то сегодня, по нашим наблюдениям и по имеющимся публикациям [5–6], проблема неодимовых магнитов в просвете кишечника есть повседневная практика детских хирургов всего мира. В настоящее время уже можно смело констатировать, что заглатывание детьми неодимовых магнитов определенно стало феноменом последних лет.

Клиническое наблюдение

Ребенок А., 2 года, 28.12.2023 доставлен в отделение детской и пластической хирургии ГБУ РО «Го-

родская больница № 20 г. Ростова-на-Дону» бригадой скорой помощи из детского инфекционного отделения № 2 ГБУ РО «ЦГБ им. Н. А. Семашко», где в течение двух суток он находился на лечении с диагнозом острый инфекционный энтероколит. Жалобы при поступлении на боли в животе, рвоту, вздутие живота, вялость, подъем температуры тела до 37,5 °С. Стул скудный, разжижен.

При поступлении общее состояние тяжелое, обусловленное явлениями интоксикации, проявлениями перитонита. Ребенок вялый, адинамичный, жалуется на боли в животе. Кожные покровы бледные. Язык сухой, обложен беловатым налетом. Т – 37,4 °С. ЧСС – 120 в 1 мин. Живот округлой формы, вздут, при пальпации резко болезненный во всех отделах. Симптомы раздражения брюшины положительные. Per rectum: ампула свободна, отмечается нависание переднего свода прямой кишки, осмотр резко болезненный. При рентгенологическом исследовании (рис. 1) выявлены множественные инородные тела в виде шариков (неодимовые магниты), свободный газ в брюшной полости.

28.12.2023 ребенку выполнена срединная лапаротомия, во время которой выявлен разлитой гнойный перитонит – на всех этажах до 100 мл мутного гнойного выпота. При ревизии органов брюшной полости в стенке подвздошной кишки на расстоянии 7 см, 10 см, 12 см, 15 см от илеоцекального угла обнаружены 4 перфорационных отверстия размерами от 0,1 см до 0,4 см в диаметре и 1 перфорационное отверстие в стенке купола слепой кишки (рис. 2).

Через перфорационные отверстия в стенках кишок извлечены 23 неодимовых магнитных шарика. Выполнены ушивание перфорационных отверстий двухрядным швом, санация и дренирование брюшной полости. Пять сцепленных шариков, находившихся уже в ампуле прямой кишки (по данным интраоперационной рентгенографии), вышли с каловыми массами на вторые сутки после операции.

На следующий день родители прооперированного ребенка привели на осмотр в отделение его брата-близнеца М., так как дети вместе играли в Неокуб.

При поступлении ребенок жалоб не предъявлял. Однако на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости выявлены множественные инородные тела шарообразной формы в проекции желудка и прямой кишки (рис. 3).

Ребенку была проведена гастроскопия, во время которой с техническими трудностями из желудка удалено 9 инородных тел в виде сцепленных между собой неодимовых шариков. После извлечения магнитов на задней стенке желудка эндоскопически выявлено перфорационное отверстие, появилось общее вздутие живота введенным газом. По экстренным показаниям, учитывая расположение перфорационного отверстия в труднодоступном для эндоскопического ушивания месте, ребенку выполнена срединная лапаротомия, произведено ушивание перфорационного отверстия в желудке. При дальнейшей ревизии органов брюшной полости выявлены спаянные между собой петли тощей и подвздошной кишки, при разъединении которых обнаружены еще два участка межкишечного магнитного сцепления с пятью участками некроза стенок кишок, через которые были извлечены еще 14 магнитных шариков. В брюшной полости – до 50 мл серозного выпота. Участки некроза в стенках кишок ушиты двухрядным швом. На контрольной интраоперационной рентгенограмме инородных тел не обнаружено. Брюшная полость ушита без дренирования.

В послеоперационном периоде в течение трех суток близнецы находились в реанимационном отделении, где им проводились комплекс антибактериальной, инфузионной и симптоматической терапии, перевязки операционных ран. Течение послеоперационного периода благоприятное, и через 9 суток пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

На представленных примерах мы хотели еще раз проиллюстрировать необходимость активной тактики ведения больных с множественными (более одного) инородными телами ЖКТ. Единичные магнитные объекты, как правило, самостоятельно эвакуируются из кишечной трубки. При наличии клинических проявлений кишеч-

ной непроходимости, перитонита необходима экстренная операция (лапароскопия или лапаротомия).

При отсутствии клинических проявлений тактика должна заключаться в обязательном применении инвазивных методов извлечения магнитов при их нахождении в просвете кишечника более 24 часов в одной анатомической области без смещения (по данным рентгенографии). При невозможности удаления МИТ с помощью гастродуоденоскопии или колоноскопии или при появлении осложнений необходимо выполнение лапароскопии либо лапаротомии в зависимости от ситуации. Для этого всем детям с МИТ ЖКТ после обязательной госпитализации должен проводиться рентген-мониторинг органов брюшной полости каждые 12 часов. Также обязателен заключительный интраоперационный рентгенологический контроль брюшной полости для возможного обнаружения оставшихся инородных тел в просвете ЖКТ.

Заключение

По нашим наблюдениям, на вторые-третьи сутки из-за мощной силы сцепления неодимовых магнитов в области соприкосновения в стенке кишки уже развиваются выраженные некробиотические процессы. Выжидательно-пассивная тактика при множественных МИТ ЖКТ неприемлема вследствие развития различного рода осложнений в виде перитонита, формирования межкишечных анастомозов, кровотечений, спаечной болезни брюшной полости [7–8].

Хочется надеяться, что данная проблема станет интересна не только детским хирургам, но и законодательным органам, имеющим возможность ограничить распространение данной «игрушки», сохранив будущее здоровье сотен детей. Хотя бы в масштабах нашей страны.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Шапкина А. Н., Шмырева Е. С., Яковлева Е. П. и др. Множественные магнитные инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей // Тихоокеанский медицинский журнал. 2021. № 4 (86). С. 62–64. [Shapkina A. N., Shmyreva E. S., Yakovleva E. P. et al. Multiple gastrointestinal magnetic foreign bodies in children. *Tihookeanskii meditsinskii zhurnal*. 2021; 4 (86): 62–64. (In Russ.)] DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-62-64.
- Han Yh., Youn J. K., Oh Ch., Lee S., Seo J.-M., Kim H.-Y. Ingestion of multiple magnets in children. *J. Pediatr Surg*. 2020; 55 (10): 2201–2205. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.11.021.
- Huang X., Hu J., Xia Zh., Lin X. Multiple magnetic foreign body ingestion in pediatric patients: a single-center retrospective review. *Pediatr. Surg. Int*. 2021; 37 (5): 639–643. DOI: 10.1007/s00383-020-04814-w.
- Кацупеев В. Б., Чепурной М. Г., Ветрянская В. В. и др. Редкая причина перитонита у ребенка // Детская хирургия. 2012. № 4. С. 56. [Katsupееv V. B., Chepurnoy M. G., Vetryanskaya V. V. et al. A rare case of peritonitis in a child. *Detskaya khirurgiya*. 2012; 4: 56. (In Russ.)]
- Бабич И. И., Багновский И. О. Результаты лечения детей с инородными магнитными телами пищеварительного тракта // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2022. № 1–2. С. 77–82. [Babich I. I., Bagnovskii I. O. Results of treatment of children with foreign magnetic bodies of the digestive tract. *Sovremennaya nauka: aktual'nyye*

problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennyye i tekhnicheskie nauki. 2022; 1–2: 77–82. (In Russ.)] DOI: 10.37882/2223-2966.2022.01-2.02.

6. Бочаров П. В., Караваев А. В., Осипкин В. Г., Погорелко В. Г. Результаты лечения детей с магнитными инородными телами в желудочно-кишечном тракте // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 1 (125). С. 60–64. [Bocharov P. V., Karavaev A. V., Osipkin V. G., Pogorelko V. G. The results of treatment of children with magnetic foreign bodies in the gastro-intestinal tract. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2016; 1 (125): 60–64. (In Russ.)]

7. Никитин С. С., Гусева Н. Б., Шевченко И. Ю. и др. Последствия проглатывания детьми инородных тел в форме магнитных шариков // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2021. Т. 100, № 6. С. 195–197. [Nikitin S. S., Guseva N. B., Shevchenko I. Yu. et al. Consequences of children swallowing foreign bodies in the form of magnetic balls. *Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2021; 100 (6): 195–197. (In Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-195-197.

8. Аверин В. И., Голубицкий С. Б., Заполянский А. В. и др. Диагностика и лечебная тактика при магнитных инородных телах желудочно-кишечного тракта у детей // Новости хирургии. 2017. Т. 25, № 3. С. 317–324. [Averin V. I., Golubitskiy S. B., Zapolyanskiy A. V. Diagnostics and medical tactics in magnetic foreign bodies gastrointestinal tract in children. *Novosti khirurgii*. 2017; 25 (3): 317–324. (In Russ.)] DOI: 10.18484/2305-0047.2017.3.317.

АБСЦЕССЫ ПЕЧЕНИ: СОВРЕМЕННАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА

¹Мельникова Е. А., ¹Терновых Т. В., ^{1,2}Альянов А. Л., ^{1,3}Горохов А. В.

¹ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», Орел, Россия (302028, г. Орел, ул. Октябрьская, 25), e-mail: melnikowaaaa@mail.ru

²БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», Орел, Россия (302028, г. Орел, бульвар Победы, 10)

³БУЗ Орловской области «Орловский онкологический диспансер», Орел, Россия (302020, г. Орел, Ипподромный переулок, 2)

Миниинвазивные технологии являются одним из ведущих методов в лечении такой патологии, как абсцесс печени. Вместе с тем необходимо учитывать особенности индивидуального клинического случая для выбора оптимальной хирургической тактики. В данной работе рассмотрены современные хирургические принципы лечения абсцесса печени с целью выявления наиболее оптимального метода лечения. Представлены статистические данные литературы и наиболее распространенные методы оперативного лечения в сравнении с описанием их преимуществ и недостатков, применяемые в настоящее время. Миниинвазивные пункционно-дренирующие способы лечения под контролем ультразвукового исследования в большинстве случаев являются достаточно эффективными методами лечения. Представленный клинический случай наглядно демонстрирует и доказывает эффективность применения пункционно-дренирующих вмешательств под контролем УЗИ аппарата. Данный метод лечения обеспечивает минимальную операционную травму, исключает риск нагноения послеоперационной раны и существенно сокращает пребывание пациента в стационаре, что является неоспоримым преимуществом, учитывая тяжесть состояния пациентов с данной патологией. Однако в зависимости от клинической картины, локализации патологического процесса и его структуры, возбудителя и наличия осложнений необходимо подбирать оптимальную методику в каждом случае индивидуально.

Ключевые слова: абсцесс печени, лапароскопическое дренирование, электрокоагуляция.

LIVER ABSCESS: CURRENT SURGICAL STRATEGIES

¹Mel'nikova E. A., ¹Ternov T. V., ^{1,2}Al'yanov A. L., ^{1,3}Gorokhov A. V.

¹Orel State University named after I. S. Turgenev, Orel, Russia (302028, Oktyabrskaya St., 25), e-mail: melnikowaaaa@mail.ru

²Orel Regional Clinical Hospital, Orel, Russia (302028, Pobedy Blvd., 10)

³Orel Regional Oncological Dispensary, Orel, Russia (302020, Orel, Ippodromny Lane, 2)

Minimally invasive technologies are widely used in treatment of liver abscess. When choosing an optimal surgical strategy, it is necessary to take into account peculiarities in every clinical case. In this paper, various surgical approaches to liver abscess treatment are discussed in order to identify the most optimal one. Statistical data from the literature and the most common currently used surgical treatments, their advantages and disadvantages are presented. Minimally invasive puncture and drainage under ultrasound control are quite effective methods of treatment in most cases. The presented clinical case clearly demonstrates and proves the effectiveness of this method. It provides minimal surgical trauma, eliminates the risk of postoperative wound suppuration and significantly reduces the patient's stay in the hospital. However, it is necessary to select the optimal surgical technique in each case depending on clinical manifestations, localization of the pathological process, the causative agent and complications.

Keywords: liver abscess, laparoscopic drainage, electrocoagulation.

Введение

Абсцесс печени (АП) представляет собой грозную патологию, требующую экстренного хирургического вмешательства. Несмотря на широкий выбор существующих методик, выбор оптимального хирургического лечения остается актуальным до сих пор. Данный выбор обусловлен целым рядом факторов: особенностями локализации гнойно-деструктивной полости, ее размером, количеством, а также техническими возможностями лечебно-профилактического учреждения, в котором осуществляется оказание помощи [1].

Распространенность данного заболевания в 2019 г. в России составляла около 20 человек на 100 000 населения [2]. В зависимости от патогенеза и морфологиче-

ской структуры АП летальность может варьироваться от 5 до 30%. При множественных АП показатели значительно выше и достигают 50–80%. Встречается в разном возрасте. По статистике, мужчины болеют чаще, чем женщины [3, 4].

Успех в лечении АП зависит от комплексного подхода, который включает в себя раннее выявление патологического очага, эффективное удаление и санацию гнойной полости, элиминацию основного этиологического фактора, вызвавшего заболевание, адекватное медикаментозное сопровождение, направленное на поддержание основных систем жизнедеятельности. В работе А. J. S. McFanzean (1953) впервые отмечается использование миниинвазивного лечения с отсутствием летальных

исходов, проводившегося 14 пациентам, которым было выполнено чрескожное дренирование АП [5]. Несмотря на это, широкое применение данного метода началось значительно позже. Но, пройдя испытание временем и доказав свою безусловную эффективность, чрескожная пункция и дренирование АП под контролем УЗИ или КТ, с постановкой одного или нескольких дренажей, стали в настоящее время традиционными операциями в лечении пациентов с данной патологией [6–9].

Альтернативой чрескожному дренированию АП в случае невозможности его выполнения является открытое хирургическое вмешательство [10–12]. С развитием эндовидеохирургии одним из современных методов лечения АП является лапароскопическое дренирование, которое позволяет использовать дренажи большого диаметра, обеспечивающие эффективную санацию гнойной полости в кратчайшие сроки. Данный метод имеет несомненное преимущество перед «открытой» хирургической операцией, сопровождающейся санацией и дренированием гнойной полости через травматичный лапаротомный доступ [13]. В случае больших многокамерных абсцессов, которые имеют более 5 камер, применяется открытое оперативное лечение (лапаротомия). Кроме того, исключительно открытый оперативный метод применяется в случае возникновения осложнений, связанных с перфорацией и истечением гнойного содержимого в плевральную, брюшную полость или полость перикарда [14–16].

Чрескожные пункционно-дренирующие методики санации в настоящее время являются наиболее распространенным и ведущим хирургическим методом лечения АП, которое проводится под навигационным контролем УЗИ или КТ [17, 18]. Важнейшими плюсами данного хирургического способа являются его малая травматичность и быстрота выполнения, зачастую под местной анестезией, что позволяет проводить подобные операции в максимально короткие сроки. Малая операционная травма обеспечивает раннюю активизацию пациента, его восстановление и, как следствие, значительное сокращение сроков пребывания больного в стационаре [19].

Помимо вышеуказанных широко используемых подходов, при деструкции гнойных полостей печени эффективно применяются такие методики, как электрокоагуляция, вызывающая мгновенное испарение внутриклеточной жидкости в месте контакта электрода с тканью; плазменная деструкция, представляющая собой смесь из электронов, ионов и нейтральных частиц,

положительным лечебным эффектом которой является выраженное бактерицидное действие, а также криодеструкция, в развитие которой внес значимый вклад Б. И. Альперович [20, 21].

Цель работы заключается в сравнении эффективности применения современных хирургических методов лечения абсцесса печени, с демонстрацией клинического случая эффективного лечения данной патологии.

Клиническое наблюдение

В нижеприведенном клиническом случае продемонстрирован пример эффективного применения мининвазивных технологий в лечении АП.

Пациентка М., 62 года, была госпитализирована по экстренным показаниям в Орловскую областную клиническую больницу с диагнозом холангиогенный абсцесс печени. При поступлении предъявляла жалобы на тянущие боли в правом подреберье, общую слабость, повышение температуры тела до 38,2 °С, на протяжении пяти дней. Из данных анамнеза: шесть месяцев назад пациентке выполнено оперативное лечение в объеме – лапароскопическая холецистэктомия по поводу хронического калькулезного холецистита. У пациентки сахарный диабет II типа. Настоящее ухудшение состояния отмечает около двух недель, когда впервые начала замечать недомогание, общую слабость. Пациентка пыталась лечиться самостоятельно: принимала жаропонижающее, анальгетики. В связи с сохраняющейся гипертермией и усилением болевого синдрома обратилась за медицинской помощью. Бригадой скорой медицинской помощи доставлена в приемно-диагностическое отделение.

В условиях приемно-диагностического отделения пациентке выполнены комплексное лабораторно-инструментальное обследование, осмотр хирурга, терапевта, эндокринолога, кардиолога.

При объективном исследовании: состояние больной средней тяжести, кожные покровы обычной окраски, живот не увеличен, симметричный, не вздут, в акте дыхания участвует, при пальпации мягкий во всех отделах, безболезненный. Симптом Щёткина–Блюмберга, Ортнера отрицательный. В общем анализе крови: лейкоциты – $15,4 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 128 г/л, гематокрит – 37,4%, тромбоциты – $201 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 24 мм/ч. В биохимическом анализе крови: глюкоза – 7,2 ммоль/л, общий белок – 66 г/л, мочевины – 8,0 ммоль/л, общий билирубин – 28 мкмоль/л, прямой билирубин – 10 мкмоль/л, СРБ – 58 мг/л, АЛТ – 72 Ед./л, АСТ – 62 Ед./л, ЩФ – 136 Ед./л, амилаза – 33 Ед./л. По данным выполненного УЗИ брюшной полости: рас-



Рис.1. Ультрасонограмма печени. Стрелкой обозначена полость деструкции в правой доле печени



Рис.2. Ультрасонограмма печени. Стрелкой обозначена пункционная игла в полости деструкции

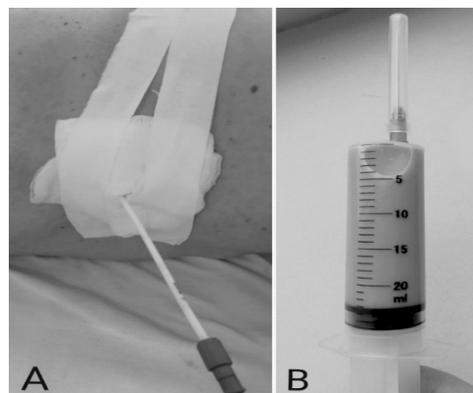


Рис.3. Дренирование абсцесса печени. А – установленный дренаж в полости абсцесса печени. В – полученное содержимое из полости абсцесса

ширения внутривенных желчных протоков не отмечено, в правой доле печени (VII–VIII сегмент) выявлено жидкостное образование округлой формы, размерами 37–45 мм, с неоднородным содержимым, образование имеет стенку до 3 мм толщиной (рис. 1).

Пациентка с диагнозом холангиогенный абсцесс печени была госпитализирована в хирургическое отделение для проведения оперативного лечения. После кратковременной предоперационной подготовки под контролем УЗИ произведена пункция полости деструкции в печени (рис. 2).

Получено густое сливкообразное содержимое. Пункционный материал направлен в лабораторию для проведения микробиологического исследования. Под контролем УЗИ в полость деструкции установлен дренажный катетер, по которому произведена эвакуация гнойного содержимого, общим объемом до 20 мл, с последующей санацией полости абсцесса антисептическим раствором (рис. 3).

На 2-е сутки нахождения пациентки в стационаре была выполнена эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, по результатам которой произведены эндоскопическая папиллосфинктеротомия, литоэкстракция. В терминальном отделе общего желчного протока обнаружена замазкообразная желчь, представленная хлопьями и сладжем, мелкие микролиты в виде песка.

На фоне проводимого в послеоперационном периоде консервативного лечения (антибактериальная и дезинтоксикационная терапия), ежедневного промывания через установленный дренаж полости абсцесса антисептическими растворами у пациентки отмечена четкая положительная динамика. Уже на 2-е сутки нормализовалась температура тела, постепенно купировалась общая слабость. На 14-е сутки послеоперационного периода жалобы пациентка не отмечала, на фоне нормализации лейкоцитоза в общем анализе крови, отсутствия отделя-

емого по дренажу, спавшейся остаточной полости в печени, подтвержденной при проведении контрольного УЗИ, дренаж был удален. Пациентка выписана на следующий день в удовлетворительном состоянии с выздоровлением.

Заключение

Пациенты с АП представляют собой категорию больных, находящихся в тяжелом состоянии, сопровождающемся высоким риском развития септических осложнений вплоть до летального исхода. Лечение больных с АП требует комплексного подхода, включающего в себя как адекватную медикаментозную терапию, так и экстренное хирургическое вмешательство. Представленный клинический случай наглядно демонстрирует эффективность применения пункционно-дренирующих вмешательств под контролем УЗИ при АП. Данный метод лечения обеспечивает минимальную операционную травму, исключает риск нагноения послеоперационной раны, что является неоспоримым преимуществом, учитывая тяжесть состояния пациентов с данной патологией. Кроме того, в большинстве случаев подобные вмешательства из-за малой операционной травмы не требуют применения наркоза и могут выполняться под местной анестезией. В совокупности вышеперечисленные факторы подтверждают, что использование миниинвазивных хирургических вмешательств под контролем УЗИ при АП является методом выбора, зарекомендовавшим себя как малотравматичный и эффективный способ лечения пациентов с данной патологией, обеспечивающий существенное сокращение сроков пребывания больного 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. Zubov A. D., Osipov A. G., Pilyugin G. G., Osipov G. A. Оценка локализации абсцессов печени различной этиологии по сегментам по данным ультразвукового исследования // Университетская Клиника. 2022. № 3 (44). С. 50–56. [Zubov A. D., Osipov A. G., Pilyugin G. G., Osipov G. A. Evaluation of localization of liver abscesses of different etiology by segments according to ultrasound study. *University Clinic*. 2022; (3–44). С. 50–56. (In Russ.)]
2. Алексейцев А. В., Нишневич Е. В., Вагин П. В. и др. Результаты лечения абсцессов печени // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневецкого. 2019. № 1. С. 108. [Alexeytsev A. V., Nishnevich E. V., Vagin P. V. et al. Outcomes of treatment of liver abscesses. *Almanac of the Institute of Surgery named after A. V. Vishnevsky*. 2019; 1: 108. (In Russ.)]
3. Семёнов Д. Ю., Дид-Зурабова Е. С., Ребров А. А. и др. Опыт малоинвазивного этапного лечения множественных абсцессов печени // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2020. Т. 13. № 1. С. 46–50. [Sem'онов D. Yu., Did-Zurabova E. S., Rebrov A. A. et al. Experience of minimally invasive staged treatment of multiple liver abscesses. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2020; 13 (1): 46–50. (In Russ.)] DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-1-46-50.
4. Zeevaert J. B., Wain E., Louis E. et al. Liver abscess: case report and literature review. *Rev. Med. Liege*. 2020. 75 (11): 731–737.
5. Румянцева Г. Н., Карташев В. Н., Юсуфов А. А. и др. Лечение абсцессов с использованием методики чрескожных пункций под контролем ультразвукового исследования // Верхневолжский медицинский журнал. 2023. Т. 22. № 1. С. 34–38. [Rumyantseva G. N., Kartashev V. N., Yusufov A. A. et al. Treatment of abscesses with the use of percutaneous puncture technique under ultrasound monitoring. *Verkhnevolskiy Medical Journal*. 2023; 22 (1): 34–38. (In Russ.)]
6. Абдуллоев Ф. М., Фарзонай И., Назаров Ш. К. и др. Ультразвуковое и компьютерное томографическое исследование в диагностике абсцесса печени и проведение мини-инвазивных лечебных вмешательств // Вестник последипломного образова-

ния в сфере здравоохранения. 2022. № 1. С. 19–23 [Abdulloev F. M., Farzonai I., Nazarov Sh. K. et al. Ultrasound and computed tomographic study in the diagnosis of liver abscess and mini-invasive therapeutic interventions. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya*. 2022; 1: 19–23 (In Russ.)]

7. Али-Заде С. Г. Оптимизация методов диагностики и лечения больных с абсцессами печени // Norwegian Journal of Development of the International Science. 2019. № 34. С. 11–14. [Ali-Zade S. G. Optimization of methods of diagnostics and treatment of patients with liver abscesses. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2019; 34: 11–14. (In Russ.)]

8. Kulhari M., Mandia R. Prospective randomized comparative study of pigtail catheter drainage versus percutaneous needle aspiration in treatment of liver abscess. *ANZ J. Surg.* 2019. 89 (3): 81–E86. DOI: 10.1111/ans.14917.

9. Das S., Shankar G., Mohapatra V. Safety and efficacy of USG-guided catheter drainage in liver abscesses. *Ann. Afr. Med.* 2022. (21–1): 21–25. DOI: 10.4103/aam.aam_68_20.

10. Дзидзава И. И., Котив Б. Н., Аполлонов А. А. и др. Современные подходы к диагностике и лечению бактериальных абсцессов печени // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. Т. 20. № 1. С. 209–215. [Dzidzava I. I., Kotiv B. N., Apollonov A. A. et al. Modern approaches to diagnosis and treatment of bacterial liver abscesses. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018; 20 (1): 209–215. (In Russ.)]

11. Родоман Г. В., Зырянов С. К., Ивжиц М. А., Пуцман Г. А. Чрескожное дренирование абсцесса печени под УЗ-наведением в комбинации с этиологической антибактериальной терапией: успешный случай лечения пациента // Хирург. 2023. № 3–4. С. 45–52. [Rodoman G. V., Zyrianov S. K., Ivzhits M. A., Putzman G. A. Percutaneous drainage of liver abscess under ultrasound guidance in combination with etiologic antibacterial therapy: a successful case of a patient. *Surgeon*. 2023; (3–4): 45–52. (In Russ.)] DOI: 10.33920/med-15-2302-05.

12. Meister P., Irmer H., Paul A., Hoyer D.P. Therapy of pyogenic liver abscess with a primarily unknown cause. *Langenbecks Arch. Surg.* 2022; 6 (407): 2415–2422. DOI: 10.1007/s00423-022-02535-3.

13. Алипов В. В., Лебедев М. С., Аванесян Г. А. и др. Комбинированное хирургическое лечение абсцесса печени в эксперименте // Вестник российской военно-медицинской академии. 2019. Т. 21. № 1. Приложение 1. С. 21–25. [Alipov V. V., Lebedev M. S., Avanesyan G. A. et al. Combined surgical treatment of liver abscess in experiment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2019; (21–1): 21–25. Suppl. 1. (In Russ.)] DOI: doi.org/10.17816/brmmal3034.

14. Маленьких М. Н., Покуса Д. А., Алексейцев А. В., Нишневич Е. В. Абсцессы печени: хирургическая тактика и методы лечения. IV Международная (74 Всероссийская) научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». 10–12 апреля. Екатеринбург, 2019. С. 1526. [Malenkikh M. N., Pokusa D. A., Alekseev A. V., Nishnevich E. V. Liver abscesses: surgical tactics and methods of treatment. IV Mezhdunarodnaya (74 Vserossiiskaya) nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsinskoj nauki i zdravookhraneniya». 2019. 1526. (In Russ.)] Доступно по: URL: elib.usma.ru/handle/usma/4536. Ссылка активна на 5.05.2023.

15. Lardièrre-Deguelte S., Ragot E., Amroun K. et al. Hepatic abscess: Diagnosis and management. *J. Visc. Surg.* 2015; (152–4): 231–43. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2015.01.013.

16. Czerwonko M.E., Huespe P., Bertone S. et al. Pyogenic. Liver abscess: current status and predictive factors for recurrence and mortality

of first episodes. *HPB.* 2016. (18–12): 1023–1030. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.09.001.

17. Бойко В. В., Вовк В. А. Применение мининвазивных вмешательств при лечении холангиогенных абсцессов печени // Новости хирургии. 2019. № 27 (4). С. 2. [Boyko V. V., Vovk V. A. The use of minimally invasive interventions in the treatment of cholangiogenous liver abscesses. *Novosti khirurgii.* 2019; (27–4): 2. (In Russ.)] DOI: 10.18484/2305-0047.2019.4.386

18. Хасанов А. Г., Шайбаков Д. Г., Шамсиев Р. Э. и др. Пункционное лечение абсцессов печени // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 4. [Khasanov A. G., Shaybakov D. G., Shamsiev R. E. et al. Puncture treatment of liver abscesses. *Modern Problems of Science and Education.* 2020; 4. (In Russ.)] DOI: 10.17513/spno.30051.

19. Saleem Ahmed, Clement L. K. Chia, Sameer P. Junnarkar et al. Percutaneous drainage for giant pyogenic liver abscess – is it safe and sufficient? *Am. J. Surg.* 2016; 211 (1): C 95–101. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.03.002/

20. Альперович Б. И. Хирургия печени. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. [Alperovich B. I. *Khirurgiya pecheni.* Moscow: GEOTAR –Media; 2010. (In Russ.)]

21. Бушланов П. С., Мерзликин Н. В., Семичев Е. В., Цхай В. Ф. Современные тенденции в лечении абсцессов печени // Вестник хирургии И. И. Грекова. 2018. Т. 177. № 6. С. 87–90. [Bushlanov P. S., Merzlikin N. V., Semichev E. V., Tshai V. F. Current trends in the treatment of liver abscesses. *Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova.* 2018; 177 (6). P. 87–90. (In Russ.)] DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-6-87-90.

УДК 616-053.2-056.7+575.224.2

DOI 10.24412/2220-7880-2024-4-88-91

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЛУТАРОВОЙ АЦИДУРИИ, ТИП II (МНОЖЕСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ АЦИЛ-КОА-ДЕГИДРОГЕНАЗ)

¹Назарова А. Е., ¹Обухова А. Н., ²Махова С. А., ¹Халецкая О. В.

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия (603950, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1), e-mail: obukhovaanna@mail.ru

²ГБУЗ НО «Детская городская больница № 1 Приокского района г. Нижний Новгород», Нижний Новгород, Россия (603081, г. Нижний Новгород, пр-т Гагарина, 76)

Дебют наследственных болезней обмена часто маскируется различными синдромами, что затрудняет их своевременную диагностику. Частым проявлением является синдром ацетонемической рвоты, для которого характерны повторные рвоты с развитием эксикоза и гемодинамических нарушений, гиперкетонемия, кетонурия, метаболический ацидоз. В статье приводится клинический случай девочки с глутаровой ацидурией, тип II (множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназ жирных кислот), проявляющейся выраженным синдромом ацетонемической рвоты, генез которой длительное время оставался неизвестным. Описаны клиника, характер течения и генетическая верификация заболевания.

Ключевые слова: наследственные болезни обмена, глутаровая ацидурия, тип II, множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназ, синдром ацетонемической рвоты, дети.

A CASE REPORT OF MULTIPLE ACYL-COA DEHYDROGENASE DEFICIENCY (GLUTARIC ACIDURIA TYPE II)

¹Nazarova A. E., ¹Obukhova A. N., ²Makhova S. A., ¹Khaletskaya O. V.

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, (603950, Minin and Pozharsky Sq., 10/1), e-mail: obukhovaanna@mail.ru

²Children's City Clinical Hospital N 1, Nizhny Novgorod, Russia, (603081, Nizhny Novgorod, Gagarin Ave., 76)

Hereditary metabolic disorder is a great mimicker of various syndromes, which makes early diagnosis difficult. The typical clinical manifestation is recurrent acetonemic syndrome, which is characterized by repeated vomiting with the development of exicosis and hemodynamic abnormalities, hyperketonemia, ketonuria, metabolic acidosis. The article below presents a clinical case of glutaric aciduria type II, also called multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, manifested by acute cyclic acetonemic vomiting syndrome of unknown genesis. The clinical signs and symptoms, the disease progression and genetic verification of the disease are described.

Keywords: hereditary metabolic disorders, glutaric aciduria type II, acyl-CoA dehydrogenase deficiency, acetonemic syndrome, children.

Введение

Глутовая ацидурия, тип II (ГА2), также известная как множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназ, представляет собой редкое аутосомно-рецессивное заболевание группы органических ацидурией, обусловленное дефектом электронного транспорта флавопротеина (ETF) или ETF-убихинона и метаболизма холина [1, 2].

В основе патогенеза ГА2 лежат мутации гена митохондриального электронтранспортирующего флавопротеина (ETF), или ETF-дегидрогеназы (ETF_{DH}), или ETF-убихинон оксидоредуктазы, что приводит к их функциональной недостаточности [1–3]. В норме при β-окислении жирных кислот электроны переносятся в дыхательную цепь митохондрий, где используются для синтеза АТФ. При дефиците электронтранспортирующего флавопротеина (ETF) или его дегидрогеназы (ETF_{DH}) нарушается передача электронов от ацил-КоА-дегидрогеназ к дыхательной цепи. В результате происходит накопление субстратов ацил-КоА-дегидрогеназ жирных кислот в тканях, что приводит к метаболическим нарушениям и развитию клинической симптоматики ГА2 [1, 3, 4].

ГА2 имеет три клинические формы: неонатальную с врожденными пороками развития, неонатальную без врожденных пороков и форму с поздним дебютом [2, 5].

Наиболее тяжелыми являются неонатальные формы ГА2, характеризующиеся некетотической гипогликемией, гипераммониемией, метаболическим ацидозом, кардиомиопатией, гепатомегалией и, как правило, заканчивающиеся летальным исходом в результате сердечной и метаболической декомпенсации. ГА2 с поздним дебютом имеет более благоприятное течение, основной характеристикой которого являются повторяющиеся приступы рвоты, мышечной слабости, гипогликемии и метаболического ацидоза во время катаболического криза [1, 2, 4].

Приводим клиническое наблюдение пациентки с ГА2, имеющей нуклеотидную замену chr19:513663030T>TAGG в гетерозиготном состоянии в гене ETFB.

Клиническое наблюдение

Девочка П., от 7-й беременности (предыдущие беременности закончились медицинским абортom), протекавшей на фоне токсикоза, первых срочных родов. Вес при рождении 2700 г. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Неонатальный период протекал без особенностей. Вакцинирована согласно национальному календарю профилактических прививок. Грудное вскармливание до 3 месяцев. Раннее физическое и нервно-психическое развитие по возрасту. Генеалогический анамнез ребенка отягощен: отец умер в возрасте 35 лет от панкреонекроза, у бабушки по материнской линии – панкреатит, сахарный диабет II типа. Мать девочки клинически здорова, имеет двух младших детей от повторного брака.

С 10-месячного возраста у ребенка отмечались эпизоды рвоты до 10 и более раз в сутки в течение 1–2 дней, с максимальным повышением температуры до 37,2 °С при отсутствии катаральных симптомов. Приступы рвоты с развитием криза имели четкую периодичность (каждые 2 месяца). Рвота сопровождалась вялостью, резким снижением аппетита, наличием запаха ацетона. В межприступном периоде состояние ребенка было удовлетворительным, самочувствие не страдало, девочка росла и развивалась по возрасту. Данные эпизоды рвоты расценивались как функциональные нарушения пищеварения либо рвоты инфекционного генеза. До 4-летнего

возраста стабилизировать состояние ребенка на фоне криза удавалось амбулаторно путем оральной регидратации. В возрасте 4 лет ввиду неэффективности терапии на дому и резкого ухудшения общего самочувствия ребенка был впервые госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района города Нижнего Новгорода» (ДГКБ № 1). Далее каждый последующий эпизод ацетонемической рвоты по тяжести состояния требовал госпитализации ребенка в ОРИТ. После стабилизации состояния, которое происходило в течение 1–2 суток, для дальнейшей терапии девочка переводилась в педиатрическое отделение ДГКБ № 1 с диагнозом синдром циклической ацетонемической рвоты.

В возрасте 6,5 года после сильного стресса (гибель отца) приступы ацетонемической рвоты стали повторяться чаще, имея также четкую последовательность: спустя 20 дней от предыдущего, затем повторились через 2 месяца, снова через 20 дней, а потом через 2 месяца. Указанная периодичность наблюдалась на протяжении полутора лет. Далее приступы рвоты стали повторяться с прежней частотой – интервал между ацетонемическими кризами составлял 2 месяца. Следует отметить, что за несколько часов до начала рвоты девочка жаловалась на головную боль и боль в животе.

В межприступном периоде ребенок чувствовал себя удовлетворительно, жалоб активно не предъявлял, учился в общеобразовательной школе. После введения дистанционного обучения, вследствие пандемии Covid-19, частота обострений снизилась до 2–3 в год. В этот период девочка чувствовала себя спокойно, ей легко давалось обучение в формате «on-line». Однако в сентябре 2021 года после начала очного обучения и перевода девочки в 5 класс эпизоды ацетонемической рвоты вновь стали повторяться с прежней периодичностью: через 20 дней, затем через 2 месяца, снова через 20 дней и через 2 месяца и т.д.

Во время множественных госпитализаций в ДГКБ № 1 девочка была обследована.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек отмечались признаки холестаза, перегиба средней трети желчного пузыря, реактивных изменений поджелудочной железы, с небольшим повышением эхогенности ткани поджелудочной железы, без очаговых изменений.

По данным фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) были диагностированы язвенно-эрозивный рефлюкс-эзофагит, формирующий полип кардии, дуоденит.

Эхокардиография: признаки гипертрофии задней стенки левого желудочка.

Электрокардиография: умеренная синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений 105 ударов в минуту. Отклонение электрической оси сердца влево. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Синдром ранней реполяризации желудочков.

Электроэнцефалография: основной ритм сформирован в соответствии с возрастной нормой, при проведении функциональных проб патологических изменений корковой ритмики не отмечается.

МРТ головного мозга: без патологии.

По данным лабораторного обследования изменений в гемограмме не наблюдалось. В биохимическом анализе крови в моменты ацетонемических кризов отмечалось повышение уровня трансаминаз с максимальным значением аланинаминотрансферазы 60 Ед./л, аспаратаминотрансферазы 57 Ед./л, а также повышение лак-

татдегидрогеназы с максимальным значением 924 Ед./л. Каждый эпизод ацетонемической рвоты сопровождался наличием кетоновых тел в моче. В межприступном периоде данные лабораторных обследований были без отклонений.

Учитывая длительный характер течения и выраженную стадийность заболевания в виде чередования ацетонемических кризов и периодов удовлетворительного состояния, ребенок был направлен на генетическое обследование с целью диагностики наследственного нарушения обмена веществ.

В возрасте 9 лет (2019 год) на базе лаборатории селективного скрининга ФГБНУ «МГНЦ» (г. Москва) девочке было проведено исследование крови методом tandemной масс-спектрометрии (ТМС) с определением уровня аминокислот и ацилкарнитинов в крови. Результат – без отклонений. Исследование мочи методом ТМС выявило повышение этилмалоновой до 627,35 мМ/моль (норма 0–7), адипиновой до 134,06 мМ/моль (норма 0–21), глутаровой до 21,09 мМ/моль (норма 0–2), 2-гидроксиглутаровой до 69,45 мМ/моль (норма 0–16) кислот, 2-оксобутирата до 109,98 мМ/моль (норма 0–2), 3-гидроксibuтирата до 102,42 мМ/моль (норма 0–3), метилсукцината до 35,9 мМ/моль (норма 0–3), гексаноилглицина до 12,23 мМ/моль (норма 0–2). При сопоставлении результатов обследования с клиническими данными был предположен диагноз ГА2.

В мае 2022 года (возраст 11 лет) девочке было проведено молекулярно-генетическое обследование («Панель наследственные болезни обмена») в Университетской клинике ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Результат: выявлен вариант (ENST00000265113) с.1422C>A (p.Phe474Leu) гена SLC1A3 в гетерозиготном состоянии, предсказан как вероятно доброкачественный согласно критериям ACMG; а также вариант (ENST00003009244) с.21_23dupCGT (p.Val18dup) гена ETFB в гетерозиготном состоянии, предсказан как вариант неясного значения согласно критериям ACMG.

В сентябре 2022 года (возраст 11 лет) был проведен биоинформатический анализ данных экзомного секвенирования с целью поиска изменений в генах наследственных болезней обмена и других заболеваний со схожей клинической картиной.

В гене ETFB определены следующие изменения. В 1-м экзоне гена ETFB выявлена дупликация NM_001985.3: c.21_23dupCGT в гетерозиготном состоянии. Согласно критериям ACMG, данный вариант нуклеотидной последовательности является патогенным. В 4-м экзоне гена ETFB выявлена нуклеотидная замена NM_001985.3: c.404G>C(p.Gly135Ala) в гетерозиготном состоянии. Согласно критериям ACMG, данный вариант нуклеотидной последовательности является вариантом неясного клинического значения. Патогенные варианты ETFB приводят к развитию ГА2. Других патогенных или вероятно патогенных вариантов, соответствующих критериям поиска, у пациентки выявлено не было.

После консультации генетика в марте 2023 года (возраст 12 лет) было проведено исследование крови как девочки, так и ее матери, для верификации мутации методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру. По результатам обследования у девочки-пробанда была обнаружена нуклеотидная замена chr19:513663030T>TAGG в гетерозиготном состоянии в гене ETFB. Тогда как у матери пробанда секвенирование по Сенгеру не выявило соответствующих изменений в гене ETFB.

Таким образом, после проведенного генетического обследования у ребенка была диагностирована ГА2 с поздним дебютом (множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназ).

В сентябре 2023 года в возрасте 13 лет девочка была доставлена в больницу экстренно с жалобами на неукротимую рвоту, доходившую до 17 раз в сутки, с диагнозом: Синдром циклической ацетонемической рвоты. Глутаровая ацидурия, тип II, с поздним дебютом (множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназ). Эрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Хронический гастродуоденит. Синдром билиарной дисфункции. Конституционально-экзогенное ожирение I степени.

Состояние при поступлении тяжелое. Подкожно-жировой слой развит избыточно, распределен равномерно. Вес 60 кг, рост 153 см, индекс массы тела 25,6. Кожные покровы чистые, бледные, отеков нет. Видимые слизистые чистые. Носовое дыхание не затруднено. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 22 в минуту. Границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 92 в минуту. Артериальное давление 120/75 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочиспускание не нарушено. Стул оформленный.

При поступлении в стационар были выявлены следующие отклонения:

1. Метаболический ацидоз: на момент госпитализации наблюдались признаки нарушения кислотно-щелочного статуса (рН венозной крови 7,23; дефицит оснований BE –12,0 ммоль/л). Через 8 дней показатели нормализовались (рН венозной крови 7,35; BE –3,7 ммоль/л).

2. Гиперкетонурия: уровень кетоновых тел в моче составлял 7,5–10,0 ммоль/л, что соответствовало степени +++ (3). На 5-й день пребывания в стационаре кетоновые тела в моче не обнаруживались.

Остальные показатели лабораторного обследования оставались в пределах референсных значений.

По данным УЗИ органов брюшной полости отмечались признаки холестаза, перегиба желчного пузыря в средней трети, реактивных изменений поджелудочной железы.

По данным ФГДС было выявлено: незрозивный рефлюкс-эзофагит, полип кардии, эритематозно-экссудативный гастрит, *H.pylori*-положительный, дуоденит.

В стационаре проведено лечение: режим общий, диета с исключением продуктов, богатых холестерином, эфирными маслами; инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами с целью коррекции электролитного баланса и регидратации; гастропротективная терапия (алгелдрат + магния гидроксид, омепразол).

На фоне проводимых лечебных мероприятий состояние улучшилось, рвота купировалась, девочка стала более активной, появился аппетит. В удовлетворительном состоянии ребенок был выписан домой.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует классическое течение ГА2 с поздним дебютом, с четко выраженной последовательностью чередований обострений в виде ацетонемических кризов и ремиссий, характерными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы (гипертрофия левого желудочка), а также отсутствием когнитивных нарушений.

Ацетонемические кризы у ребенка проявлялись тошнотой, повторными рвотами, общей вялостью, развитием метаболического ацидоза и гиперкетонурии. Необходимо отметить, что у пациентки в период обострения гипогликемии не отмечалось за все время наблюдения, хотя в литературе гипогликемия, развивающаяся в ответ на длительное голодание в период ацетонемической рвоты, описывается одним из симптомов ГА2 [2, 3, 4].

Несмотря на характерную клиническую картину ГА2, истинный диагноз пациента долгое время оставался неизвестным, скрываясь под маской синдрома ацетонемической рвоты.

Диагноз синдром циклической ацетонемической рвоты изначально был поставлен девочке на основании критериев NASPGHAN [6]. Эпизоды обострений носили стереотипный характер, продолжались от 1 часа до 10 дней, с возвращением пациентки к исходному здоровью после купирования приступов рвоты. Кроме того, имели место дополнительные симптомы в виде головных болей, болей в животе, запаха ацетона изо рта, периодического повышения температуры тела до субфебрильных значений во время приступов.

Ацетонемический синдром подразумевает состояние, характеризующееся увеличением в крови количества кетоновых тел (ацетона, ацетоуксусной и бета-оксимасляной кислот) и выраженной кетонурией [6, 7]. В основе патогенеза ацетонемического синдрома лежат нарушения энергетического обмена, проявляющиеся увеличением в крови количества жирных кислот и накоплением ацетил-КоА, который служит субстратом для цикла Кребса и синтеза кетоновых тел [6, 7]. Однако наличие генетически обусловленного энзимного дефекта активации процессов транспорта и окисления липидов, обнаруженное у ребенка, не приводит к образованию ацетил-КоА, а способствует активации гамма-окисления жирных кислот [5]. В результате в биологических жидкостях накапливаются продукты обмена, которые оказывают токсическое действие на организм, что явилось причиной развития клиники синдрома ацетонемической рвоты у пациентки.

Введение с 2023 года в программу расширенного неонатального скрининга ГА2 позволит избежать длительного диагностического пути в верификации заболевания. Дети с синдромом ацетонемической рвоты, рожденные до 2023 года и, соответственно, не прошедшие расширенный неонатальный скрининг, должны быть

обследованы на ГА2 при наличии симптомов, указывающих на данное заболевание, учитывая тяжелое течение болезни с жизнеугрожающими метаболическими кризами. Именно их тяжесть определяет прогноз заболевания в случае ГА2 с поздней формой дебюта. В период криза происходит усиленный распад жиров с образованием жирных кислот, падает уровень кетоновых тел, развивается гипогликемия, в результате чего головной мозг не получает необходимой энергии, что способствует формированию необратимых последствий [2, 8].

На сегодняшний день подходы по лечению ГА2 сводятся к диетотерапии со значительным снижением жиров в рационе. Процентное соотношение жиров, углеводов, белков должно составлять: жиры 20–25% (включая незаменимые жирные кислоты), углеводы 65–75%, белки 8–10%. Пациентам рекомендуется избегать длительного голодания. Максимальный период голода зависит от возраста ребенка, но не должен превышать 3–4 часов, с ночным перерывом не более 10 часов для детей старше 3 лет [4, 8]. Во время кризов показано парентеральное введение декстрозы в случае развития гипогликемии [2, 8]. Кроме того, пациентам с ГА2 должен быть назначен рибофлавин в дозе 100–300 мг/сутки с целью выявления рибофлавин-чувствительной формы заболевания [2, 8]. Таким образом, соблюдение диетотерапии и назначение в лечении рибофлавина позволяет добиться благоприятного течения ГА2, улучшая прогноз заболевания.

Заключение

Данный клинический случай продемонстрировал сложность диагностики наследственного дефекта обмена жирных кислот – глутаровой ацидурии, тип II (множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназ), скрывающейся под неспецифической клиникой синдрома ацетонемической рвоты. Рецидивирующая ацетонемическая рвота неясного генеза может являться симптомом наследственной болезни обмена, что требует своевременного проведения генетического обследования.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Ding M., Liu R., Qiubo L. et al. Neonatal-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) in the ETFDH gene: a case report and a literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (37): e21944. DOI: 10.1097/MD.00000000000021944.
2. Неонатальный скрининг: национальное руководство / Под ред. Куцева С. И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 360 с. [Kutsev S. I., editor. Neonatal'nyi skrining: National leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 360 p. (In Russ.)] DOI: 10.33029/9704-7737-3-NEO-2023-1-360.
3. Ryder B., Tolomeo M., Nochi Z., Colella M., Barile M., Olsen R. K., Inbar-Feigenberg M. A. Novel truncating FLAD1 variant, causing multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) in an 8-year-old boy. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2019; 45: 37–44. DOI: 10.1007/8904_2018_139.
4. Prasun P. Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. 2020. In: Adam M. P., Feldman J., Mirzaa G. M. et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 32550677.
5. Zhou D., Ye M., Hu Z. et al. Screening of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency in newborns and follow-up of patients.

Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2021; 50 (4): 454–462. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2021-0261.

6. Бекетова Г. В., Гнатенко Т. Н. Синдром ацетонемической рвоты у детей: клинико-метаболические и психологические особенности, современные возможности лечения (клиническая лекция) // Педиатрия. Восточная Европа. 2018. Т. 6. № 1. С. 73–93. [Beketova G. V., Gnatenko T. N. Syndrome of acetonemic vomiting in children: clinical, metabolic and psychological features, the innovation possibilities of its therapy. *Pediatriya. Vostochnaya Evropa*. 2018; 6 (1): 73–93. (In Russ.)]

7. Шутова Е. В. Ацетонемический синдром у детей: вопросы диагностики и терапии // Современная педиатрия. 2018. Т. 90. № 2. С. 114–122. [Shutova Ye. V. Acetonemic syndrome in children: diagnosis and management. *Sovremennaya pediatriya*. 2018; 90 (2): 114–122. (In Russ.)] DOI: 10.15574/SP.2018.90.114.

8. Нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 95 с. [Naruseniya mitokhondrial'nogo beta-okisleniya zhirnykh kislot. Clinical guidelines. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2021. 95 p. (In Russ.)]

РЕДКАЯ ПАТОЛОГИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

^{1,2}Прокопьев Е. С., ²Гулидов Р. В., ^{1,3}Попырин И. А., ³Трумм С. Р., ^{1,3}Патласов А. В.

¹ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: pres-one@mail.ru

²КОГКБУЗ «Больница скорой медицинской помощи», Киров, Россия (610011, г. Киров, ул. Свердлова, 4)

³КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница», Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Воровского, 42)

В настоящее время повсеместно отмечается рост заболеваний желчного пузыря. Особое значение при этом уделяется вопросам хирургического лечения желчнокаменной болезни и острого холецистита. Современные успехи в желчной хирургии стали возможными благодаря внедрению малоинвазивных технологий. Использование специального оборудования и инструментария позволяет улучшить результаты лечения пациентов. Немаловажное значение уделяется техническим интраоперационным подходам, позволяющим осуществить холецистэктомию. Разработка и внедрение критериев ее безопасности направлены на минимизацию повреждения внепеченочных желчных протоков. Это особенно актуально в случаях развития рубцово-воспалительных процессов в области печеночно-пузырного треугольника, а также при нетипичном расположении анатомических структур в данной зоне. Одной из редко встречаемых атипичных органов билиарной системы является аномалия количества желчного пузыря. Добавочный желчный пузырь, нераспознанный во время диагностических исследований, в том числе и высокоинформативных, или в ходе хирургического вмешательства является причиной для проведения повторных операций. В статье представлен случай удвоения желчного пузыря, с которым врачи-хирурги двух крупных стационаров встретились впервые за свою практическую деятельность. Рутинная дооперационная диагностика так же, как и интраоперационная визуализация во время первичной холецистэктомии, не выявила данную аномалию. Рецидив клинических проявлений в виде желчных колик возник спустя 4 года после проведенного оперативного вмешательства. Выполненные на амбулаторном и госпитальном этапах инструментальные исследования не позволили заподозрить резидуальный желчный пузырь. Диагноз в данной ситуации был установлен после повторной лапароскопической холецистэктомии с учетом патогистологического заключения и ретроспективного анализа данных истории болезни, предшествующей госпитализации.

Ключевые слова: врожденные аномалии билиарной системы, удвоение желчного пузыря, множественные желчные пузыри, холецистэктомия.

RARE GALLBLADDER PATHOLOGY

^{1,2}Prokop'yev E. S., ²Gulidov R. V., ^{1,3}Popyrin I. A., ³Trumm S. R., ^{1,3}Patlasov A. V.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: pres-one@mail.ru

²Emergency Medical Care Hospital, Kirov, Russia (610011, Kirov, Sverdlov St., 4)

³Kirov Regional Teaching Hospital, Kirov, Russia (610027, Kirov, Vorovsky St., 42)

A remarkable increase in gallbladder diseases has been reported recently. Issues of surgical treatment of cholelithiasis and acute cholecystitis are given much attention. Modern achievements in biliary surgery are thanks to the introduction of minimally invasive surgery. The use of special equipment and instruments helps to improve patient's treatment outcomes. Much attention is given to technical intraoperative cholecystectomy. The development and implementation of safety criteria is aimed at minimizing damage on extra-hepatic bile ducts. This is actual in cases of scar tissue formation due to inflammation in the area of the hepato-vesical triangle, as well as atypical holotopia in this area. One of the rare and atypical situations in the biliary system organs is multiple gallbladders. An accessory gallbladder, unrecognized during diagnostic examination or during surgery, is one of the reasons for repeated operations. The article presents a case of gallbladder duplication which surgeons from two large hospitals saw for the first time in their practice. Neither routine preoperative examination nor intraoperative imaging during primary cholecystectomy revealed the abnormality. There was a recurrent biliary colic 4 years after the surgical intervention. Instrumental examination did not allow us to suspect a residual gallbladder. The diagnosis in this situation was made only after a repeated laparoscopic cholecystectomy, considering pathohistological examination results and the past medical history.

Keywords: congenital abnormalities of the biliary system, duplication of the gallbladder, multiple gallbladders, cholecystectomy.

Введение

Одной из наиболее частых операций, выполняемых в общехирургических стационарах, является лапароскопическая холецистэктомия. Основное значение при этом отводится диссекции тканей в зоне вмешательства.

Прецизионное выделение желчного пузыря позволяет предотвратить повреждение внепеченочных желчных протоков.

Особые трудности во время выполнения холецистэктомии могут возникать при изменении анатомиче-

ских структур в данной области по причине грубого рубцового или воспалительного процесса в подпеченочном пространстве, а также вследствие врожденных аномалий билиарной системы. Одной из них является удвоение желчного пузыря, которое встречается у 0,02% больных [1]. Ранние публикации по данной тематике относятся к началу XX века. Представленная в них информация имела описательный характер случаев, выявленных во время секционных исследований или оперативных вмешательств. Начиная с конца XX века количество сообщений о наличии у одного пациента множественных желчных пузырей прогрессивно увеличивается. Так, в литературных источниках до 2013 г. сообщалось о 70 случаях подобной аномалии [2]. В обзорах зарубежных публикаций по 8 государствам, без учета данных по Российской Федерации, за период с 1990-го по 2017-й г. рассмотрено 159 подобных случаев [3].

Наличие удвоения желчного пузыря определить практически невозможно по причине отсутствия каких-либо клинических проявлений. В большинстве ситуаций данную аномалию выявляют при инструментальных исследованиях, необходимость проведения которых обусловлена развитием болевого синдрома. Причинами его возникновения наиболее часто являются функциональные изменения или развившаяся в желчном пузыре патология (острый и хронический холецистит, желчно-каменная болезнь, новообразования) [4–5]. Заболевания при этом могут носить моно- (в одном желчном пузыре) или биллокальный (одновременно в обоих желчных пузырях) характер. В ряде случаев возникшая симптоматика обусловлена сочетанием изменений в удвоенном желчном пузыре и патологии желчевыводящих путей [6–7].

Наличие множественных желчных пузырей может носить характер случайной находки при других заболеваниях или врожденных аномалиях.

Применение рутинных инструментальных исследований не всегда позволяет верифицировать данную аномалию, что связано с морфофункциональными особенностями добавочного желчного пузыря. Как правило, он является рудиментарным, гипопластичным [8]. В подобных ситуациях наличие добавочных желчных пузырей является интраоперационным «сюрпризом» для врачей-хирургов, который порождает массу технических трудностей при выполнении оперативного вмешательства [9]. В данных ситуациях тщательная препаровка тканей и интраоперационные диагностические исследования позволяют успешно осуществить одномоментное удаление множественных желчных пузырей, в том числе малоинвазивно. Возможность лапароскопической холецистэктомии при удвоении желчного пузыря была продемонстрирована в 1993 г. [10].

В случаях, когда аномалия не была выявлена даже в момент оперативного вмешательства, возможно развитие заболевания резидуального желчного пузыря. При этом клинические проявления могут возникать в различные сроки после ранее перенесенной холецистэктомии: от нескольких недель [11] до 17 лет [12]. В подобных ситуациях окончательный диагноз устанавливается на основании полученных результатов исследований, оперативного лечения, патогистологического исследования.

Приводим клинический случай лечения пациентки с удвоенным желчным пузырем, встретившийся впервые в практической деятельности специалистов двух учреждений.

Пациентка 54 лет в 2018 году была планово госпитализирована в хирургический стационар

КОГКБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» г. Кирова с диагнозом: ЖКБ: хронический калькулезный холецистит. Из анамнеза было выяснено, что 4 года назад при ультразвуковом исследовании выявлено наличие конкрементов в желчном пузыре. Поводом для обращения за хирургической помощью явилось развитие периодически повторяющихся приступов желчных колик. Из сопутствующей патологии было выявлено наличие гипертонической болезни, гипотиреоза на фоне нетоксического многоузлового зоба, компенсируемых медикаментозно. Отклонений в результатах лабораторных исследований, проведенных перед операцией на амбулаторном этапе, не отмечено. При УЗИ органов гепатопанкреатодуоденальной зоны установлены признаки холецистолитиаза. В плановом порядке проведена лапароскопическая холецистэктомия. Во время лапароскопии был выявлен спаечный процесс между прядью большого сальника и стенкой желчного пузыря, разделение которого выполнено с помощью электрокоагуляции. Желчный пузырь расположен типично, размерами 6×3 см. Выполнены холецистэктомия в штатном режиме, дренирование подпеченочного пространства. При осмотре и вскрытии полости удаленного желчного пузыря выявлены признаки хронического воспаления его стенки и 5 разнокалиберных камней округлой формы диаметром до 1 см. Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренаж удален спустя сутки после проведенного вмешательства. Результаты контрольных лабораторных исследований крови и мочи были в пределах допустимых норм. При патогистологическом исследовании удаленного желчного пузыря выявлены признаки хронического холецистита. Пациентка была выписана на амбулаторное долечивание через 5 суток после операции.

Спустя 4 года больная обратилась в плановом порядке за хирургической помощью в КОГКБУЗ «Кировская областная клиническая больница» (КОКБ). Поводом для этого явились периодически возникающие боли в эпигастриальной области, не связанные с приемом пищи, длительностью менее 1 часа. Анамнестически было выяснено следующее. В течение 1-го месяца после перенесенной операции периодически отмечала повышение температуры до субфебрильных значений. Боли в эпигастриальной области начали беспокоить с 2019 года. Тогда же при амбулаторно выполненном УЗИ выявлено кистозное образование в печени. Во время госпитализации в КОКБ при лабораторном исследовании сыворотки крови отмечалось незначительное повышение щелочной фосфатазы (175 ед./л) и билирубина (общего – до 27,2 мкмоль/л, прямого – до 4,2 мкмоль/л). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости было подтверждено наличие жидкостного образования (рис. 1): «...подпеченочно расположенное кистозное образование в проекции

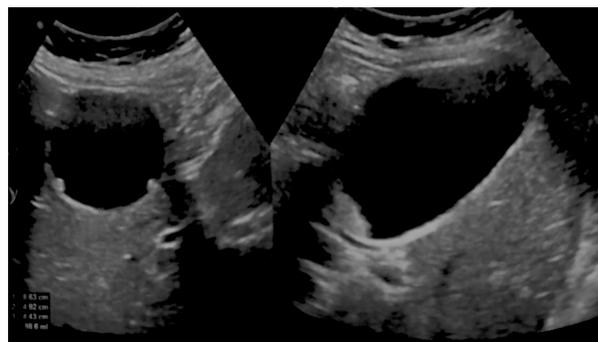


Рис. 1. УЗ-граммы жидкостного образования с наличием гиперэхогенных включений и осадка



Рис. 2. МР-томограммы жидкостного образования печени

4–5 сегментов, размерами 85×50×45 мм, объемом 100 мл, содержимым которого является гипоэхогенный осадок и пристеночные гиперэхогенные включения...».

Выполнена МРТ органов брюшной полости (рис. 2) в режимах T2, T2 Fat Sat, T1 in/out phase, T1 FSPGR Fat Sat, LAVA, DWI (b-800). Ниже приводится фрагмент описания МР-томограмм. «В 4-м сегменте печени субкапсулярно определяется киста диаметром до 14 мм... Желчный пузырь оперативно удален. В области ложа желчного пузыря определяется жидкостное образование овальной формы с толщиной стенок до 2 мм, наличием единичной тонкой септы, пристеночных мелких включений по задней стенке».

По результатам выявленных изменений было сделано следующее заключение: состояние после холецистэктомии, кистозное образование в области ложа печени желчного пузыря, небольшая киста печени.

С учетом клинико-анамнестических данных, выявленных инструментальных изменений был установлен диагноз: кистозное образование правой доли печени. В плане вмешательства. Во время лапароскопии в подпеченочном пространстве был обнаружен плотный инфильтрат, образованный стенкой образования в проекции 5-го сегмента печени, большим сальником, элементами гепато-дуоденальной связки, стенкой двенадцатиперстной кишки. После его разделения выявлено, что данным образованием являлся увеличенный желчный пузырь со значительно утолщенной стенкой. Прилегающая к нему паренхима 5-го сегмента печени рубцово изменена. Выделен холедох диаметром 8 мм и признаки синдрома Мириizzi 2-го типа. Выполнена лапароскопическая холецистэктомия от дна с атипичной резекцией 5-го сегмента печени. Дефект стенки холедоха в области разделенного холецисто-холедохаального свища диаметром 3 мм был ушит однорядным швом («Максон» 4/0). К ложу желчного пузыря подведены силиконовые дренажи.

В послеоперационном периоде проводились антибактериальная, противовоспалительная и анальгетическая терапия, профилактика тромбоэмболических осложнений, симптоматическое лечение. На 8-е сутки после операции в подпеченочном пространстве было выявлено наличие недренируемого полостного образования (биломы), что потребовало дополнительного пункционного дренирования под контролем ультразвукового исследования. При нулевом дебите и отсутствии инструментальных признаков жидкостного скопления в подпеченочном пространстве дренажи в дальнейшем были удалены.

При гистологическом исследовании органа, удаленного во время операции, были выявлены явления хронического холецистита, атрофии слизистой оболочки желчного пузыря.

Пациентка была выписана на амбулаторное лечение спустя 15 суток с момента операции.

Обсуждение

Удвоение желчного пузыря является достаточно редкой аномалией желчевыводящей системы. Отсутствие исходной информации о ее наличии, анатомическое расположение и морфо-функциональные особенности добавочного желчного пузыря не всегда позволяют выявить данную патологию при проведении первичной операции. Нераспознанное удвоение желчного пузыря может приводить к развитию постхолецистэктомического синдрома. При этом результаты диагностических исследований не всегда наталкивают на мысль о том, что их развитие может быть связано с патологическими изменениями в резидуальном желчном пузыре. Его выявление в подобных ситуациях осуществляется при повторном хирургическом вмешательстве, которое возможно осуществить малоинвазивно при условии тщательной диссекции тканей. Окончательный диагноз устанавливается на основании интраоперационных данных, результатов патогистологического исследования удаленного добавочного пузыря, а также ретроспективного анализа течения заболевания, в том числе с изучением медицинской документации, предшествующей госпитализации.

Общение с данными пациентами в подобных ситуациях необходимо осуществлять с особой осторожностью. Нарушение этико-деонтологических принципов может спровоцировать ошибочное мнение пациента о некомпетентности специалистов параклинических служб или хирургов, проводивших первичную операцию. Это в дальнейшем может явиться поводом для судебных разбирательств [13].

Заключение

Одними из мероприятий, направленных на предотвращение нежелательных последствий в случаях «оставленного» желчного пузыря, являются повышение информированности медицинских работников в отношении аномалии количества желчных пузырей, а также ранний пре- или постнатальный скрининг посредством методов визуальной диагностики [14–15]. В случаях развития постхолецистэктомического синдрома лечебно-диагностическую программу лучше осуществлять в условиях стационара 3-го уровня.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Ивашенко В.В., Скворцов К.К., Скворцов К.К., Иващенко А.В. Редкий вариант удвоения желчного пузыря // Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2013. Т. 14. № 2. С. 267–269 [Ivashchenko V.V., Skvortsov K.K., Skvortsov (Jun.) K.K., Ivashchenko A.V. A rare case of allbladder duplication. *Bulletin of Urgent and Recovery Surgery*. 2013; 14 (2): 267–269. (In Russ.)]
- Винник Ю., Прусов И., Серова Е. и др. Истинное удвоение желчного пузыря // Врач. 2013. № 12. С. 74–77. [Vinnik Yu., Prusov I., Serova E., Shirobokov A., Nikitenko I., Stratovich D., Golub A. True gallbladder duplication. *Vrach*. 2013; 12: 74–77. (In Russ.)]
- Benjamin D., Kayvan M., François C. et al. A systematic review of the anatomical findings of multiple gallbladders. *HPB*. 2018; 20 (11): 985–991. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.04.002.
- Быстров С.А., Жуков Б.Н. Острый гангренозный калькулезный холецистит при удвоении желчного пузыря // Хирургия. 2011. № 1. С. 66–67. [Bystrov S.A., Zhukov B.N. Acute gangrenous calculous cholecystitis in duplex gallbladder. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2011; 1: 66–67. (In Russ.)]
- Jefferys D., Roy S., Majid A. Incidental adenocarcinoma of the gallbladder in a patient with Y insertion gallbladder duplication in the context of recurrent biliary colic: A video case report. *Medicine*. 2022; 101: 8 (e28829). DOI: 10.1097/MD.00000000000028829.
- Ghaderi I., Flanagan E., Bhansali S. et al. Duplicated gallbladder with obstructive jaundice: a case report with video. *Mini-invasive Surg*. 2018; 2. DOI: 13. 10.20517/2574–1225.2017.52.
- Vezakis A., Pantiora E., Giannouloupolos D. et al. A Duplicated Gallbladder in a Patient Presenting with Acute Cholangitis. A Case Study and a Literature Review. *Ann Hepatol*. 2019; 18 (1): 240–245. DOI: 10.5604/01.3001.0012.7932.
- Трухан Д.И., Викторова И.А., Лялюкова Е.А. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей. СПб.: СпецЛит, 2011. 127 с. [Trukhan D.I., Victorova I.A., Lyalyukova E.A. Diseases of the gallbladder and biliary tract: St.Petersburg: SpetsLit; 2011. 127 p. (In Russ.)]
- Jai P. Singh Duplication of the Gallbladder as an Operative Surprise: A Case Report with Review of the Literature. *Case Rep Surg*. 2021; 11: 6668302. DOI: 10.1155/2021/6668302.
- Cueto Garcia J., Weber A., Serrano Berry F., Tanur Tatz B. Double gallbladder treated successfully by laparoscopy. *J. Laparoendosc Surg*. 1993; 3 (2): 153–5. DOI: 10.1089/lps.1993.3.153.
- Немтин А.З., Бугаков В.А., Легеза Н.В., Маслянский В.Б. Удвоение желчного пузыря: клинические случаи. Хирургия Республики Беларусь и Республиканской научно-практической конференции в 2-х частях. 2018. С. 79–82. [Nemtin A.Z., Bugakov V.A., Legeza N.V., Maslyansky V.B. Udvoenie zhelchnogo puzyrya: klinicheskie sluchai. *Khirurgiya Belorusi na sovremennom etape. Materialy XVI s'ezda khirurgov Respubliki Belarus' i Respublikanskoj nauchno-prakticheskoi konferentsii*. 2018. P. 79–82. (In Russ.)]
- Reinisch A., Brandt L., Fuchs K. Doppelt angelegte Gallenblase – Laparoskopische Cholezystektomie. *17 Jahre nach konventioneller Cholezystektomie Zentralbl Chir*. 2009; 134 (6): 576–9. DOI: 10.1055/s-0028-1098938.
- Покровский Е.Ж., Гусев А.В., Соловьёв А.Ю. и др. Безопасность пациента при удвоении желчного пузыря. Оставленный желчный пузырь. // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. [Pokrovsky E.Zh., Gusev A.V., Solov'yov A.Yu. et al. Patient safety in gallbladder duplication. Not found gallbladder. *Modern Problems of Science and Education*. 2015; 5: 353–359. (In Russ.)]
- Медведев М.В., Кубрина М.М., Войтюк Э.Г. и др. Пренатальная ультразвуковая диагностика удвоения желчного пузыря: анализ 6 наблюдений // Пренатальная диагностика. 2017. Т. 16. № 3. С. 209–216 [Medvedev M.V., Kubrina M.M., Voytuk E.G. et al. Prenatal ultrasound diagnosis of gallbladder duplication: report of 6 cases. *Prenatal Diagnosis*. 2017; 16 (3): 209–216. (In Russ.)] DOI: 10.21516/2413-1458-2017-16-3-209-216.
- Di Meglio L., Toscano P., Saccone G. et al. Prenatal ultrasound diagnosis of duplication gallbladder: A multicenter study. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2020; 302 (2): 377–82. DOI: 10.1007/s00404-020-05641-z.

УДК 616-07

DOI 10.24412/2220-7880-2024-4-95-98

ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА (КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ)

Смирнова Л.А., Родыгина Е.Н.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: estola70@mail.ru

В настоящее время анкилозирующий спондилит (АС) считается одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний и часто приводит к ранней инвалидизации лиц трудоспособного возраста. Диагностика АС в России запаздывает в среднем на 7–10 лет после первых симптомов заболевания. Причинами поздней диагностики являются вариабельность симптоматики в дебюте заболевания, разнообразие клинических проявлений с вовлечением различных органов и систем, а также ошибки в диагностике, обусловленные недостаточными знаниями клинической картины заболевания врачами, оказывающими амбулаторную помощь. Остеохондроз является «универсальной» причиной болей в спине у большинства пациентов трудоспособного возраста. Упрощенное понимание проблемы боли в спине приводит к неполноценному лабораторному и инструментальному обследованию пациентов. В то же время своевременная диагностика и правильное лечение могут замедлить прогрессирование заболевания, развитие инвалидизации, заметно улучшить качество жизни пациентов. Для раннего установления диагноза необходимо проявлять повышенное внимание к пациентам молодого возраста, у которых болевые ощущения в нижней части спины носят воспалительный характер, а также имеющим сопутствующее поражение периферических суставов, энтезисов, глаз и отягощенный семейный анамнез по АС, с целью своевременного направления таких пациентов к ревматологу. Приведены клинические примеры поздней диагностики АС, проведен анализ причин поздней постановки диагноза.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, воспалительная боль в нижней части спины, ошибки диагностики.

LATE DIAGNOSIS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS (CLINICAL CASES)

Smirnova L. A., Rodygina E. N.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: estola70@mail.ru

Currently, ankylosing spondylitis (AS) is considered one of the most common rheumatic diseases that often leads to early disability of people of working age. In Russia, diagnostic delay is a challenge in an AS and an average time for diagnosis of up to 10 years have been reported. The reasons for AS late diagnosis are the following: variability of symptoms at the onset of the disease, involvement of various organs and systems, as well as errors in diagnosis due to insufficient knowledge of the disease pattern by doctors providing outpatient care. Back pain is most often associated with spine osteochondrosis. Simplified understanding of the problem of back pain leads to inadequate laboratory and instrumental examination of patients. At the same time, timely diagnosis and proper treatment can delay disease and disability progression and significantly improve quality of patients' life. For early diagnosis, it is necessary to pay special attention to young patients who have inflammatory back pain, as well as those with concomitant damage to peripheral joints, entheses, eyes and a family history of AS, in order to refer such patients to a rheumatologist as soon as possible. Clinical cases of AS late diagnosis are described; causes of late diagnosis are discussed.

Keywords: ankylosing spondylitis, inflammatory back pain, diagnostic errors.

Введение

Спондилоартриты (СпА) – группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, энтезисов, суставов, для которых характерны общие клинические, инструментальные и генетические особенности. К данным заболеваниям относятся анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит, спондилоартриты, связанные с воспалительными заболеваниями кишечника, реактивный артрит, а также недифференцированный спондилоартрит. АС – хроническое воспалительное заболевание из группы СпА, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз. В настоящее время АС рассматривается как одно из самых распространенных ревматических заболеваний, часто приводящих к ранней инвалидизации лиц трудоспособного возраста [1, 2].

Постановка диагноза АС в России запаздывает в среднем на 7–10 лет от появления первоначальных признаков заболевания. Одними из факторов несвоевременной диагностики являются изменчивость и скудность симптоматики в дебюте заболевания, постепенное, незаметное для пациента начало, разнообразие клинической картины (поражение суставов, энтезисов и внутренних органов – сердца, глаз) [3, 4].

Объективно усложняют своевременную постановку диагноза АС отсутствие особых иммунологических маркеров, непостоянное увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и с-реактивного белка (СРБ), а также длительный временной промежуток, необходимый для формирования достоверных рентгенологических признаков сакроилеита (двустороннего не ниже II стадии или одностороннего III–IV стадии), являющегося обязательным согласно классификационным модифицированным Нью-Йоркским критериям АС [5]. Таким образом, на ранней стадии эти критерии практически неприменимы из-за отсутствия и/или трудностей в интерпретации сакроилеита.

Другой причиной являются ошибки в диагностике. Исследования показывают, что большинство пациентов с аксиальным спондилоартритом (аксСПА), при котором основным симптомом являются воспалительные боли в спине (ВБС), обращаются к неврологу или мануальному терапевту и длительное время не получают эффективного лечения, так как ошибочно диагностируются как случаи остеохондроза. При наличии периферических артритов среди установленных диагнозов фигурирова-

ли ревматоидный артрит, реактивный артрит, подагра, недифференцированный артрит, менископатия и даже остеомиелит пяточной кости [6].

Очевидно, что своевременное установление диагноза и адекватная терапия могут замедлить прогрессирование заболевания, развитие инвалидизации, заметно улучшить качество жизни пациентов [7, 8].

Для раннего установления диагноза необходимо проявлять повышенное внимание к пациентам молодого возраста, у которых болевые ощущения в нижней части спины носят воспалительный характер. Важно отметить, что воспалительная боль в спине (ВБС) в 75% случаев считается первым клиническим симптомом АС в дебюте заболевания [9]. Специальные критерии, разработанные Международной рабочей группой ASAS (Assessment Ankylosing Spondylitis Work Group) в 2009 году, позволяют распознать данный вид боли и тем самым способствуют диагностике заболевания в ранний (дорентгенологический) период [10]. Они включают в себя следующие признаки:

1. Начало в возрасте до 40 лет.
2. Постепенное начало.
3. Улучшение после физических упражнений.
4. Отсутствие улучшения после отдыха.
5. Ночная боль (с улучшением после вставания).

Чувствительность и специфичность критериев составляет 77,0 и 91,7% соответственно при наличии 4 из 5 параметров.

Небольшая длительность заболевания является важным фактором хорошего клинического ответа на терапию ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Приводим клинические примеры поздней диагностики АС.

Описание клинических случаев

Пример 1.

Больной Ю., 42 года. Боли в позвоночнике беспокоят в течение 12 лет, заболевание связывает с тяжелым физическим трудом. Обращался за медицинской помощью по месту жительства, лечился с диагнозом остеохондроз. Боли носили постоянный характер, беспокоили ночью, постепенно вовлекались новые отделы позвоночника, изменилась осанка. В последние 6 лет стал отмечать ограничение подвижности во всех отделах позвоночника.

Ухудшение состояния с весны 2022 года, когда усилились боли в поясничном отделе позвоночника, появились боли в правом тазобедренном суставе (ТБС).

Получал лечение в стационаре по месту жительства с прежним диагнозом распространенный остеохондроз с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), дексаметазона, миорелаксантов без значительного улучшения. Впервые проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника, были выявлены признаки анкилозирующего спондилита.

Пациент был впервые направлен на консультацию к ревматологу. Лабораторно: СОЭ 20 мм/час (норма до 15), СРБ 21,45 мг/л (норма до 5).

По результатам рентгенографии костей таза выявлен двусторонний сакроилит 4-й стадии. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) ТБС выявлены признаки коксита справа. При объективном осмотре выявлены изменение осанки в виде усиления грудного кифоза (поза «просителя»), сглаженность поясничного и шейного отделов позвоночника. Болезненность паравертебральных точек в поясничном отделе позвоночника, напряжение прямых мышц спины. Выраженное ограничение движений в позвоночнике во всех плоскостях и во всех отделах. Ротация в шейном отделе позвоночника 200 в обе стороны, симптом козелок – стена 28 см (норма менее 15 см), тест Шобера 1 см (норма 4–5 см), максимальное расстояние между лодыжками 66 см (норма более 100 см). Симптомы сакроилеита положительные с двух сторон. При ходьбе отмечаются хромота, болевое ограничение сгибания, внутренней и наружной ротации в правом ТБС.

Выставлен диагноз: анкилозирующий спондилит, центральная форма, поздняя клиническая стадия, высокая степень активности (индекс BASDAI=6,5; индекс ASDAScoз 3,9), спондилит шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника, двусторонний сакроилит IV стадия, с внеаксиальными проявлениями (правосторонний коксит). ФК 3. Диагноз установлен через 10 лет начала заболевания.

Больной был госпитализирован в ревматологическое отделение КОГБУЗ КОКБ для купирования активности заболевания и подбора базисной терапии. С учетом высокой клинико-лабораторной активности заболевания проведена пульс-терапия метилпреднизолоном с сохранением в дальнейшем приема преднизолона в дозе 10 мг/сутки, при этом сохранялась потребность в высоких дозах НПВП. Через 6 месяцев неэффективного применения метотрексата в качестве базисной терапии принято решение о назначении генно-инженерных препаратов. В последующем пациенту начата терапия ГИБП – блокатором ФНО-альфа голимумабом.

Пример 2.

Больная Н., 33 года. Больной себя считает с февраля 2018 года, когда появились боли в грудном отделе позвоночника, усиливающиеся к ночи, сопровождались выраженной скованностью. В утренние часы после физических упражнений боевой синдром уменьшался. Обратилась за медицинской помощью к терапевту по месту жительства. Лечилась с диагнозом остеохондроз грудного отдела позвоночника, получала НПВП с временным улучшением. В первые два года боли носили непостоянный характер, обострения возникали в осенне-зимний период, пациентка самостоятельно принимала НПВП при ухудшении самочувствия. В последующем за медицинской помощью с подобными жалобами обращалась к неврологу по месту жительства. Диагноз был выставлен тот же, лабораторное дообследование на СОЭ и СРБ не проводилось. Затем появились боли в поясничном отделе позвоночника. Отметив уменьшение болей

в спине после физических упражнений, пациентка стала регулярно посещать фитнес-центр.

Ухудшение самочувствия весной 2023 года после родов. В середине мая 2023 года появились жалобы на покраснение, боли и светобоязнь в левом глазу. Офтальмолог по месту жительства расценил состояние как конъюнктивит левого глаза. Однако назначенное лечение было неэффективно, и пациентку направили на консультацию к офтальмологу в Кировскую областную клиническую больницу, где был выставлен диагноз иридоциклит левого глаза. Подробно собрав анамнез, с учетом характера болей в спине, пациентка была направлена на консультацию к ревматологу. При оценке локального статуса выявлены умеренная сглаженность поясничного отдела позвоночника, напряжение прямых мышц спины, подвижность сохранена.

Впервые проведено лабораторное и инструментальное дообследование для уточнения диагноза. Лабораторно повышение СОЭ 33 мм/час (норма до 15), СРБ 13,56 мг/л (норма до 5), обнаружен антиген гистосовместимости HLA B27. По данным МРТ подтверждены спондилоартрит и двусторонний активный сакроилит. В дальнейшем проведена рентгенография костей таза с обнаружением типичных признаков двустороннего сакроилеита – неровность контуров суставных щелей, их фрагментарность в некоторых участках, субхондральный склероз, единичные краевые эрозии.

Выставлен диагноз: анкилозирующий спондилит, центральная форма, развернутая стадия, HLA B27 ассоциированный. Высокая активность (индекс BASDAI 4,8, индекс ASDAScoз 3,19). Спондилит грудного, поясничного отделов позвоночника, двусторонний сакроилит по МРТ. Иридоциклит OS. ФК 1. Диагноз установлен через 5 лет от начала заболевания.

Учитывая высокую клинико-лабораторную активность, в качестве противовоспалительной терапии назначен преднизолон 15 мг/сутки. Глюкокортикоиды принимала в течение 6 месяцев с положительным эффектом в виде уменьшения болевого синдрома и нормализации лабораторных показателей активности заболевания. В настоящее время пациентка получает базисную терапию ГИБП – блокатором ФНО-альфа адалимумабом.

Обсуждение

Представленные клинические примеры демонстрируют позднюю постановку диагноза АС, обусловленную ошибками в диагностике. В первом клиническом примере пациенту, профессионально связанному с тяжелым физическим трудом, шаблоно выставлен неправильный диагноз остеохондроз без учета особенностей болевого синдрома. Упрощенное понимание болей в спине привело к неполноценному лабораторному и инструментальному обследованию пациента, позднему направлению к ревматологу. Во втором клиническом примере у молодой женщины без анамнеза профессиональной или спортивной нагрузки на позвоночник не были приняты во внимание особенности клинической картины заболевания, присутствие воспалительного типа боли в спине. Кроме того, боли в начале заболевания носили непостоянный характер, и лишь появление системного проявления АС иридоциклита, потребовавшего консультации офтальмолога, способствовало направлению к ревматологу и постановке правильного диагноза.

Заключение

Объективные трудности в диагностике ранней стадии АС обусловлены разнообразием клинических

симптомов, постепенным малозаметным для пациента началом, иногда наличием спонтанных ремиссий заболевания. Вместе с тем нужно отметить недостаточность знаний особенностей клинической картины врачами общей практики.

Таким образом, для своевременной диагностики АС нужно уделять повышенное внимание лицам молодого возраста до 40 лет, предъявляющим жалобы на боли в спине воспалительного характера, а также имеющим в анамнезе данные о поражении энтезисов, перифериче-

ских суставов, органа зрения и отягощенный семейный анамнез по АС, с целью своевременного направления таких пациентов к ревматологу для дообследования и назначения базисной терапии.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Эрдес Ш. Ф., Ребров А. П., Дубинина Т. В. и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения // Терапевтический архив. 1019. Т. 91. № 5. С. 84–88. [Erdes Sh. F., Rebrov A. P., Dubinina T. V. et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Terapevticheskii arkhiv*. 1019; 91 (5): 84–88. (In Russ.)] DOI: 10.1644/1/00403660. 1019.05.000108.
2. Kotsis K., Voulgari P. V., Drosos A. A. et al. Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: A comprehensive review. *Expert Rev Pharmacoecon. Outcomes. Res.* 2014; 14 (6): 857–872. DOI: 10.1586/14737167.2014.957679.
3. Годзенко А. А., Бочкова А. Г., Румянцева О. А. и др. Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55. № 2. С. 169–176. [Godzenko A. A., Bochkova A. G., Rumyantseva O. A. et al. The frequency and severity of extra-skeletal manifestations of ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice*. 2017; 55 (2): 169–176. (In Russ.)]
4. Волнухин Е. В., Галушко Е. А., Бочкова А. Г. и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1) // Научно-практическая ревматология. 2012. Т. 50. № 2. С. 44–9. [Volnukhin E. V., Galushko E. A., Bochkova A. G. et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (part 1). *Rheumatology Science and Practice*. 2012; 50 (2): 44–9. (In Russ.)]
5. Van der Linden S., Valkenburg H. A., Cats A. Modified New York criteria 1984 (Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis:

a proposal for modification of the New York criteria). *Arthritis Rheum.* 1984; 17: 361–68.

6. Дубинина Т. В., Эрдес Ш. Ф. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике // Научно-практическая ревматология. 2010. Т. 48. № 2. С. 43–8. [Dubinina T. V., Erdes Sh. F. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2010; (2): 43–8. (In Russ.)]

7. Callhoff J., Sieper J., Wei A. et al. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205322.

8. Sieper J., van der Heijde D., Dougados M. et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomized placebo controlled trial (ABILITY-1). *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: 81522. DOI: dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201766.

9. Sieper J., Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64: 659–63.

10. Sieper J., van der Heijde D. M., Landewe R. B. M. et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain a real patient exercise of the Assessment in SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 784–8.

УДК 616.27-006:072.1-053

DOI 10.24412/2220-7880-2024-4-98-100

ТИМОМА СРЕДОСТЕНИЯ У РЕБЕНКА 9 ЛЕТ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

¹Чевжик В. П., ¹Бродер И. А., ^{1,2}Аксельров М. А., ¹Арабская Е. А., ²Сударев Р. Е., ³Полуэктов В. Л.

¹ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», Тюмень, Россия (625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75, корпус 2)

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54), e-mail: akselero@mail.ru

³ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12)

К органоспецифическим опухолям средостения относится тимома. Образование происходит из клеточных элементов мозгового и коркового веществ тимуса и встречается редко, составляя 0,2% всех злокачественных образований. Считают, что тимомы могут иметь эмбриональное происхождение, связанное с нарушением синтеза тимопоэтина или иммунного гомеостаза. Рост и развитие опухоли связывают с инфекционными заболеваниями, радиационным воздействием, травмой средостения. У детей, в литературе, тимомы представлены единичными исследованиями и описаниями клинических случаев. В статье представлено наблюдение успешного торакоскопического удаления тимомы тип В1 у ребенка 9 лет.

Ключевые слова: тимома, опухоли средостения, опухоли вилочковой железы, торакоскопия, дети.

MIDDLE MEDIASTINUM THYMOMA IN A 9-YEAR-OLD CHILD: A CLINICAL CASE REPORT

¹Chevzhik V. P., ¹Broder I. A., ^{1,2}Aksel'rov M. A., ¹Arabskaya E. A., ¹Sudarev R. E., ³Poluektov V. L.

¹Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia (625039, Tyumen, Melnikaite St., 75 build. 2)

²Tyumen Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St. 54), e-mail: akselerov@mail.ru

³Omsk State Medical University, Omsk, Russia (644099, Omsk, Lenin St., 12)

Thymoma is the most common neoplasm of the anterior mediastinum. It originates from the cellular elements of the cerebral and cortical substances of the thymus and accounts for 0.2% of all malignancies. It is believed that thymomas may have an embryonic origin associated with a violation of thymopoietin synthesis or immune homeostasis. Tumor growth and development are associated with infectious diseases, radiation exposure, and mediastinum injury. In the literature, few cases of thymomas in children have been described. The article below presents successful thoracoscopic removal of type B1 thymoma in a 9-year-old child.

Keywords: thymoma, mediastinal tumors, thymus tumors, thoracoscopy, children.

Введение

Тимома – редкая эпителиальная опухоль тимуса, встречающаяся в 0,2% всех злокачественных образований [1, 2]. У детей эти опухоли чрезвычайно редки и представлены в литературе лишь единичными исследованиями и описаниями клинических случаев [2–5]. В данной статье представлено клиническое наблюдение развития тимомы у ребенка 9 лет.

Клиническое наблюдение

Девочка 9 лет, поступила в клинику с жалобами на надсадный кашель в течение 6 месяцев, резистентный к терапии, а также потливость в вечернее и ночное время. По данным амбулаторно выполненной рентгенографии и мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки выявлено образование передне-верхнего средостения. По данным параклинических методов обследования патологических изменений не выявлено, показатели хорионического гонадотропина в пределах референсных значений (1,4 МЕ/л), что исключает герминогенную природу образования.

Проведена компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным болюсным усилением. Визуализировано кистозно-солидное объемное образование передне-верхнего средостения размерами 5,6×3,5×7,2 см без признаков инвазии в ткани, с накоплением контрастного вещества. Метастатических отсеков и другой патологии нет (рис.).

С целью проведения гистологического анализа первым этапом выполнена трепанобиопсия. Затем ребенок уложен на живот с приподнятым на 30 градусов правым боком. Первый троакар введен в 5-е межреберье справа по среднеаксиллярной линии. Дополнительные порты введены в 3-е межреберье по переднеаксиллярной линии и 6-е межреберье по среднеаксиллярной линии. При ревизии выпота в плевральной полости нет, легкое не изменено. В переднем средостении визуализировано образование, исходящее из тимуса, без признаков инвазии в окружающие структуры. Определено, что образование исходит из вилочковой железы. Выполнена мобилизация образования путем рассечения медиастинальной плевры,

перикарда, прилегающих сосудистых коммуникаций, отрочков вилочковой железы. Опухоль удалена. При рассечении образования – множество кистозных полостей. Плевральная полость на 3 суток дренирована. Выписана переводом в отделение детской онкологии на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии.

По результатам иммуногистохимического исследования, потребовавшего пересмотра в центре ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Рогачева» Минздрава России, морфологически подтвержден диагноз: тимома, тип B1. Учитывая доброкачественный процесс данного типа опухоли и отсутствие инвазивного роста за капсулу, проведение адьювантной терапии не требуется.

В отдаленном периоде продолжено амбулаторное наблюдение за пациентом, включающее в себя контроль параклинических анализов, компьютерную томографию органов грудной клетки с внутривенным болюсным усилением и консультацию профильных специалистов.

Обсуждение

Тимома в структуре новообразований средостения у детей встречается в 10–20% [6]. За 13 лет (2011–2023) А. Ю. Разумовский и А. С. Задверюк из 179 случаев объемных образований грудной клетки у детей наблюдали лишь 1 тимому [7].

Все авторы, занимающиеся лечением тимом, отмечают сложность цитологической и гистологической интерпретации опухолей вилочковой железы, требующих дополнительного иммуногистохимического исследования и молекулярно-генетических тестов [8]. В зависимости от атипичности эпителиальных клеток выделяют различные подтипы, что существенно влияет на прогноз для пациента [9–11]. В связи с малым накопленным опытом клинических рекомендаций и протоколов ведения данных пациентов нет. Одна из самых больших групп пациентов педиатрической популяции с тимомами представлена европейской ассоциацией по изучению редких опухолей у детей. Данное исследование включало 16 пациентов, у которых тимома была представлена подтипом B1 по классификации Masaoka [12]. Среди данной группы, учитывая отсутствие унифицированного подхода, лечение было разным. Успешные результаты были представлены у детей, прошедших оперативное лечение без неoadьювантной терапии и предоперационной биопсии [13], как и в представленном наблюдении.

Заключение

Данное клиническое наблюдение представляет интерес ввиду исключительной редкости тимомы в детской популяции. Основным методом лечения при B типе является хирургический. С целью верификации тимомы средостения необходимо применение иммуногистохимического исследования.

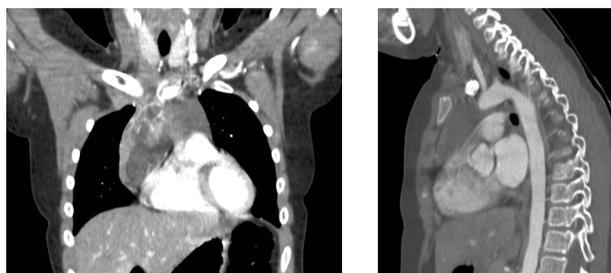


Рис. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным болюсным усилением. Объемное образование переднего средостения

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Fornasiero A., Daniele O., Ghiotto C. et al. Chemotherapy of invasive thymoma. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8 (8): 1419–1423.
2. Разин М. П., Минаев С. В., Турабов И. А., Стрелков Н. С., Жидовинов А. А. Детская хирургия: учебник. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 704 с. [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.
3. Турабов И. А., Разин М. П. Онкологические и опухолеподобные заболевания детского возраста: учебное пособие для студентов медицинских вузов. Архангельск: Изд-во СГМУ, 2013. 105 с. [Turabov I. A., Razin M. P. *Onkologicheskie i opukholepodobnye zabolevaniya detskogo vozrasta: Textbook*. Arhangel'sk: Northern SMU; 2013. 105 p. (In Russ.)]
4. Konoplyova E., Shevtsov D., Kazaryan G. et al. Thymic carcinoma in a 2-year-old child: case description and literature review. *Russ. J. Pediatr. Hematol. and Oncol.* 2020; 7 (3): 112–118.
5. Stachowicz-Stencel T., Orbach D., Brecht I. et al. Thymoma and thymic carcinoma in children and adolescents: A report from the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT). *Eur. J. Cancer. Elsevier Ltd.* 2015; 51 (16): 2444–2452.
6. Сушко А. А. Диагностика и лечение опухолей и опухолевидных образований средостения // Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2015. № 3. С. 51–55. [Sushko A. A. *Diagnostika i lechenie opukholei i opukholevidnykh obrazovaniy sredosteniya. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2015; 3: 51–55. (In Russ.)]
7. Разумовский А. Ю., Задверюк А. С. Эндоскопическое удаление объемных образований грудной полости у детей // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2023. Т. 13. Спецвыпуск. С. 151. [Razumovsky A. Yu., Zadver'uk A. S. Endoscopic removal of volumetric formations of the thoracic cavity in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2023; 13 (Special Issue): 151. (In Russ.)]
8. Templo F. J. S. 19 P Fine needle aspiration cytology of thymic epithelial neoplasms: a cytologic-histologic correlation analysis from a referral institution. *Annals of oncology.* 2015; 26 (Issue suppl 1): 11–15.
9. Polo V., Girard N., Besse B. Thymic tumours: An update. *Presse Medicale. Else vier Masson SAS.* 2013. V. 42. № 9 PART2. P. e311-e316.
10. Кривенцова Н. А., Терещенко Г. В. Дифференциальная диагностика образований переднего средостения у детей (обзор литературы и клинические наблюдения) // Продолженное медицинское образование. Радиология – практика. 2021. № 5. С. 129–139. [Kriventsova N. A., Tereshchenko G. V. Differential diagnosis of anterior mediastinal formations in children (literature review and clinical observations). *Radiology – practice.* 2021; 5: 129–139. (In Russ.)] <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2021-5-129-139>.
11. Чижиков А. В., Котляров Е. В., Мусин Ш. И., Рагулина Н. В. Комбинированный шейно-медиастинальный хирургический доступ к опухолям верхней апертуры грудной клетки // Медицинская наука и образование Урала. 2014. № 4. С. 88–92. [Chizhikov A. V., Kotl'yarov E. V., Musin Sh. I., Ragulina N. V. Combined cervical-mediastinal surgical access to tumors of the upper aperture of the chest. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala.* 2014; 4: 88–92. (In Russ.)]
12. Masaoka A. Staging system of thymoma. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5 (10 Suppl 4): S304–S312.

Формат 60×84^{1/8}. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Печать офсетная. Усл. п. л. 13,49. Тираж 150 экз. Заказ № 3594.
Подписано в печать 11.12.2024. Дата выхода в свет СМИ: 18.12.2024. Свободная цена.

16+

Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».
610004, г. Киров, ул. Ленина, 2в.
www.printkirov.ru