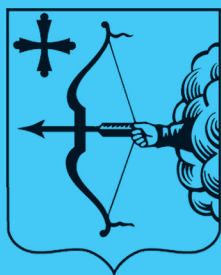




ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

- клиническая медицина
- профилактическая медицина
- медико-биологические науки





ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Главный редактор

д.м.н., профессор Л. М. Железнов

Редакция журнала:

Заместитель главного редактора (научный редактор)

Ответственный секретарь

Переводчик

Технический редактор

Заведующий редакцией

д.м.н., профессор М. П. Разин

д.б.н., профессор Н. А. Сунцова

к.м.н., доцент И. Г. Суетина

В. А. Кренева

Е. И. Рыкова

Редакционная коллегия: В. А. Бахтин, д.м.н., профессор; А. Л. Бондаренко, д.м.н., профессор; В. А. Вязников, д.м.н., профессор; М. С. Григорович, д.м.н.; С. А. Дворянский, д.м.н., профессор; М. В. Злоказова, д.м.н., профессор; Я. Ю. Иллек, д.м.н., профессор; Е. Г. Ичитовкина, д.м.н.; А. Г. Кисличко, д.м.н., профессор; А. Е. Колосов, д.м.н., профессор; С. В. Кошкин, д.м.н., профессор; Ю. В. Кудрявцева, д.м.н.; С. А. 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. Соловьёв, 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); А. М. Зиганшин, д.м.н. (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); О. С. Налётова, 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. Соловьёв, 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: vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv.

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

Подписано в печать: 21.06.2025.

Дата выхода в свет СМИ: 26.06.2025.

© ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России, 2025

© 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. Suntsova, 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); A.M. Ziganshin, MD, DMSci. (Russia); S.Yu. Kosyuga, MD, DMSci., professor (Russia); V.I. Makarova, MD, DMSci., professor (Russia); A.E. Mal'tsev, MD, DMSci., professor (Russia); I.V. Miroshnichenko, MD, DMSci., professor (Russia); O.S. Nal'yotova, 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. Solov'yov, 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 № III 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: 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 vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv.

Signed to the press: 21.06.2025.

Date of publication: 26.06.2025.

© FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia, 2025

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Слизовский Г. В., Трушин П. В., Марченко Е. С., Гюнтер В. Э., Шикунова Я. В., Гарин А. С., Фёдоров М. А., Байгонакова Г. А., Погорелко В. Г., Хабибова Е. Д. ПРИМЕНЕНИЕ МАТЕРИАЛОВ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПЛОСКОВАЛГУСНОЙ ДЕФОРМАЦИИ СТОП У ДЕТЕЙ	4
Соснина В. С., Симонова Ж. Г. ДИСПЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРИ ПОМОЩИ МОДЕЛИ ЛОГИТ-РЕГРЕССИИ	9
Суетина И. Г. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЗОНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ ПЕРСИСТИРУЮЩИМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ И У ДЕТЕЙ С САМОСТОЯТЕЛЬНЫМ ПЕРСИСТИРУЮЩИМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ	14
Цап С. В., Чернядьев С. А. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЬШИМИ И ГИГАНТСКИМИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ	22
Щедров Д. Н., Шорманов И. С., Гарова Д. Ю., Морозов Е. В. НЕФРОПТОЗ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ: ПОДХОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ (ОПЫТ КЛИНИКИ)	26

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Аксельров М. А., Разин М. П., Фоминых О. О., Черкасова И. А., Аксельров Е. М., Тулуджан А. П. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И МОНИТОРИНГ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, В ЭКСТРЕННОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ	31
Бибик Е. Ю., Иванова Э. Р., Кривоколыско С. Г. ОЦЕНКА УЛЬЦЕРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ А-ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА ПРИ ОСТРОМ ПАРАЦЕТАМОЛОВОМ ГЕПАТИТЕ	36
Брескун М. В., Мезеновская А. А., Алексеенко С. А., Баринев Е. Х., Мальцев А. Е. ТРАВМА КИСТИ ПРИ УДАРЕ КУЛАКОМ О ТВЕРДЫЙ ТУПОЙ ПРЕДМЕТ	41
Коккина Д. Г., Сычев И. А., Волкова М. В., Калабина В. А. ДЕЙСТВИЕ ПОЛИСАХАРИДА ЛОПУХА БОЛЬШОГО НА ДИНАМИКУ ИЗМЕНЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ЭРИТРОБЛАСТИЧЕСКИХ ОСТРОВКОВ КОСТНОГО МОЗГА И СОСТАВ КРОВИ У КРЫС С МОДЕЛЬЮ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ	46
Кутефа Е. И., Каспарова А. Э., Чёрная Е. Е., Каракулова Е. И., Томрачева Л. В. ВЛИЯНИЕ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА РИСК РЕАЛИЗАЦИИ ПЛАЦЕНТАРНЫХ ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ	50
Попова С. В., Попонина Е. А., Пестрикова А. О., Соболева Е. В., Исаева Н. В., Морозова М. Л., Назарова Е. Л., Рыболовлева Т. Н., Воробьев К. А. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКСПАНСИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ В БИОРЕАКТОРЕ G-REX ДЛЯ ТЕХНОЛОГИИ CAR-T	55
Юпатов Е. Ю., Шарипова А. М. ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ БЕРЕМЕННЫХ	61

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, СОЦИОЛОГИЯ И ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Живов И. В., Касаткин Е. Н., Жукова Э. К., Букатина У. С., Ведзигева М. Д., Кириченко Н. Е. СПЕЦИАЛЬНЫЕ ФОРМИРОВАНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ В ХОДЕ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ	64
---	----

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Белякова Т. С., Атаманов К. В., Вайнер Ю. С. ФАКТОРЫ РИСКА И ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ	68
Гурин К. И., Лобастов В. С., Сенькин А. В., Филиппов А. В., Войтко Р. Н. ОБЗОР СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ТЕХНИЧЕСКОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ПОРЯДКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИЛЬТРОВ ОЧИСТКИ ВОЗДУХА В МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЯХ ..	73
Галаявеева А. Р., Юпатов Е. Ю. К ВОПРОСУ О ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ	80
Макарова Е. А., Аверкин Н. С. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ПРОТЕОМИКИ В СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЕ	84

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ачинович С. Л., Нестерович Т. Н., Ганусевич О. Н. НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ОПУХОЛЬ В ДИВЕРТИКУЛЕ МЕККЕЛЯ	88
Давидов М. И., Кислицын К. Г., Щерстобитова Е. П. ПОЗДНИЙ (ТРЕТИЧНЫЙ) СИФИЛИС ЯИЧКА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	90
Иваненко А. А., Попивненко Ф. С., Коняшин А. А., Глебова А. Э. ПРИМЕНЕНИЕ ГИБРИДНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	94
Ивкина Т. А., Колчина А. А., Леонтьева О. Ю., Тропина Ю. П. КРИПТОКОККОВЫЙ МЕНИНГИТ У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	97
Кошкин С. В., Сыкчина Ю. Ю., Касаткина М. А., Жантлю Р. Н., Рябова В. В., Евсеева А. Л. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НОРВЕЖСКОЙ ЧЕСОТКИ У БОЛЬНОГО С СИНДРОМОМ ДАУНА	101
Червинских Т. А., Наймушина Е. С., Килина А. В., Гуреева В. Н. ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА	104

ЮБИЛЕЙ

Железнов Л. М., Разин М. П., Онучин П. Г. К 75-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА ВЯЧЕСЛАВА АНДРЕЕВИЧА БАХТИНА	108
Железнов Л. М., Разин М. П., Суетина И. Г. К 80-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА ЯНА ЮРЬЕВИЧА ИЛЛЕКА	110

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE

Slizovsky G. V., Trushin P. V., Marchenko E. S., Gunther V. E., Shikunova Ya. V., Garin A. S., Fyodorov M. A., Baigonakova G. A., Pogorelko V. G., Khabibova E. D.	
APPLICATION OF TITANIUM NICKELIDE IMPLANTS FOR SURGICAL CORRECTION OF PLANOVALGUS FOOT DEFORMITY IN CHILDREN	4
Sosnina V. S., Simonova Zh. G.	
PREDICTING DYSPESIA IN END-STAGE RENAL DISEASE PATIENTS USING A LOGISTIC REGRESSION MODEL.....	9
Suetina I. G.	
EFFECTIVENESS OF OZONE THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS AND CONCOMITANT PERSISTENT ALLERGIC RHINITIS AND IN CHILDREN WITH PERSISTENT ALLERGIC RHINITIS	14
Tsap S. V., Chernyadyev S. A.	
PERIOPERATIVE EVALUATION IN PATIENTS WITH LARGE AND GIANT POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIAS	22
Shchedrov D. N., Shormanov I. S., Garova D. Yu., Morozov E. V.	
CLINIC EXPERIENCE IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NEPHROPTOSIS IN ADOLESCENCE.....	26

EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS

Aksel'rov M. A., Razin M. P., Fominykh O. O., Cherkasova I. A., Aksel'rov E. M., Tulujan A. P.	
MICROBIOLOGICAL DIAGNOSTICS AND MONITORING OF BACTERIAL NOSOCOMIAL INFECTIONS IN THE SURGICAL INTENSIVE CARE UNIT	31
Bibik E. Yu., Ivanova E. R., Krivokolysko S. G.	
EVALUATION OF ULCEROPROTECTIVE EFFECT OF NEW A-CYANTHIOACETAMIDE DERIVATIVES IN PARACETAMOL-INDUCED ACUTE HEPATITIS	36
Breskun M. V., Mezenovskaya A. A., Alekseenko S. A., Barinov E. Kh., Mal'tsev A. E.	
A HAND INJURY AFTER PUNCHING A HARD BLUNT OBJECT.....	41
Kokina D. G., Sychyov I. A., Volkova M. V., Kalabina V. A.	
EFFECT OF <i>ARCTIUM LAPPA</i> POLYSACCHARIDE ON THE DYNAMICS OF CHANGES IN THE NUMBER OF ERYTHROBLASTIC BONE MARROW ISLETS AND BLOOD COMPOSITION IN RATS WITH HEMOLYTIC ANEMIA... ..	46
Kutefa E. I., Kasparova A. E., Chyornaya E. E., Karakulova E. I., Tomracheva L. V.	
INFLUENCE OF SEVERE CORONAVIRUS INFECTION ON THE RISK OF PLACENTAL HISTOPATHOLOGIC ABNORMALITIES AND PERINATAL OUTCOMES	50
Popova S. V., Poponina E. A., Pestrikova A. O., Soboleva E. V., Isaeva N. V., Morozova M. L., Nazarova E. L., Rybolovleva T. N., Vorobyov K. A.	
ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF T-LYMPHOCYTE EXPANSION IN THE G-REX BIOREACTOR FOR CAR-T TECHNOLOGY	55
Yupatov E. Yu., Sharipova A. M.	
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN ASSESSING THE SEVERITY OF CHRONIC VENOUS DISEASE OF THE LOWER EXTREMITIES OF PREGNANT WOMEN	61

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

Zhivov I. V., Kasatkin Ye. N., Zhukova E. K., Bucatina U. S., Vedzizheva M. D., Kirichenko N. E.	
SPECIAL HEALTHCARE FORMATIONS IN KIROV REGION DURING THE GREAT PATRIOTIC WAR	64

LITERATURE REVIEW

Belyakova T. S., Atamanov K. V., Vayner Yu. S.	
RISK FACTORS AND INTRAOPERATIVE APPROACHES FOR PREVENTION OF INTESTINAL ANASTOMOTIC LEAKAGE	68
Gurin K. I., Lobastov V. S., Sen'kin A. V., Filippov A. V., Voitko R. N.	
TECHNICAL REGULATION OF THE USAGE AND EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF AIR FILTERS IN MICROBIOLOGICAL LABORATORIES.....	73
Galyaveyeva A. R., Yupatov E. Yu.	
REVISITING FETAL GROWTH RETARDATION: A CURRENT STATE OF THE PROBLEM	80
Makarova E. A., Averkin N. S.	
PROSPECTS FOR THE APPLICATION OF PROTEOMICS IN FORENSIC MEDICINE.....	84

CLINICAL CASE

Achinovich S. L., Nesterovich T. N., Ganusevich O. N.	
NEUROENDOCRINE TUMOUR IN MECKEL'S DIVERTICULUM	88
Davidov M. I., Kislitsyn K. G., Sherstobitova E. P.	
SYPHILITIC TESTES (A CASE REPORT).....	90
Ivanenko A. A., Popivnenko F. S., Konyashin A. A., Glebova A. E.	
HYBRID SURGERY FOR ACUTE LIMB ISCHEMIA. CASE REPORT	94
Ivkina T. A., Kolchina A. A., Leontieva O. Yu., Tropina Yu. P.	
CRYPTOCOCCAL MENINGITIS IN IMMUNOCOMPROMINATED PATIENTS: CLINICAL CASES	97
Koshkin S. V., Sykchina Yu. Yu., Kasatkina M. A., Zhanflu R. N., Ryabova V. V., Evseyeva A. L.	
NORWEGIAN SCABIES IN A PATIENT WITH DOWN SYNDROME: A CASE REPORT	101
Chervinskikh T. A., Naimushina E. S., Kilina A. V., Gureyeva V. N.	
IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN PEDIATRICIAN'S PRACTICE.....	104

ANNIVERSARY

Zheleznov L. M., Razin M. P., Onuchin P. G.	
TO THE 75-TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR VYACHESLAV BAKHTIN	108
Zheleznov L. M., Razin M. P., Suetina I. G.	
TO THE 80-TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR YAN ILLEK	110

ПРИМЕНЕНИЕ МАТЕРИАЛОВ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПЛОСКОВАЛЬГУСНОЙ ДЕФОРМАЦИИ СТОП У ДЕТЕЙ

¹Слизовский Г. В., ²Трушин П. В., ³Марченко Е. С., ³Гюнтер В. Э., ¹Шикунова Я. В., ³Гарин А. С., ¹Фёдоров М. А.,
³Байгонакова Г. А., ¹Погорелко В. Г., ³Хабибова Е. Д.

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия
(634050, г. Томск, Московский тракт, 2)

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск,
Россия (630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52), e-mail: tpv1974@rambler.ru

³Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия
(634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36)

Лечение детей с плосквальгусной деформацией стоп является одной из актуальных проблем из-за нарушения формирования правильной походки, что в дальнейшем может привести к инвалидизации ребенка. Цель: улучшение результатов лечения детей с вальгусной деформацией стоп посредством внедрения пористого никелид-титанового имплантата. Были прооперированы 106 детей с ДЦП, у которых имелась нейромышечная плосквальгусная деформация 138 стоп. Для коррекции деформации применялась авторская методика артрорезаподтаранного сустава посредством внедрения имплантата на основе пористого TiNi, выполненного методом самораспространяющегося высокотемпературного синтеза (СВС). Хирургическое вмешательство, выполненное по авторской методике с применением пористого TiNi, продемонстрировало эффективность 99%. Положительными сторонами данного метода являлись: полная коррекция деформации, высокая прочность, бионертность, отсутствие миграции имплантата в дальнейшем, отсутствие ограничений по возрасту и более быстрое восстановление функций стоп. Проведенное исследование показало выраженную положительную динамику после хирургического лечения детей с вальгусной деформацией стоп с использованием пористых никелид титановых имплантатов.

Ключевые слова: томография, никелид титана (TiNi), стопы, диспластические болезни, плосквальгусная деформация, дети, рентгенография.

APPLICATION OF TITANIUM NICKELIDE IMPLANTS FOR SURGICAL CORRECTION OF PLANOVALGUS FOOT DEFORMITY IN CHILDREN

¹Slizovsky G. V., ²Trushin P. V., ³Marchenko E. S., ³Gunther V. E., ¹Shikunova Ya. V., ³Garin A. S., ¹Fyodorov M. A.,
³Baigonakova G. A., ¹Pogorelko V. G., ³Khabibova E. D.

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia (634050, Tomsk, Moskovsky trakt, 2)

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia (630091, Novosibirsk, Krasny Ave., 52),
e-mail: tpv1974@rambler.ru

³National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia (634050, Tomsk, Lenin Ave., 36)

Flat valgus deformity is one of the most common orthopedic diseases that is accompanied by an unsteady gait, rapid fatigue when walking, muscle and joint pain. In future it can lead to the child's disability. The purpose is improving the treatment outcomes of children with hallux valgus using a porous nickel-titanium implant. 106 children with cerebral palsy who had neuromuscular flat valgus deformity of 138 feet were operated on. To correct the deformity, arthroereisis of the subtalar joint was performed using a TiNi-based implant, produced by self-propagating high-temperature synthesis. Surgical intervention performed according to the author-developed technique using porous TiNi has demonstrated 99% efficiency. The positive aspects of this method include deformity correction, high strength, bioinertness, absence of implant migration in future. The study conducted showed positive response to surgical treatment of hallux valgus using porous titanium nickelide implants in children. The positive aspects of this method are possibility of complete correction of the deformity, no age restrictions and quicker functional recovery of the feet.

Keywords: tomography, titanium nickelide (TiNi), feet, dysplastic diseases, flat valgus deformity, children, radiography.

Введение

Плосквальгусная деформация стоп у детей представляет собой одну из самых распространенных ортопедических патологий, характеризующуюся снижением высоты продольного свода и наружным отклонением пяточной кости. Эти изменения, как правило, приводят

к вторичным нарушениям в коленных и тазобедренных суставах, а также в различных сегментах позвоночника по мере роста и развития ребенка. Рассматриваемая проблема неизменно привлекает внимание как исследователей, так и практикующих специалистов, учитывая ее социальное значение и необходимость совершенство-

вания хирургических техник коррекции. Заболевание встречается с частотой от 15% до 58% [1], что подчеркивает актуальность темы. В данной работе мы сосредотачиваемся на лечении детей с плосковальгусной деформацией стоп.

Лечение пациентов с нарушением функции стоп проводилось сразу после поставленного диагноза. С той целью использовали нейромышечную стимуляцию нижних конечностей, парафиновые или озокеритовые обертывания стоп и голеней, массаж, лечебную физкультуру, ношение ортопедической обуви и ортопедических стелек с антивальгусной коррекцией. Если данное лечение не давало желаемого результата, то проводились варианты хирургического лечения [1–4].

Цель: улучшение результатов лечения детей с вальгусной деформацией стоп посредством внедрения пористого имплантата на основе никелида титана (TiNi).

Материал и методы

Лечение 106 детей (138 стоп) было выполнено в период с 2016 по 2023 год на базе кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России ОГАУЗ БСМП № 2 в Томске (глав врач А. В. Караваев) под руководством заведующего кафедрой, д. м. н., профессора Г. В. Слизовского и ректора, д. м. н., профессора Е. С. Куликова. Данное исследование является частью программы, посвященной хирургической коррекции и реабилитации детей с заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

По авторской методике прооперирован 51 ребенок (68 стоп), М – 28, Ж – 23, а во второй – использован метод хирургической коррекции стопы у 55 детей (70 стоп) по Грайсу, то есть без применения материалов на основе TiNi, М – 26, Ж – 29 в возрасте от 8 до 14 лет.

В рамках исследования пациентов мы провели разделение на группы сравнения и выделили две ключевые возрастные категории: 8–10 лет и 11–14 лет. Такое деление обусловлено необходимостью применения щадящего подхода к более младшей группе, где наблюдаются незначительные ригидные изменения в нейромышечной структуре стопы. В таких случаях возможно естественное компенсаторное развитие без образования необратимых дегенеративных процессов, что позволяет сохранить функцию конечности. В противовес этому, у детей старшей группы заболевание проявляет более выраженные симптомы, что требует оперативного вмешательства, как тенотомия и редрессации. Значимых различий по полу и возрасту не выявлено. [4–9].

Критерии включения:

1. В анамнезе больные ранее не оперировались в области стоп.
2. Тип и степень деформации стопы.
3. Наличие изменения кожных покровов в нагружаемой области стопы.
4. Наличие признаков бурсита и натоптышей.
5. Вальгусное отклонение пяточной кости.
6. Пропалс медиальной арки стопы.

Степень тыльной флексии стопы ($<90^\circ$, $>90^\circ$, $=90^\circ$) определяли тестом Сильвершильда, а для тыльной флексии первого пальца стопы использовали реверсивный тест Колмана. В социальной интеграции пациентов опороспособность стопы играет важную роль и определяет их качество жизни. Для адаптации и дальнейшей оценки состояния больных, затрагивая период восстановления функции стоп, мы использовали шкалы GMFCS и Любошица–Маттиса–Шварцберга. Реабилитационные мероприятия позволили улучшить опороспособность

и двигательную активность больных, что в дальнейшем помогло в социальной реабилитации.

Анатомо-функциональные клинические данные после лечения больных оценивались с применением балльной системы в процентном соотношении. Разбалловка (индексация) категорий исходов представлена ниже в виде табл. 1.

Таблица 1

Индексация категорий исходов для шкалы Любошица–Маттиса–Шварцберга

Исход	Индекс
«Хороший»	от 3,5 до 4,0 балла
«Удовлетворительный»	от 2,6 до 3,4 балла
«Неудовлетворительный»	менее 2,5 балла

Для статодинамических исследований детей была использована шкала GMFCS (Gross Motor Function Classification System), которая позволила определять ходьбу у пациентов [4, 9–15]. Применение данной шкалы позволило исследовать статодинамические изменения у детей в период лечения, после завершения и во время реабилитации.

Оценка ортопедического статуса больного с ДЦП посредством инструментального обследования.

Параллельно с клиническими обследованиями у детей выполнялись и стандартные инструментальные методы диагностики, описание которых будет представлено ниже. Сгруппированный перечень изображений стоп спереди, сбоку и сзади представлен на рис. 1 (в, д, ж).

Подографию в рамках исследования проходили 47 пациентов, что составило 92,2% от общего числа больных. Акцентируя внимание на анатомо-подометрические исследования: девиации первого пальца и углы опорных точек плоской вагузки, ширина и форма стопы во всех ее отделах, и в том числе костные точки плосковальгуса и ключевые суставные элементы.

Введение в исследование компьютерной томографии (КТ) с пространственным 3D-ремоделированием в компьютерной программе позволило качественно и количественно определить анатомическое состояние стопы, предположительный размер никелид-титановых имплантатов с целью их внедрения в подтаранное пространство стопы. Рентгенографическое исследование и анализ результатов выполнялись стандартно. Компьютерно-томографическое исследование проводилось в 27,4% случаев для уточнения измененных анатомических взаимоотношений элементов суставов стоп до и после оперативного хирургического вмешательства. Томографические снимки с 3D моделированием изображены на рис. 1 (б, г, е).

Исследования стоп у детей выполняли методом рентгенографии у детей в двух проекциях: в боковой и прямой, без нагрузки (сидя) и с нагрузкой (стоя). Для анализа результатов рентгенологических исследований использовали схему анатомо-функциональных взаимоотношений элементов голеностопного сустава. Рентгенографические данные представлены на рис. 1 (а, з). У 10 пациентов (это 19,6% от общего числа больных) использовалась миография с записью биопотенциалов основных мышц голени. Результаты миографии имели большой разброс, но основные показатели подтверждали наличие спастического течения ДЦП.

Имплантаты на основе пористого никелида титана TiNi для восстановления функции плосковальгусной деформации стоп.



Рис. 1. Рентгенография (а, з), фотоснимки (в, д, ж) и компьютерная томография с 3D моделированием (б, г, е) стоп у пациента с нейромышечной плосквальгусной деформацией стоп (начало лечения)

Имплантаты на основе пористого TiNi получены методом самораспространяющегося высокотемпературного синтеза (СВС). Размер пор в готовом изделии варьировался от 300 до 310 мкм, а пористость составила 75,0%. *Invitro* и *invivo* исследования показали, что пористый TiNi обладает биомеханической и биохимической совместимостью, интегрируется с окружающими тканями и формирует с ними единую биомеханическую структуру [16, 17]. Пористая структура облегчает биологическую интеграцию компонентов, способствует прочной фиксации и обеспечивает беспрепятственную циркуляцию биологической жидкости организма. Эффект сверхэластичности матрицы, обусловленный обратимым фазовым превращением аустенит-мартенсит, придает пористому никелид-титановому образцу сверхэластичность и выносливость, свойственную твердым тканям организма. В процессе высокотемпературного синтеза на поверхности пористого никелида титана формируется металлокерамический поверхностный

слой, который обеспечивает устойчивость к коррозии и биосовместимость в условиях динамических нагрузок со стороны живого организма и выдерживает обратимые сверхэластичные деформации пористого каркаса без разрушения [18, 19]. Пористый сплав имеет биоинертную поверхность, что положительно сказывается на адгезии и пролиферации клеточных культур [20]. Исследования усталостного поведения при циклических испытаниях в разных агрессивных средах с использованием экспериментальных методов и методов компьютерного моделирования показали, что циклическая деформация пористого TiNi возникает при температуре тела без накопления дефектов внутренней структуры, что и сам сплав может функционировать без разрушения в интервале физиологических нагрузок не менее 65 лет.

Результаты работ НИИ Медицинских материалов и имплантатов с памятью формы (г. Томск) представлены в виде 5 разновидностей пористых композитных TiNi образцов в форме усеченных конусов, отличающихся

диаметрами рабочей части (рис. 2). При установке такие имплантаты неподвижно фиксируются за счет шероховатости материала, а благодаря геометрической форме усеченного конуса исключается их миграция в подтаранном пространстве.

Результаты и их обсуждение

Представляем авторский способ оперативной коррекции плосковальгусной деформации стоп у детей с ДЦП, основанный на имплантации пористого TiNi.

Условия и требования к проведению операции

Условия и требования к операции стоп пациента заключаются в следующем: операция проводится под спинальной анестезией в положении лежа на спине. Следующий этап – наложение пневматического жгута на область средней трети бедра. Предварительно проводят отжим оперируемой нижней конечности эластичным бинтом, обработку нижней конечности трижды раствором антисептика. Этапы хирургической коррекции стопы представлены на рисунке 3. Операция выполняется по ЭОПОМ.

После операции оперированная стопа фиксируется полиуретановой циркулярной повязкой до в/з голени сроком на 3 месяца (этот срок необходим для биологических процессов тканей подтаранного пространства и пористой структуры имплантата, то есть происходит процесс прорастания тканей в пористую структуру). После истечения срока фиксации конечности повязка снимается – выполняется контрольная рентгенография стопы в двух проекциях. Далее проводится восстановительная терапия, направленная на восстановление функции и опороспособности стопы.

На рис. 3 представлено поэтапное оперирование плосковальгусно деформированной стопы на муляже-скелете в подтаранном синусе в соответствии с авторской методикой.

После оперирования стопа и голень фиксируются полиуретановой повязкой типа «сапожок» под углом 90° (рис. 4, 5). Такая процедура позволяет надежно закрепить имплантат и в точном расположении зафиксировать анатомически правильный свод стопы. Таким образом,

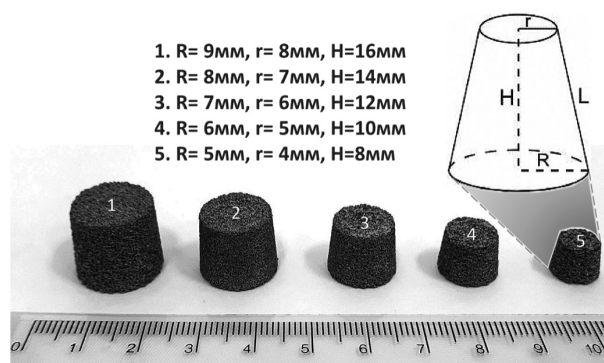


Рис. 2. Внешний вид и геометрические характеристики пористых TiNi-имплантатов в форме усеченного конуса

наблюдается удачное выполнение артродеза подтаранного сустава имплантатом на основе пористого TiNi. На рис. 4 (а, б) представлены контрольные рентгенограммы, выполненные в стандартных проекциях стопы через 5 дней после операции в полиуретановой повязке.

У пациента, осмотренного в динамике через 1,5 года (рис. 4), отмечается положительная функциональная динамика: походка стала устойчивой, функция стоп удовлетворительной, статодинамические стереотипы приближены к нормальным анатомо-физиологическим. Результат клинического лечения представлен на рис. 4 (в, г).

Примененная методика коррекции вальгусной деформации стоп у детей с использованием импланта из никелида титана, а также реабилитационные мероприятия, которые были проведены как перед, так и после операции, позволили улучшить не только тонус мышц голеностопного сустава и свода стопы, но и статодинамические функции нижних конечностей, что повышает эффективность лечения. Данные улучшения подтверждаются показателями статодинамической шкалы GMFCS: на 1-ю степень приходится 23,6% и 60,8% случаев в группах больных 8–10 лет и 11–14 лет, соответственно. Вторая степень по GMFCS получена в 7,8% в обеих возраст-

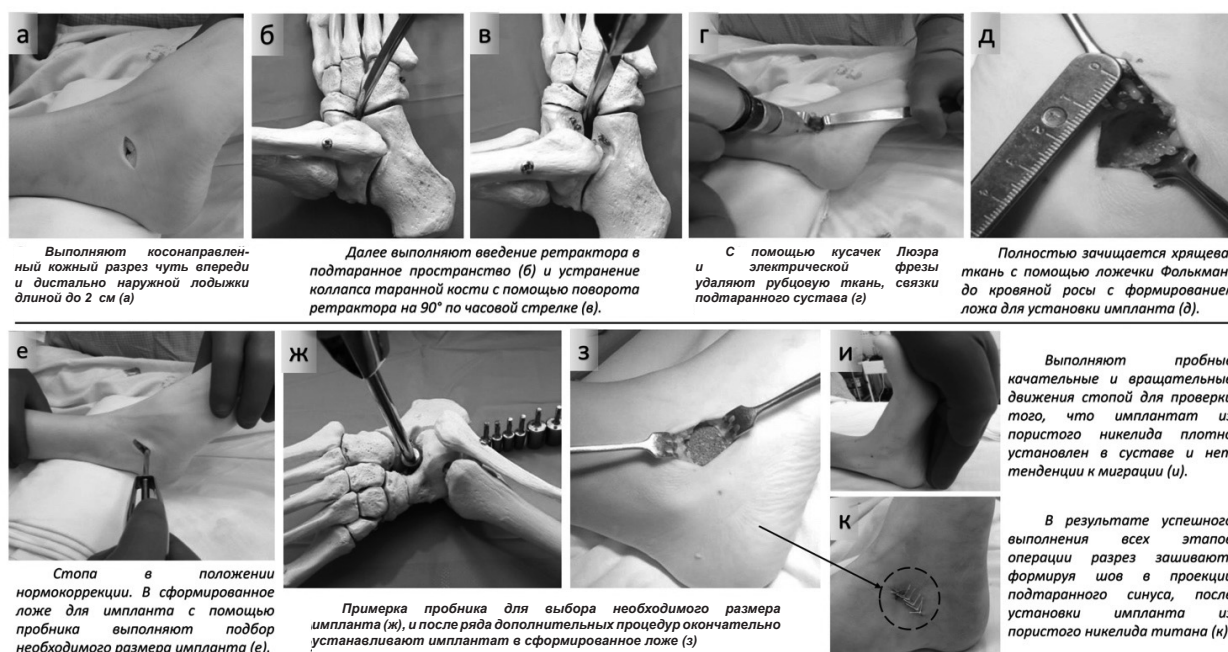


Рис. 3. Поэтапное оперирование плосковальгусно деформированной стопы в подтаранном синусе в соответствии с авторской методикой



Рис. 4. Рентгенологическое исследование (а, б) и внешний вид (в, г) стоп пациента после оперативного лечения и реабилитации (1,5 года после оперативного лечения)

ных группах. По результатам шкалы Любошица–Маттиса–Шварцберга: хорошие исходы зафиксированы у 29,4% и 58,8% больных в возрастных категориях 8–10 и 11–14 лет; удовлетворительные – у 1,9% и 5,9% случаев в группах 8–10 и 11–14 лет. Неудовлетворительные результаты встречались лишь в 3,9% случаев.

По результатам ретроспективного исследования хирургической коррекции плосковальгусной деформации стоп у детей с использованием метода Грайс 55 детей (70 стоп) мы получили рецидивирование деформации у 15 больных (27,3%) и 12 детей (21,8%) воспаление мягких тканей в области фиксирующих спиц, а у 5 детей (9,1% случаев) спицевой остеомиелит таранной и ладьевидной костей. Необходимо отметить недостаток данного метода еще и в том, что приходится производить забор аутооттрансплантата в области малоберцовой кости.

Литература/References

- Алиев Р.Н., Загородний Н.В., Процко В.Г. и др. Сравнение различных методик оперативного лечения плосковальгусной установки стопы у пациентов с ревматоидным артритом с операцией изолированного таранно-ладьевидного артродеза // Сборник научных трудов, посвященный 25-летию кафедры травматологии и ортопедии российского университета дружбы народов. 2013. № 4.1 (59). С. 129–134. [Aliiev R.N., Zagorodniy N.V., Protsko V.G. et al. Comparison of various methods of surgical treatment of planovalgus foot placement in patients with rheumatoid arthritis with the operation of isolated talonavicular arthrodesis. Sbornik nauchnykh trudov, posvyashchennyi 25-letiyu kafedry travmatologii i ortopedii rossiiskogo universiteta druzhby narodov. 2013;4.1(59):129–134.]
- Бережной С.Ю. Фиксированная смещенная дистальная чрескожная остеотомия первой плюсневой кости в хирургической коррекции metatarsus primus varus // Травматология и ортопедия России. 2013. № 3 (69). С. 37–44. [Berezhnoy S.Yu. Fixed displaced distal percutaneous osteotomy of the first metatarsal bone in the surgical correction of metatarsus primus varus. Traumatology and Orthopedics of Russia. 2013; 3–69: 37–44. (In Russ.)] DOI: 10.21823/2311-2905-2013-3-37-44.
- Белоусова Е.Д. Диспорт в лечении эквиноварусной деформации стопы при детском церебральном параличе // Неврологический журнал. 2001. Т. 6. № 6. С. 44. [Belousova E.D. Dysport in the treatment of equinovarus foot deformity in cerebral palsy. Neurological Journal. 2001; 6 (6): 44. (In Russ.)]
- Босых В.Г., Сологубов Е.Г., Фищенко П.Я., Виноградов А.В. Опасности и ошибки при лечении эквинусной деформации стоп при детском церебральном параличе. Материалы симпозиума детских травматологов-ортопедов России. СПб.: 2003. [Bosykh V.G., Sologubov E.G., Fishchenko P.Ya., Vinogradov A.V. Opasnosti i oshibki pri lechenii ekvinusnoi deformatsii stop pri detskom tserebral'nom paraliche. Materialy simpoziuma detskikh travmatologov-ortopedov Rossii. St. Petersburg, 2003. (In Russ.)]

Использование авторской оригинальной методики для коррекции плосковальгусной деформации стоп позволило устранить осложнения в группе детей, оперированных по методу Грайс, получено 2 осложнения (3,6%) в виде воспаления мягких тканей по боковой поверхности стопы.

Заключение

Новейшая авторская методика оперативной коррекции плосковальгусной деформации стоп у детей с ДЦП обеспечивает восстановление анатомического соотношения сустава, а также за счет пористости никелида титана позволяет исключить смещение имплантата вследствие прорастания в его порах костной ткани. Данное явление исключает возможность отторжения имплантата и создает более прочную и устойчивую структуру. Такой способ хирургической коррекции стоп уменьшает вероятность возникновения васкулярных нарушений, образование которых провоцирует рецидив деформации стопы и деструкцию перестройки костной ткани. Еще один из положительных исходов операции – это максимальный контакт имплантата в анатомическом пространстве стопы с окружающими тканями и их прорастание в пористую структуру никелида титана, что позволяет прочно и надежно предупреждать патологическую установку стопы. Биологическая совместимость позволяет не удалять сформированной биокомпозит, так как он не нарушает процесс дальнейшего роста и развития ребенка.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

- Вавилов М.А., Бландинский В.Ф., Громов И.В., Байшев М.А., Платонов С.М. Артродезирующие операции у детей старше 10 лет с деформациями стоп различной этиологии // Журнал клинической и экспериментальной ортопедии им. Г.А. Илизарова. 2016. № 3. С. 34–36. [Vavilov M.A., Blandinsky V.F., Gromov I.V., Baushev M.A., Platonov S.M. Arthrodesis operations in children over 10 years of age with foot deformities of various etiologies. Journal of Clinical and Experimental Orthopedics named after. G.A. Ilizarov. 2016; 3: 34–36. (In Russ.)] DOI: 10.18019/1028-4427-2016-3-35-38.

- Кенис В.М. Лечение динамических эквино-вальгусных деформаций стоп у детей с ДЦП // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2012. Т. 4. № 1. С. 35–40. [Kenis V.M. Treatment of dynamic equinovarus foot deformities in children with cerebral palsy. Bulletin of the North-Western State Medical University named after. I.I. Mechnikov. 2012; 4 (1): 35–40. (In Russ.)]

- Ежов М.Ю., Баталов О.А. Хирургическое лечение редкой и ятрогенной ортопедической патологии переднего отдела стопы // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8. № 4. С. 979–982. [Ezhov M.Yu., Batalov O.A. Surgical treatment of rare and iatrogenic orthopedic pathology of the forefoot. Saratov scientific and medical journal. 2012; 8 (4): 979–982. (In Russ.)]

- Зубков П.А., Жердев К.В., Челпаченко О.Б. и др. Оперативная коррекция сухожильно-мышечного аппарата стопы при эквино-плоско-вальгусной деформации стоп у детей с детским церебральным параличом // Детская хирургия. 2020. Т. 24. № 3. С. 181–187. [Zubkov P.A., Zherdev K.V., Chelapachenko O.B. et al. Surgical correction of the tendon-muscular system of the foot for equinoplanovalgus foot deformity in children with cerebral palsy. Pediatric Surgery. 2020; 24 (3): 181–187. (In Russ.)] DOI: 10.18821/1560-9510-2020-24-3-181-187.

- Копысова В.А. Хирургическое лечение статических деформаций стопы с использованием имплантатов из никелида титана (пористых и с памятью формы). Актуальные вопросы

имплантологии и остеосинтеза. Новокузнецк, 2003. С. 41–45. [Kopysova V. A. Khirurgicheskoe lechenie staticheskikh deformatsii stopy s ispol'zovaniem implantatov iz nikelida titana (poristyykh i s pamyat'yu formy). Aktual'nye voprosy implantologii i osteosinteza. Novokuznetsk, 2003. P. 41–45. (In Russ.)]

10. Кутузов А. П., Кенис В. М., Садофьева В. И. Применение костно-пластических операций для коррекции деформации стоп у детей с церебральным параличом: клинко-рентгенологическое обоснование и анализ результатов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 2001. № 4. С. 54–57. [Kutuzov A. P., Kenis V. M., Sadofeva V. I. The use of osteoplastic surgery to correct foot deformities in children with cerebral palsy: clinical and radiological substantiation and analysis of results. *Bulletin of Traumatology and Orthopedics named after N. N. Priorov*. 2001; 4: 54–57. (In Russ.)]

11. Тамоев С. К., Загородний Н. В., Протско В. Г. и др. Анализ осложнений после подтаранного артродеза у пациентов с плоскостопной деформацией стоп // Травматология в России. 2011. № 4 (62). С. 37–43. [Tamoev S. K., Zagorodniy N. V., Protsko V. G. et al. Analysis of complications after subtalar arthrodesis in patients with planovalgus foot deformity. *Traumatology in Russia*. 2011; 4 (62): 37–43. (In Russ.)]

12. Arangio G. A., Wasser T., Rogman A. Radiographic comparison of standing medial cuneiform archheight in adults with and without acquired flatfoot deformity. *Foot Ankle Int*. 2006; 27 (8): 636–638. DOI: 10.1177/107110070602700813

13. Chen J. P., Chung M. J., Wang M. J. Flatfoot prevalence and foot dimensions of 5- to 13-year-old children in Taiwan. *Foot Ankle Int*. 2009; 30: 326–332. DOI: 10.3113/FAI.2009.0326.

14. Desmarchelier R., Besse J. L., Fessy M. H. Scarf osteotomy versus metatarsophalangeal arthrodesis in forefoot first ray disorders:

comparison of functional outcomes. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2012; 98 (6): 77–84. DOI: 10.1016/j.otsr.2012.04.016.

15. Thomason P., Baker R., Dodd K. et al. Single-event multilevel surgery in children with spastic diplegia: a pilot randomized controlled trial. *The Journal of Bone & Joint Surgery. American volume*. 2011; 93 (5): 451–460. DOI: 10.2106/JBJS.J.00410.

16. Topol'nickiy E. B., Chekalkin T. L., Marchenko E. S., Yasenchuk Yu. F., Kang Seung-baik, Kang Ji-Hoon et al. Evaluation of clinical performance of tibi-based implants used in chest wall repair after resection for malignant tumors. *Journal of Functional Biomaterials*. 2021; 12 (4): 60. DOI: 10.3390/jfb12040060.

17. Вишневецкий А. А., Казбанов В. В., Баталов М. С. Перспективы применения титановых имплантатов с заданными остеогенными свойствами // Хирургия позвоночника. 2016. Т. 13. № 1. С. 50–58. [Vishnevsky A. A., Kazbanov V. V., Batalov M. S. Prospects for the use of titanium implants with specified osteogenic properties. *Spine surgery*. 2016; 13 (1): 50–58. (In Russ.)] DOI: 10.14531/ss2016.1.50–58.

18. Marchenko E. S., Shishelova A. A., Baigonakova G. A. et al. Mechanical properties and corrosion resistance of porous nickel titanium alloys synthesized in different reactive atmospheres. *Physica Scripta*. 2024; 99 (1). DOI: 10.1088/1402-4896/ad15ce.

19. Yuan B., Zhang X. P., Chung C. Y. et al. Comparative Study of the Porous TiNi Shape-Memory Alloys Fabricated by Three Different Processes. *Metallurgical and Materials Transactions A*. 2006; 37: 755–761. DOI: 10.1007/s11661-006-0047-5.

20. Yasenchuk Yu. F., Radkevich A. A., Kokorev O. et al. Biocompatibility and Clinical Application of Porous TiNi Alloys Made by Self-Propagating High-Temperature Synthesis (SHS). *Materials*. 2019; 12 (15): 2405–2430. DOI: 10.3390/ma12152405.

УДК 616.33-002-036:616.61-036.12

DOI 10.24412/2220-7880-2025-2-9-14

ДИСПЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРИ ПОМОЩИ МОДЕЛИ ЛОГИТ-РЕГРЕССИИ

Соснина В. С., Симонова Ж. Г.

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

Цель исследования: оценить возможность прогнозирования диспептического синдрома у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом. В процессе клинического проспективного исследования была сформирована группа пациентов (n=171) с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом. На основе полученных результатов клинико-лабораторного обследования пациентов, результатов эндоскопического исследования методом эзофагогастродуоденоскопии, результатов анкетирования каждого пациента с целью выявления факторов риска поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта мы провели многофакторный регрессионный анализ. Создана прогностическая модель для определения вероятности развития диспептического синдрома у пациентов на программном гемодиализе в зависимости от стажа диализного лечения, уровня сывороточного фосфора, мочевины до сеанса гемодиализа и полипрагмазии методом бинарной логистической регрессии. Площадь под ROC-кривой составила $0,917 \pm 0,022$ с 95% ДИ: 0,875–0,959. Чувствительность и специфичность модели составили 88,4% и 85,5%. Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,464. Развитие диспептического синдрома прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Применение математической модели логит-регрессии в качестве дополнительного метода диагностического поиска обеспечивает прогнозирование риска развития диспептического синдрома у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную терапию программным гемодиализом, а разработанный алгоритм позволяет определить наиболее значимые факторы риска, коррекция которых обеспечит раннее и своевременное проведение профилактических мероприятий в рамках персонализированного подхода к каждому конкретному пациенту.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, диспептический синдром, опросник, регрессионный анализ, модель логит-регрессии.

PREDICTING DYSPEPSIA IN END-STAGE RENAL DISEASE PATIENTS USING A LOGISTIC REGRESSION MODEL

Sosnina V.S., Simonova Zh. G.

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

The aim of the study: to evaluate the possibility of predicting dyspeptic syndrome in patients with end-stage chronic kidney disease receiving renal replacement therapy with programmed hemodialysis. During the clinical prospective study, a group of ESRD patients (n=171) on regular hemodialysis was formed. Based on the findings of the patients' survey, clinical and laboratory examination, esophagogastrosocopy, a multivariate logistic regression analysis was performed. A predictive model has been created to predict the risk of dyspeptic symptoms in patients undergoing dialysis treatment depending on treatment length, serum phosphorus, pre-dialysis urea and polypharmacy. Binary logistic regression was used to identify the risk factors. The area under the ROC curve was 0.917 ± 0.022 with 95% CI: 0.875–0.959. The sensitivity and specificity of the model were 88.4% and 85.5%, respectively. The threshold value of the logistic function P at the cut-off point, which corresponded to the highest value of the Youden index, was 0.464. If the logit function P was higher or equal to this value, an increased risk of dyspepsia was predicted. The use of a mathematical logistic regression model as an additional method for assessing the risk of dyspeptic symptoms in ESRD patients on regular dialysis. The developed technique will enhance early diagnosis facilitating early intervention in every individual patient.

Keywords: chronic renal disease, dyspepsia, questionnaire, regression analysis, logistic regression model.

Введение

Заболеваемость хронической болезнью почек (ХБП) с каждым годом продолжает увеличиваться. В настоящее время в мире насчитывается около 850 млн пациентов с ХБП [1]. По прогнозам международной группы экспертов, с 2016 по 2040 год ХБП поднимется с 16-го на 5-е место среди 250 причин преждевременной смертности [2]. Сохраняется рост числа пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом. Сегодня в мире более 2,5 миллионов пациентов проходят заместительную почечную терапию [3]. Известно, что у пациентов с хроническими заболеваниями почек и терминальной стадией ХБП часто регистрируются желудочно-кишечные расстройства. При этом желудочно-кишечные симптомы, как правило, становятся более выраженными по мере прогрессирования заболевания почек [4]. По имеющимся в информационном пространстве данным, желудочно-кишечные симптомы возникают примерно у 70% пациентов с почечной недостаточностью [5]. Диспептический синдром является одним из наиболее распространенных проявлений поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Следует отметить, что на сегодняшний день в информационном поле очень мало данных, указывающих как на частоту встречаемости, так и на факторы риска развития диспептического синдрома у пациентов с хронической болезнью почек. Результаты исследований, которые пытались определить связь между почечной дисфункцией и желудочно-кишечными осложнениями, противоречивы и ограничены небольшими и разнообразными группами выборки [5]. К тому же до сих пор не существует четких руководящих принципов для многих желудочно-кишечных проблем, которые сопровождают почечную недостаточность [4]. Современная электронная эпоха с безграничными возможностями трансфера информации настоятельно диктует поиски новых методов и технологий. Информация, полученная и обработанная при помощи опроса пациента с ХБП, в дальнейшем позволяет не только определить возможные факторы риска развития диспептического синдрома, но и рассчитать риск его развития. Как известно, простой, доступный, финансово не затратный опросник, основанный на информации, сообщаемой лично пациентом, может служить первым

этапом скрининга [6]. В итоге анкетные данные создают основу для многофакторного регрессионного анализа. Использование математической модели логит-регрессии как метода прогноза способствует формированию платформы для персонализированной медицины [7].

Цель исследования: оценить возможность прогнозирования диспептического синдрома у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом.

Материал и методы

В процессе клинического проспективного исследования, проводившегося на базе отделения гемодиализа КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница», была сформирована группа пациентов (n=171) с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом. Диагноз ХБП верифицирован в соответствии с рекомендациями международного уровня (Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек, рекомендации по ХБП KDIGO 2024) и Российскими клиническими рекомендациями ХБП от 2021 г., 2024 г. Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 74 лет включительно; установленный диагноз ХБП С5Д; подписанное информированное согласие на участие в исследовании после ознакомления с протоколом исследования; целевые показатели eKt/V ($\geq 1,2$) при использовании аппаратных методов определения; регулярное прохождение сеансов гемодиализа 3 раза в неделю по 4 часа. Критерии исключения: нарушение функции печени; хронический вирусный гепатит, ВИЧ в анамнезе; злокачественные новообразования; острое сердечно-сосудистое событие в течение последних 12 месяцев; тяжелая хроническая сердечная недостаточность $\geq$ IIБ ст. или декомпенсация хронической сердечной недостаточности; период беременности и/или лактации; психические расстройства. В ходе исследования проводилось первичное медицинское обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, физикальное обследование, рутинные анализы крови и мочи, оценены результаты эндоскопического исследования методом ЭГДС. Диспептический синдром устанавливали на основании сле-

Опросник для пациентов с хронической болезнью почек

№	Вопрос	Да	Нет	Конкретно
1	Возраст	x	x	
2	Пол	x	x	
3	Курение, в том числе раньше, – да, нет (если да – укажите стаж курения и количество выкуренных сигарет в сутки)			
4	Пытались ли Вы бросить курить? – да, нет (если да – укажите количество попыток)			
5	Употребляете ли Вы алкоголь? – да, нет (если да – укажите, как часто – 1 раз в неделю, или в месяц, или реже, укажите общий стаж употребления алкоголя)			
6	Принимаете ли Вы обезболивающие препараты? – да, нет (если да – укажите, например, кеторол, ибупрофен, нимесулид, диклофенак, др.)			
7	Принимаете ли Вы ацетилсалициловую кислоту?			x
8	Принимаете ли Вы антикоагулянтные препараты? – да, нет (если да – укажите конкретно, например, варфарин, ривароксабан, ксарелто, эликвис, прадакса, др.)?			
9	Принимаете ли Вы антисекреторные, гастропротективные препараты? – да, нет (если да – укажите, например, омепразол, пантопризол, лансопризол, рабепразол, ребаминид, др.)?			
10	Принимаете ли Вы гиполипидемические препараты? – да, нет (если да – укажите, например, симвастатин, аторвастатин, розувастатин)			
11	Принимаете ли Вы гипотензивные препараты? – да, нет (если да – укажите конкретно)			
12	Принимаете ли Вы препарат дапаглифлозин? – да, нет			x
13	Принимаете ли Вы препараты железа? – да, нет			x
14	Получаете ли Вы эритропоэстимулирующие препараты? – да, нет			x
15	Принимаете ли Вы фосфатбиндеры? – да, нет			x
16	Принимаете ли Вы антипаратиреонидные препараты? – да, нет (если да – укажите, например, цинакальцет, парикальцитол, др.)			
17	Соблюдаете ли Вы 3-4 разовый режим питания?			x
18	Есть ли у Вас ограничения в потреблении жидкости?			x
19	Имеются ли у Вас сухие перекусы?			x
20	Соблюдаете ли Вы диету, рекомендованную лечащим врачом?			x
21	Имеются ли у Вас заболевания желудочно-кишечного тракта? – да, нет (если да – укажите конкретно)			
22	Имеется ли у Вас наследственность по язвенной болезни, хроническому гастриту, раку желудка? – да, нет (если да – укажите – кто из родственников, диагноз)			
23	Психосоциальные факторы (стрессовые ситуации, эмоциональные напряжения, тревожные или депрессивные состояния, связанные с работой, с семейными обстоятельствами, др.) – да, нет (если да – укажите)			

X – ячейка, не требующая заполнения

Рис. 1. Опросник для пациентов с хронической болезнью почек

дующих симптомов: тошнота, отрыжка, изжога, боль, тяжесть, дискомфорт в области эпигастрия, чувство жжения в области эпигастрия. С помощью разработанного нами опросника, который включил 23 вопроса (рисунок 1), было выполнено анкетирование каждого пациента с целью выявления факторов риска поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Уточнялись следующие аспекты: возраст, пол, курение, употребление алкоголя, применение НПВП, антитромбоцитарная, антикоагулянтная терапия, гипотензивная терапия, лечение эритропоэстимулирующими препаратами, фосфатбиндерами, антипаратиреонидными средствами, режим питания, употребление сухих перекусов, ограничение питьевого режима, заболевания желудочно-кишечного тракта, психосоциальные факторы, отягощенная наследственность. Ответы на вопросы предполагали два варианта: да или нет, оценка производилась в баллах (0 – нет, 1 – да). Часть вопросов содержала дополнительный конкретизирующий вариант ответа.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программного обеспечения EXCEL 13,

Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США) и StatTech v. 4.6.1 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Применяли методы описательной и аналитической статистики, включая как параметрические, так и непараметрические. Показатели с нормальным распределением описывались средними арифметическими (M) и стандартными отклонениями (SD), а также границами 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). При распределении, отличном от нормального, использовались медианы (Me) и квартили (Q₁–Q₃). Для изучения диспетического синдрома в зависимости от различных факторов был использован метод логистической регрессии. Прогностическая модель, отражающая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась методом линейной регрессии. Для оценки доли дисперсии, которую можно объяснить с помощью логистической регрессии, использовался коэффициент детерминации R² Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена [8].

Результаты исследования

В исследование был включен 171 пациент с терминальной стадией хронической болезни почек, получающий заместительную почечную терапию программным гемодиализом, их них 99 (57,8%) – мужчины и 72 (42,2%) – женщины. Медиана возраста составила 63 (51,0–70,0) года. Структура заболеваний, вызвавших хроническую болезнь почек, распределилась следующим образом: хронический гломерулонефрит – у 39,1%, сахарный диабет – у 14,7%, хронический пиелонефрит – у 13,5%, поликистоз почек – у 12,9%, гипертонический нефроангиосклероз – у 5,8%, множественная миелома – у 2,9%, хронический тубулоинтерстициальный нефрит – у 5,3%, системный амилоидоз – у 2,3%, тромботическая микроангиопатия – у 1,8%, врожденная аномалия развития МВП – у 1,8% пациентов. Диспетический синдром был выявлен у 95 (55,4%) пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ХБП 5Д на программном гемодиализе

Показатель	Группа (n=171)
Мужчины, абс., %	99 (57,8)
Женщины, абс., %	72 (42,2)
Возраст, лет, Me (Q ₁ – Q ₃)	63 (51,0–70,0)
Хронический гломерулонефрит, абс., %	67 (39,1)
Хронический пиелонефрит, абс., %	23 (13,5)
Поликистоз почек, абс., %	22 (12,9)
Гипертонический нефроангиосклероз, абс., %	10 (5,8)

Показатель	Группа (n=171)
Множественная миелома, абс., %	5 (2,9)
Хронический тубуло-интерстициальный нефрит, абс., %	9 (5,3)
Сахарный диабет, абс., %	25 (14,7)
Тромботическая микроангиопатия, абс., %	3 (1,8)
Системный амилоидоз, абс., %	4 (2,3)
Врожденная аномалия развития МВП, абс., %	3 (1,8)
Длительность заболевания, вызвавшего ХБП, лет	16 (6,0-20,0)
Длительность гемодиализа, мес	36 (18,0-60,0)
Диспептический синдром, абс., %	95 (55,5)

Согласно результатам эндоскопического исследования методом ЭГДС структуру верифицированных заболеваний верхнего отдела ЖКТ у пациентов с ХБП 5Д на программном гемодиализе представили следующие заболевания: хронический гастрит – у 63,1%, хронический дуоденит – у 46,1%, язвенная болезнь желудка – у 1,75%, язвенная болезнь ДПК – у 8,7%, ГЭРБ – у 2,9% пациентов (табл. 2).

Таблица 2

Заболевания верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у пациентов с ХБП 5Д на программном гемодиализе

Заболевания верхнего отдела ЖКТ	Группа (n=171)
Хронический гастрит, абс., %	108 (63,1)
Хронический дуоденит, абс., %	79 (46,1)
Язвенная болезнь желудка, абс., %	3 (1,75)
Язвенная болезнь ДПК, абс., %	15 (8,7)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, абс., %	13 (2,9)

На исходном уровне исследования мы выделили 27 факторных признаков: возраст, пол, рост, вес, курение, употребление алкоголя, коморбидность, заболевания желудочно-кишечного тракта,отягощенная наследственность, психосоциальные факторы, длительный стаж диализного лечения, применение НПВС, антиромбоцитарной терапии, использование дигидропиридиновых БКК I–II поколения, альфа2-адреномиметиков, нитра-

тов, лечение ЭСС, фосфатбиндерами, антипаратиреодными средствами, наличие полипрагмазии, белково-энергетической недостаточности, несоблюдение режима питания, употребление сухих перекусов, ограничение питьевого режима, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гиперазотемия, значение которых могло оказывать влияние на риск развития диспептического синдрома. Для анализа и определения значимости влияния каждого конкретного фактора были построены однофакторные модели логистической регрессии. На основании многофакторного анализа нами были выделены те факторы, которые оказывают значимое ($p < 0,05$) влияние на развитие диспептического синдрома: стаж диализного лечения, уровень сывороточного фосфора, уровень мочевины до сеанса гемодиализа и наличие полипрагмазии. В дальнейшем была создана прогностическая модель для определения вероятности развития диспептического синдрома у пациентов на программном гемодиализе в зависимости от стажа диализного лечения, уровня сывороточного фосфора, мочевины до сеанса гемодиализа и полипрагмазии методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$z = -9,551 + 0,017 \times \text{Стаж диализного лечения} + 3,067 \times \text{Фосфор} + 0,170 \times \text{Мочевина до гемодиализа} + 1,041 \times \text{Полипрагмазия}$

где P – вероятность развития диспептического синдрома, x Стаж диализного лечения, мес. – стаж диализного лечения, мес., x Фосфор, ммоль/л – уровень сывороточного фосфора, ммоль/л, x Мочевина до гемодиализа, ммоль/л – мочевина до гемодиализа, ммоль/л, x Полипрагмазия – наличие полипрагмазии (0 – нет, 1 – да)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 61,6% наблюдаемой дисперсии наличия диспептического синдрома.

При увеличении стажа диализного лечения на 1 месяц шансы развития диспептического синдрома увеличивались в 1,017 раза. При увеличении фосфора на 1 ммоль/л шансы развития диспептического синдрома увеличивались в 21,480 раза. При увеличении мочевины до гемодиализа на 1 ммоль/л шансы развития диспептического синдрома увеличивались в 1,185 раза. При наличии полипрагмазии шансы развития диспептического синдрома увеличивались в 2,831 раза (таблица 3, рисунок 2).

Таблица 3

Характеристики связи предикторов прогностической модели с вероятностью выявления наличия диспептического синдрома у пациентов с ХБП 5Д

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Стаж диализного лечения	1,020; 1,009–1,030	<0,001*	1,017; 1,003–1,031	0,021*
Фосфор	51,821; 14,541–184,565	<0,001*	21,480; 5,883–78,492	<0,001*
Мочевина до гемодиализа	1,282; 1,182–1,392	<0,001*	1,185; 1,077–1,305	<0,001*
Полипрагмазия: да	2,167; 1,161–4,043	0,015*	2,831; 1,163–6,890	0,022*

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$).

При оценке зависимости вероятности развития диспептического синдрома от значения логистической

функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 3).

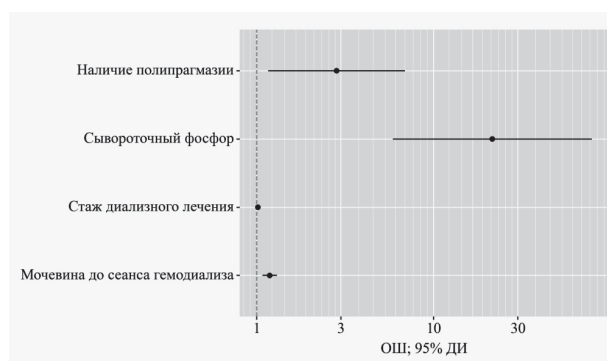


Рис. 2. Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов наличия диспептического синдрома у пациентов с ХБП 5Д

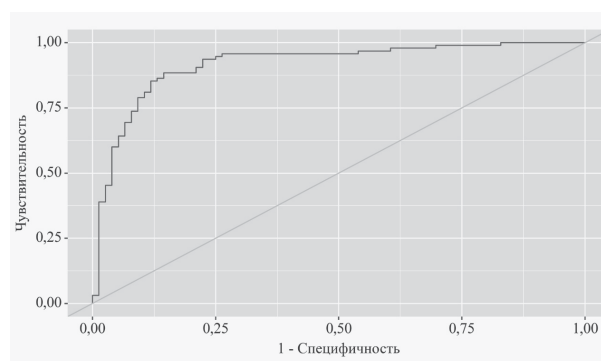


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития диспептического синдрома от значения логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила $0,917 \pm 0,022$ с 95% ДИ: 0,875–0,959. Полученная модель оказалась статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,464 (табл. 4). Развитие диспептического синдрома прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 88,4% и 85,5% соответственно (рис. 4).

Таблица 4

Пороговые значения логистической функции P

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,850	60,0	96,1	93,8	70,6
0,847	60,0	94,7	91,9	70,3
0,818	64,2	94,7	92,4	72,6
0,817	64,2	93,4	90,7	72,3
0,766	69,5	93,4	91,3	75,4
0,749	69,5	92,1	89,8	75,1
0,698	73,7	92,1	90,3	77,8
0,683	73,7	90,8	88,9	77,5
0,627	78,9	90,8	89,6	81,2
0,614	78,9	89,5	88,2	81,0
0,578	81,1	89,5	88,5	82,5
0,574	81,1	88,2	87,3	82,3
0,536	85,3	88,2	87,8	85,7
0,523	85,3	86,8	86,6	85,5
0,517	86,3	86,8	86,8	86,4
0,497	86,3	85,5	85,6	86,2
0,464	88,4	85,5	85,9	88,1
0,432	88,4	78,9	80,8	87,2
0,408	90,5	78,9	81,1	89,3
0,401	90,5	77,6	80,2	89,1
0,388	93,7	77,6	80,7	92,5
0,374	93,7	75,0	78,9	92,2
0,365	94,7	75,0	79,1	93,4
0,353	94,7	73,7	78,3	93,3
0,324	95,8	73,7	78,4	94,6

Обсуждение

Желудочно-кишечные симптомы и расстройства являются достаточно распространенными у пациентов с ХБП [9]. При этом у пациентов с терминальной

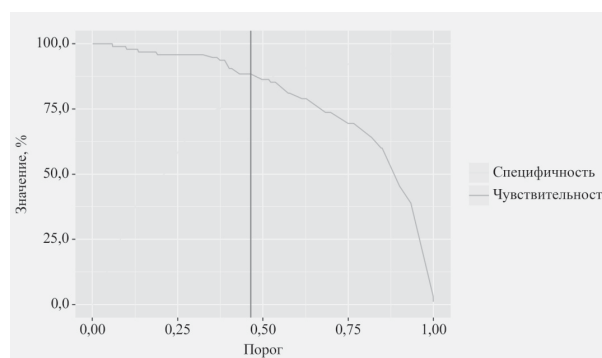


Рис. 4. Анализ чувствительности и специфичности прогностической модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

стадией почечной недостаточности (ТПН), при которой выявляются патологические изменения практически во всех системах организма, среди многочисленных проявлений уремического синдрома поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимают особое место [10]. Известно, что органы пищеварения начинают участвовать в компенсации нарушений азотистого и электролитного обменов при хронической уремии еще до развития гиперазотемии [11]. При прогрессировании ХБП повышается риск поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, характеризующегося наличием эрозивных и неэрозивных поражений, а клиническая картина характеризуется стертым абдоминальным болевым синдромом и выраженным диспептическим синдромом [12]. Следует отметить, что диспептический симптомокомплекс имеет сложное происхождение и может быть обусловлен как уремической интоксикацией, гомеостатическими сдвигами, так и гастропатией как таковой [13]. Несмотря на то, что у пациентов с ХБП диспепсические расстройства весьма распространены и оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов, по-прежнему нет точных данных о частоте их встречаемости и патофизиологических механизмах развития. Все это настоятельно диктует и актуализирует изучение клинических особенностей, уточнение патогенетических аспектов поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта и, соответственно, диспептического синдрома у рассматриваемого контингента пациентов. Создание математической модели логит-регрессии позволило определить те наиболее значимые факторы риска, коррекция которых обеспечит своевременность профилактических мероприятий у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек,

получающих заместительную терапию программным гемодиализом.

Выводы

1. Применение математической модели логит-регрессии в качестве дополнительного метода диагностического поиска обеспечивает прогнозирование риска развития диспептического синдрома у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную терапию программным гемодиализом.

Литература/References

1. Li P.K., Garcia-Garcia G., Lui S.F. et al. Kidney health for everyone everywhere – from prevention to detection and equitable access to care. *Kidney International*. 2020; 97: 226–32.
2. Foreman K.J., Marquez N., Dolgert A. et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018; 392: 2052–90.
3. Котенко О.Н., Аболян Л.В., Кутейников В.Ю. и др. Медико-социальные характеристики и качество жизни пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа // Нефрология и диализ. 2021. Т. 23. № 4. С. 508–523. [Kotenko O.N., Abolyan L.V., Kuteinikov V.Yu., et al. Medical and social characteristics and quality of life of patients with chronic kidney disease (CKD) receiving renal replacement therapy by program hemodialysis. *Nefrologiya i dializ*. 2021; 23 (4): 508–523. (In Russ.)]
4. Costa-Moreira P., Vilas-Boas F., Ana Teixeira Fraga, Guilherme Macedo. Particular aspects of gastroenterological disorders in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a clinically focused review. *Scand J Gastroenterol*. 2020; 55 (2): 129–138. DOI: 10.1080/00365521.2020.1722217.
5. Shirazian S., Radhakrishnan J. Gastrointestinal disorders and renal failure: exploring the connection. *Nature Reviews Nephrology*. 2010; 6 (8): 480–492.
6. Зыкина Е.Ю., Симонова Ж.Г. Апробация опросника для выявления лиц с риском развития неалкогольной жировой болезни печени // Вятский медицинский вестник. 2022. № 1 (73). С. 47–50. [Zykina E.Yu., Simonova Zh.G. Testing of a questionnaire for identifying persons at risk of developing non-alcoholic fatty liver disease. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2022; 1–73: 47–50. (In Russ.)]
7. Шульгина Е.М., Караулова Л.В., Симонова Ж.Г. Применение модели логит-регрессии как метода прогнозирования *Helicobacter pylori* – ассоциированной гастроудоденальной патологии // Вятский медицинский вестник. 2021. № 3–71. С. 89–96. [Shul'gina E.M., Karaulova L.V., Simonova Zh.G. Application of the logit regression model as a method for predicting *Helicobacter pylori* – associated gastroduodenal pathology. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2021; 3 (71): 89–96 (In Russ.)]

2. Разработанный алгоритм диагностического поиска при помощи разработанного опросника позволяет определить наиболее значимые факторы риска, коррекция которых обеспечит раннее и своевременное проведение профилактических мероприятий в рамках персонализированного подхода к каждому конкретному пациенту.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

8. Беляев А.М., Михнин А.Е., Рогачев М.В. ROC-анализ и логистическая регрессия в MedCalc: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2023. [Belyaev A.M., Mikhnin A.E., Rogachev M.V. ROC analysis and logistic regression in MedCalc: Manual. St. Petersburg: N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 2023. (In Russ.)]
9. Karahan D., Şahin İ. Comparison of gastrointestinal symptoms and findings in renal replacement therapy modalities. *BMC Nephrol*. 2022; 23 (1): 261.
10. Матюшечкин Е.В., Шишкин А.Н., Серебряная Н.Б. и др. Цитокиновый статус и клиничко-морфологические особенности гастродуоденальной зоны у пациентов, получающих заместительную почечную терапию // Нефрология. 2007. Т. 11. № 4. С. 64–68. [Matyushechkin E.V., Shishkin A.N., Serebryanaya N.B. and others. Cytokine status and clinical and morphological features of the gastroduodenal area in patients receiving renal replacement therapy. *Nefrologiya*. 2007; 11 (4): 64–68. (In Russ.)]
11. Фирсова Л.А., Гурова М.М., Завьялова А.Н. Хроническая болезнь почек и коморбидные заболевания желудочно-кишечного тракта // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. № 1 (197). С. 110–119. [Firsova L.A., Gurova M.M., Zav'yalova A.N. Chronic kidney disease and comorbid diseases of the gastrointestinal tract. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 1–197: 110–119. (In Russ.)]
12. Абдурахманова Н.М. Поражение верхних отделов пищеварительного тракта у больных с 3–4 стадией хронической болезни почек // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 10 (134). С. 25–28. [Abduraakhmanova N.M. Lesions of the upper digestive tract in patients with stage 3–4 chronic kidney disease. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2016; 10–134: 25–28. (In Russ.)]
13. Совалкин В.И., Сазонова Е.И. Эрозивные поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных с хронической почечной недостаточностью // Омский научный вестник. 2005. № 1 (30). С. 192–195. [Sovalkin V.I., Sazonova E.I. Erosive lesions of the upper gastrointestinal tract in patients with chronic renal failure. *Omskii nauchnyi vestnik*. 2005; 1–30: 192–195. (In Russ.)]

УДК 616.5-002.2:616.211-002.193-053.2:615.8:546.214

DOI 10.24412/2220-7880-2025-2-14-22

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЗОНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ ПЕРСИСТИРУЮЩИМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ И У ДЕТЕЙ С САМОСТОЯТЕЛЬНЫМ ПЕРСИСТИРУЮЩИМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Суетина И.Г.

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

Цель исследования: сравнить эффективность озонотерапии в комплексном лечении детей с атопическим дерматитом (АтД) с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом (ПАР) и у детей с самостоятельным ПАР. В рандомизированном контролируемом исследовании приняли участие 100 детей с АтД и сопутствующим ПАР и 100 детей с самостоятельным ПАР в возрасте 5–10 лет. Пациенты были разделены

на 4 группы: 1-я группа – АтД+ПАР + стандартная терапия; 2-я группа – АтД+ПАР + стандартная терапия + озонотерапия; 3-я группа – самостоятельный ПАР + стандартная терапия; 4-я группа – самостоятельный ПАР + стандартная терапия + озонотерапия. Стандартная терапия включала антигистаминные препараты, топические и интраназальные глюкокортикостероиды. Озонотерапия включала местное применение озонированного оливкового масла, ректальные инсуффляции озono-кислородной смеси и введение в носовые ходы озонированной масляной эмульсии. Эффективность лечения оценивали по динамике клинических показателей (шкалы SCORAD и ВАШ), срокам наступления и продолжительности ремиссии, а также по показателям иммунного статуса (популяции и субпопуляции лимфоцитов, уровни иммуноглобулинов, показатели фагоцитоза, экспрессия TLR2 и TLR6). В группах с озонотерапией отмечено статистически значимое ускорение наступления ремиссии (на 4,5 суток в группе АтД+ПАР и на 3,7 суток в группе самостоятельного ПАР) и увеличение ее продолжительности (в 2 раза в группе АтД+ПАР и в 2,4 раза в группе самостоятельного ПАР) по сравнению с группами стандартной терапии ($p<0,001$). Озонотерапия способствовала более быстрому снижению баллов SCORAD и ВАШ в обеих группах. Также отмечена положительная динамика иммунологических показателей, включающая снижение уровня IgE, тенденцию к нормализации содержания лимфоцитарных субпопуляций и повышение экспрессии TLR2 и TLR6. Более выраженный эффект озонотерапии наблюдался у детей с АтД и сопутствующим ПАР, что, вероятно, связано с более тяжелым течением заболевания.

Ключевые слова: атопический дерматит, аллергический ринит, дети, озонотерапия, эффективность, иммунитет.

EFFECTIVENESS OF OZONE THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS AND CONCOMITANT PERSISTENT ALLERGIC RHINITIS AND IN CHILDREN WITH PERSISTENT ALLERGIC RHINITIS

Suetina I. G.

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

The objective is to compare the effectiveness of ozone therapy in the complex treatment of children with atopic dermatitis (AD) and concomitant persistent allergic rhinitis (PAR) and in children with PAR. A randomized controlled trial included 100 children with AD and concomitant PAR and 100 children with PAR aged 5–10 years. The patients were divided into 4 groups: group 1 – AD+PAR + conventional therapy; group 2 – AD+PAR + conventional therapy + ozone therapy; group 3 – PAR + conventional therapy; group 4 – PAR + conventional therapy + ozone therapy. Conventional therapy included antihistamines, topical and intranasal glucocorticosteroids. Ozone therapy included topical application of ozonized olive oil, rectal insufflations of ozone-oxygen mixture, and intranasal administration of ozonated water-in-oil emulsion. Treatment efficacy was assessed considering changes in clinical indicators (SCORAD and VAS scales), the beginning of remission, remission duration, and immune status parameters (lymphocyte populations and subpopulations, immunoglobulin level, phagocyte activity, and TLR2 and TLR6 expression). Ozone therapy groups showed a faster onset of remission (by 4.5 days in the AD+PAR group and by 3.7 days in PAR group) and long-term remission (2-fold increase in the AD+PAR group and 2.4-fold increase in the PAR group) compared to conventional therapy groups ($p<0.001$). Ozone therapy contributed to a faster decrease in SCORAD and VAS scores in both groups. Positive changes were observed in the immunological parameters, namely: a decrease in IgE levels, a tendency towards normal content of lymphocyte subpopulations, and a higher expression of TLR2 and TLR6. The most pronounced therapeutic effect of ozone therapy was observed in children with AD and concomitant PAR, that is likely due to a more severe disease course.

Keywords: atopic dermatitis, allergic rhinitis, children, ozone therapy, efficacy, immunity.

Введение

Атопический дерматит (АтД) и аллергический ринит (АР) являются широко распространенными хроническими заболеваниями детского возраста, представляющими значительную медико-социальную проблему. Согласно данным исследования ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood), распространенность АтД у детей составляет от 10 до 20% в развитых странах, а АР – до 40%. В последние десятилетия наблюдается тенденция к росту заболеваемости этими заболеваниями, что связывают с изменением образа жизни, воздействием факторов окружающей среды, урбанизацией и др. [1–4]. АтД и АР значительно снижают качество жизни детей и их семей, приводя к нарушениям сна, ограничению социальной активности, психоэмоциональным проблемам, а также к экономическим затратам на лечение [5].

Несмотря на существующие методы лечения АтД и АР, достижение стойкой ремиссии и полного контроля над симптомами зачастую затруднено в связи с ограниченностью эффективности традиционной терапии. Стандартная терапия, включающая топические глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты, ингибиторы кальциневрина, а также элиминационные мероприятия, не всегда обеспечивает адекватный контроль заболевания и может сопровождаться побочными эффектами, особенно при длительном применении [6–7].

Озонотерапия – метод, основанный на применении медицинского озона, который в последние годы активно изучается в качестве потенциального средства для лечения различных заболеваний, в том числе аллергических. Озон обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, антиоксидантным, бактерицидным и цитопротективным действием [8–14]. В ряде исследований

показана эффективность озонотерапии в лечении АТД и АР у детей [15–19]. Озон способен влиять на различные звенья патогенеза этих заболеваний, включая снижение продукции провоспалительных цитокинов, нормализацию Th1/Th2-баланса, снижение уровня IgE, улучшение барьерной функции кожи [20].

Целью настоящего исследования является сравнительная оценка эффективности озонотерапии в комплексном лечении детей с АТД и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом (ПАР) и у детей с самостоятельным ПАР.

Материал и методы

В исследовании использовался параллельный, рандомизированный, контролируемый дизайн. Рандомизация пациентов в группы проводилась с помощью генератора случайных чисел. В исследовании приняли участие 100 детей с АТД и сопутствующим ПАР и 100 детей с самостоятельным ПАР в возрасте 5–10 лет. Пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа – АТД+ПАР + стандартная терапия; 2-я группа – АТД+ПАР + стандартная терапия + озонотерапия; 3-я группа – самостоятельный ПАР + стандартная терапия; 4-я группа – самостоятельный ПАР + стандартная терапия + озонотерапия. Критерии включения: возраст 5–10 лет, диагноз АТД и ПАР средней степени тяжести, самостоятельный ПАР средней степени тяжести, отсутствие противопоказаний к проведению исследования.

Методы лечения. Стандартная терапия АТД включала применение топических глюкокортикостероидов (мометазона фураат 0,1%-ный крем – наносить на пораженные участки кожи 1 раз в день в течение 2 недель, затем 2–3 раза в неделю в течение 4 недель), а также регулярное использование эмоментов (Эмолиум П – наносить на кожу 2–3 раза в день). Стандартная терапия ПАР включала применение антигистаминных препаратов (цетиризин в течение 14 дней) и интраназальных глюкокортикостероидов (мометазона фураат, назальный спрей, 1 впрыскивание в каждый носовой ход 1 раз в день в течение 4 недель). При необходимости для купирования заложенности носа кратковременно (не более 5 дней) применяли сосудосуживающие капли (оксиметазолин 0,05%, по 1–2 капли в каждый носовой ход 2–3 раза в день). Схема лечения АТД и АР была основана на клинических рекомендациях.

Озонотерапия в группе детей с АТД и сопутствующим ПАР включала три метода: местное применение озонированного оливкового масла (10 мкг/мл озона, 2 раза в день в течение 10 дней), ректальные инфузии озоникислородной смеси, через день, 10 процедур, введение в носовые ходы озонированной масляной эмульсии (20 мг/мл, ежедневно, 10 сеансов по 50 секунд для каждой половины носа). В группе детей с самостоятельным ПАР применяли только интраназальное введение озонированной масляной эмульсии (20 мг/мл озона, ежедневно, 10 сеансов по 50 секунд для каждой половины носа). Повторный курс озонотерапии проводили через 3 месяца после первого курса. Озонирование оливкового масла

и приготовление озон-кислородной смеси осуществляли с помощью озонатора. Ректальные инфузии проводили с помощью одноразовых ректальных катетеров. В носовые ходы озонированную масляную эмульсию вводили с помощью аппарата «Тонзиллор-ММ» (разработчик НПП «Метромед», г. Омск).

Методы оценки эффективности. Для оценки клинической эффективности использовали шкалы SCORAD (для АТД) и ВАШ (для ПАР), которые заполняли до начала лечения, на 7-е и 14-е сутки лечения, а также через 1, 3, 6 и 12 месяцев после окончания терапии. Также регистрировали сроки наступления клинической ремиссии (полного исчезновения симптомов заболевания) и ее продолжительность. Критерием окончания ремиссии считали появление первых клинических признаков обострения: у детей с АТД – появление новых высыпаний на коже, усиление зуда, увеличение балла SCORAD более чем на 15 единиц от минимального значения, достигнутого в период ремиссии; у детей с ПАР – появление заложенности носа, ринореи, чихания, зуда в носу.

Для оценки состояния иммунной системы определяли содержание основных популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+), уровни иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, IgE), уровень ЦИК, показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН, ФИ, НСТ-тест), а также экспрессию TLR2 и TLR6 на лейкоцитах. Исследования проводились до начала терапии, а затем через 1 месяц после ее окончания.

Для сравнения количественных показателей между группами использовали t-тест Стьюдента для независимых выборок. Для сравнения качественных показателей применяли критерий χ^2 . Для оценки динамики показателей внутри групп использовали t-тест Стьюдента для парных выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного пакета Statistica 13.5.0.17.

Результаты исследования

Сравнительный анализ исходных характеристик групп. Группа 2 АТД+ПАР ($n=57$) и группа 4 самостоятельного ПАР ($n=53$) были сопоставимы по возрасту ($7,2 \pm 1,3$ года в группе АТД+ПАР и $6,9 \pm 1,2$ года в группе самостоятельного ПАР, $p=0,38$) и полу (31 мальчик (54,4%) и 26 девочек (45,6%) в группе АТД+ПАР, 30 мальчиков (56,6%) и 23 девочки (43,4%) в группе самостоятельного ПАР, $p=0,78$). Средний балл SCORAD в группе АТД+ПАР составил $38,5 \pm 6,1$. Не выявлено статистически значимых различий в тяжести и длительности ПАР (23 ± 9 мес. в группе АТД+ПАР и 25 ± 11 мес. в группе самостоятельного ПАР, $p=0,42$), а также в частоте сопутствующих заболеваний.

Сравнительный анализ исходного иммунологического статуса групп. Исходный иммунологический статус детей в группах АТД+ПАР и самостоятельного ПАР в целом был сопоставим, что подтверждает корректность последующего сравнения эффективности озонотерапии (табл. 1).

Таблица 1

Исходные значения иммунологических показателей в группах детей с АТД и сопутствующим ПАР и с самостоятельным ПАР

Показатель	АТД + ПАР ($n=57$)	Самостоятельный ПАР ($n=53$)	p-значение
CD3+ (%)	$73,60 \pm 2,20$	$72,47 \pm 1,38$	$>0,05$
CD3+ ($10^9/\text{л}$)	$2,16 \pm 0,26$	$1,97 \pm 0,16$	$<0,001$

Показатель	АтД + ПАР (n=57)	Самостоятельный ПАР (n=53)	р-значение
CD4+ (%)	46,20±1,63	41,63±1,87	<0,05
CD4+ (10 ⁹ /л)	0,94±0,06	0,90±0,10	>0,05
CD8+ (%)	31,20±1,16	31,83±1,70	>0,05
CD8+ (10 ⁹ /л)	0,69±0,05	0,60±0,05	<0,01
ИРИ (CD4/CD8)	1,47±0,11	1,50±0,18	>0,05
HLA-DR+ (%)	11,77±0,43	13,40±1,60	>0,05
HLA-DR+ (10 ⁹ /л)	0,40±0,03	0,42±0,02	>0,05
CD16+ (%)	11,43±1,38	12,67±1,18	>0,05
CD16+ (10 ⁹ /л)	0,71±0,11	0,63±0,06	>0,05
CD20+ (%)	11,77±0,65	11,73±0,91	>0,05
CD20+ (10 ⁹ /л)	0,33±0,05	0,34±0,03	>0,05
IgG (г/л)	12,35±0,44	11,15±0,38	<0,001
IgA (г/л)	1,08±0,12	1,03±0,14	>0,05
IgM (г/л)	1,81±0,12	1,72±0,09	>0,05
IgE (МЕ/мл)	528,90±41,36	535,80±40,04	>0,05
ЦИК (ед.опт.пл.)	0,067±0,003	0,067±0,002	>0,05
ФАН (%)	74,70±2,69	76,50±1,90	>0,05
ФИ	8,50±0,24	8,62±0,97	>0,05
НСТ-тест (%)	12,30±1,15	12,57±1,10	>0,05
TLR2 на лимфоцитах (%)	0,16±0,06	0,17±0,09	>0,05
TLR2 на лимфоцитах (пл. ед.)	1,83±0,25	1,50±0,33	>0,05
TLR2 на моноцитах (%)	32,01±3,58	32,64±4,63	>0,05
TLR2 на моноцитах (пл. ед.)	1,33±0,09	1,23±0,07	>0,05
TLR2 на нейтрофилах (%)	0,23±0,09	0,16±0,03	>0,05
TLR2 на нейтрофилах (пл. ед.)	2,34±0,14	2,44±0,26	>0,05
TLR6 на лимфоцитах (%)	0,13±0,04	0,06±0,02	<0,05
TLR6 на лимфоцитах (пл. ед.)	2,55±0,19	2,97±0,25	>0,05
TLR6 на моноцитах (%)	0,16±0,04	0,20±0,06	>0,05
TLR6 на моноцитах (пл. ед.)	2,10±0,51	2,12±0,36	>0,05
TLR6 на нейтрофилах (%)	0,16±0,04	0,12±0,05	>0,05
TLR6 на нейтрофилах (пл. ед.)	2,08±0,30	2,17±0,28	>0,05

Статистически значимые различия выявлены лишь в абсолютном количестве CD3+ лимфоцитов, относительном количестве CD4+ лимфоцитов, CD8+ лимфоцитов (в абсолютных значениях), относительном количестве TLR6 на лимфоцитах и Ig G. Более высокий уровень CD3+ лимфоцитов в группе АтД+ПАР, вероятно, отражает более выраженную активацию клеточного иммунитета в ответ на кожное воспаление при АтД. Также более высокие показатели IgG могут быть связаны с хроническим воспалительным процессом в коже. Снижение относительного содержания CD4+ лимфоцитов и увеличение CD8+ лимфоцитов в обеих группах по сравнению со здоровыми детьми указывает на характерный для аллергических заболеваний дисбаланс в системе Т-клеточного иммунитета. Несмотря на некоторые различия, большинство иммунологических показателей, включая уровни IgE, показатели фагоцитоза и экспрессию TLR2 на моноцитах и нейтрофилах, были сопоставимы в двух группах. Это подтверждает целесообразность сравнения эффективности озонотерапии у детей с АтД+ПАР и самостоятельным ПАР и позволяет сделать выводы о ее дифференцированном действии при этих заболеваниях.

Сравнительный анализ сроков наступления ремиссии. В группе 2 АтД+ПАР, получавшей озонотерапию,

наступление ремиссии отмечалось через 14,2±0,9 суток, в группе 1 со стандартной терапией – через 18,7±0,7 суток ($p<0,001$). В группе 3 и 4 с самостоятельным ПАР сроки наступления ремиссии составили 13,1±0,5 и 16,8±0,4 суток соответственно ($p<0,001$). Разница между группами с озонотерапией и без нее составила 4,5 суток в группе АтД+ПАР и 3,7 суток в группе самостоятельного ПАР.

Сравнительный анализ продолжительности ремиссии. В группе 2 АтД+ПАР продолжительность ремиссии после озонотерапии составила 8,5±0,2 месяца, в контрольной группе 1 составила 4,2±0,3 месяца ($p<0,001$). В группе 4 и 3 с самостоятельным ПАР продолжительность ремиссии составила 9,3±0,2 и 3,9±0,3 месяца соответственно ($p<0,001$). Разница между группами с озонотерапией и без нее составила 4,3 и 5,4 месяца соответственно.

Сроки наступления клинической ремиссии у детей с АтД+ПАР и самостоятельным ПАР, получавших озонотерапию, были сопоставимы (14,2±0,9 и 13,1±0,5 суток соответственно). Разница в 1,1 суток ($p=0,28$) не является статистически значимой. Это указывает на то, что озонотерапия одинаково эффективно ускоряет регресс симптомов ПАР как при наличии АтД, так и при его отсутствии. Данный результат может быть связан с тем,

что в обеих группах использовалась одинаковая методика местной озонотерапии (интраназальное введение озонированной масляной эмульсии), которая действует непосредственно на слизистую оболочку носа. Также можно предположить, что при среднетяжелом течении ПАР, характерном для наших пациентов, скорость регенерации слизистой оболочки носа под действием озона не зависит от наличия АтД.

Сравнительный анализ динамики клинических показателей. У пациентов с АтД+ПАР баллы SCORAD и ВАШ снижались быстрее в группе 2 с озонотерапией по сравнению с группой 1 со стандартной терапией. Аналогичная динамика наблюдалась и у пациентов с самостоятельным ПАР по показателям ВАШ. У детей с АтД+ПАР снижение SCORAD происходило быстрее, чем снижение ВАШ у детей с самостоятельным ПАР в первые 7 дней терапии ($p<0,05$). К 14-му дню разница в баллах SCORAD между группами с озонотерапией и без нее была более выраженной, чем разница в баллах ВАШ. Это указывает на более быстрый эффект озонотерапии на кожные проявления АтД, чем на симптомы ПАР. В то же время озонотерапия оказывала сравнимый эффект на динамику симптомов ПАР в обеих группах.

Сравнительный анализ динамики иммунологических показателей. Сравнительный анализ содержания лимфоцитов в период ремиссии показал, что в обеих группах наблюдается однонаправленная динамика изменений большинства показателей. Так, в обеих группах отмечаются снижение процентного и абсолютного содержания CD3+ лимфоцитов, тенденция к нормализации содержания CD4+ и CD8+ лимфоцитов, а также восстановление ИРИ. Статистически значимые различия между группами выявлены только по абсолютному числу CD3+ лимфоцитов ($p<0,001$). Более выраженное снижение CD3+ лимфоцитов в группе АтД+ПАР указывает на более эффективное подавление системного воспалительного процесса при комплексном лечении, включающем озонотерапию. Также отмечается тенденция к более выраженному снижению CD20+ В-лимфоцитов в группе АтД+ПАР, что может быть связано с более активной модуляцией гуморального иммунитета при наличии АтД. Однако эти различия не являются статистически значимыми. В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что озонотерапия оказывает сходное влияние на клеточный иммунитет у детей с АтД и сопутствующим ПАР и у детей с самостоятельным ПАР, способствуя его нормализации в период ремиссии (табл. 2).

Таблица 2

Содержание субпопуляций лимфоцитов в период ремиссии в группах АтД+ПАР и самостоятельный ПАР после лечения озонотерапией

Показатель	АтД+ПАР (n=57)	Самостоятельный ПАР (n=53)	p-значение
CD3+ (%)	65,60±1,84	65,10±1,02	>0,05
CD3+ ($10^9/л$)	1,84±0,17	1,45±0,12	<0,001
CD4+ (%)	47,47±1,68	48,27±1,05	>0,05
CD4+ ($10^9/л$)	0,69±0,03	0,62±0,06	>0,05
CD8+ (%)	25,47±0,72	25,13±0,68	>0,05
CD8+ ($10^9/л$)	0,35±0,02	0,32±0,03	>0,05
ИРИ (CD4/CD8)	1,87±0,15	1,95±0,19	>0,05
HLA-DR+ (%)	18,17±0,98	18,50±1,25	>0,05
HLA-DR+ ($10^9/л$)	0,39±0,03	0,34±0,05	>0,05
CD16+ (%)	16,83±1,12	16,90±1,18	>0,05
CD16+ ($10^9/л$)	0,35±0,04	0,37±0,04	>0,05
CD20+ (%)	9,73±0,45	9,73±0,64	>0,05
CD20+ ($10^9/л$)	0,26±0,05	0,22±0,03	>0,05

В период ремиссии уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови в обеих группах имели сходную динамику. Наиболее важным результатом является снижение уровня IgE, играющего ключевую роль в патогенезе аллергических реакций. В обеих группах отмечалось статистически значимое снижение уровня IgE по сравнению с исходным уровнем, однако различия между группами АтД+ПАР и самостоятельный ПАР не были статисти-

чески значимыми. Уровни IgG и IgM также снижались в обеих группах, что может свидетельствовать о снижении активности воспалительного процесса. Уровень IgA в сыворотке крови не претерпевал значимых изменений в ходе терапии. В таблице 3 представлено сравнение уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови в период ремиссии в группах АтД+ПАР и самостоятельный ПАР после лечения озонотерапией.

Таблица 3

Иммуноглобулины в сыворотке крови в период ремиссии в группах АтД + ПАР и самостоятельный ПАР после лечения озонотерапией

Показатель	АтД + ПАР (n=57)	Самостоятельный ПАР (n=53)	p-значение
IgG (г/л)	9,33±0,42	9,07±0,15	>0,05
IgA (г/л)	0,98±0,05	1,12±0,24	>0,05
IgM (г/л)	1,20±0,10	1,26±0,08	>0,05
IgE (МЕ/мл)	288,17±31,52	281,50±32,16	>0,05

В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что озонотерапия оказывает сходное влияние на гуморальный иммунитет у детей с АтД+ПАР и самостоятельный ПАР, способствуя снижению уровня IgE и нормализации уровней других иммуноглобулинов. Это подтверждает ее эффективность в коррекции гуморального звена иммунитета при аллергических заболеваниях.

Сравнение динамики циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови в период ремиссии в двух группах не выявило статистически значимых различий. В обеих группах уровень ЦИК не претерпевал существенных изменений в ходе терапии. Это позволяет предположить, что показатель ЦИК не является информативным для оценки эффективности озонотерапии при аллергических заболеваниях. В таблице 5 представлено сравнение уровней ЦИК в сыворотке крови в период ремиссии в группах АтД+ПАР и самостоятельный ПАР после лечения озонотерапией.

В период ремиссии показатели фагоцитоза в обеих группах имели сходную динамику и не отличались статистически значимо. В группе АтД+ПАР отмечалась тенденция к некоторому снижению фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) и повышению фагоцитарного индекса (ФИ) и НСТ-теста, что может свидетельствовать о нормализации фагоцитарной активности нейтрофилов. В группе с самостоятельным ПАР также наблюдалась тенденция к нормализации показателей фагоцитоза. Сравнение динамики фагоцитарных показателей в этих группах подтверждает, что озонотерапия оказывает сходное влияние на функциональную активность нейтрофилов у детей с АтД+ПАР и самостоятельным ПАР. Это может быть связано с тем, что озон действует непосредственно на нейтрофилы, стимулируя их активность, независимо от наличия или отсутствия АтД. В таблице 4 представлено сравнение показателей фагоцитоза в период ремиссии в группах АтД+ПАР и самостоятельный ПАР после лечения озонотерапией.

Таблица 4

Показатели фагоцитоза в период ремиссии в группах АтД+ПАР и самостоятельный ПАР после лечения озонотерапией

Показатель	АтД + ПАР (n=57)	Самостоятельный ПАР (n=53)	р-значение
ФАН (%)	69,13±2,78	71,08±1,98	>0,05
ФИ	10,61±0,19	10,01±0,32	>0,05
НСТ-тест (%)	17,77±0,50	16,65±0,80	>0,05

В группе АтД+ПАР наблюдалось более выраженное повышение экспрессии TLR2 на моноцитах и нейтрофилах, а также TLR6 на моноцитах и нейтрофилах, по сравнению с группой с самостоятельным ПАР. Разница между группами была статистически значима в отношении экспрессии TLR2 на моноцитах ($p<0,01$), TLR2 на нейтрофилах ($p<0,001$) и TLR6 на нейтрофилах ($p<0,01$). Можно предположить, что более выраженная

активация экспрессии TLR2 и TLR6 на моноцитах и нейтрофилах в группе детей с АтД+ПАР обусловлена более активным воспалительным процессом, характерным для этого заболевания [21]. В таблице 5 представлено сравнение экспрессии TLR2 и TLR6 на лейкоцитах в период ремиссии в группах АтД+ПАР и самостоятельный ПАР после лечения озонотерапией.

Таблица 5

Экспрессия TLR2 и TLR6 на лейкоцитах в период ремиссии в группах АтД+ПАР и самостоятельный ПАР после лечения озонотерапией

Показатель	АтД + ПАР (n=57)	Самостоятельный ПАР (n=53)	р-значение
TLR2 на лимфоцитах (%)	0,22±0,08	0,17±0,07	>0,05
TLR2 на лимфоцитах (пл.ед.)	2,84±0,27	2,70±0,29	>0,05
TLR2 на моноцитах (%)	49,90±2,80	42,43±3,36	<0,01
TLR2 на моноцитах (пл.ед.)	1,35±0,08	1,29±0,07	>0,05
TLR2 на нейтрофилах (%)	1,09±0,10	0,77±0,17	<0,001
TLR2 на нейтрофилах (пл.ед.)	2,06±0,16	2,06±0,20	>0,05
TLR6 на лимфоцитах (%)	0,11±0,02	0,08±0,03	>0,05
TLR6 на лимфоцитах (пл.ед.)	3,18±0,23	2,91±0,25	>0,05
TLR6 на моноцитах (%)	0,33±0,04	0,22±0,05	<0,05
TLR6 на моноцитах (пл.ед.)	2,94±0,34	2,57±0,43	<0,05
TLR6 на нейтрофилах (%)	0,31±0,03	0,26±0,03	<0,05
TLR6 на нейтрофилах (пл.ед.)	3,20±0,20	2,93±0,15	<0,01

Обсуждение результатов сравнительного анализа. Дети с АтД+ПАР имели более выраженные клинические проявления в виде кожных высыпаний (средний балл SCORAD 38,5±6,1), интенсивного зуда и более тяжелого течения ПАР в период обострения до начала терапии по сравнению с детьми с изолированным ПАР. Кроме

того, у них чаще встречались системные проявления, такие как нарушения сна, снижение аппетита и эмоциональная неустойчивость. Это может быть связано с более выраженной активацией иммунной системы и более высоким уровнем воспалительных медиаторов в организме при наличии АтД.

Несмотря на различия в тяжести и наличии кожных проявлений, основные симптомы ПАР (заложенность носа, ринорея, чихание, зуд в носу) присутствовали у детей в обеих группах.

Исходный иммунологический статус детей в группах АтД+ПАР и самостоятельный ПАР имел некоторые различия. У детей с АтД+ПАР наблюдалось более высокое абсолютное число CD3⁺ лимфоцитов и более высокий уровень IgG в сыворотке крови по сравнению с детьми с изолированным ПАР. Также отмечалась тенденция к более высокому уровню IgE в группе АтД+ПАР. Эти различия могут свидетельствовать о более выраженной активации иммунной системы и системном воспалительном ответе у детей с АтД+ПАР в связи с наличием кожного воспаления. Также можно отметить различия в экспрессии TLR6 на лимфоцитах между группами до начала терапии. Однако, большинство иммунологических показателей, включая содержание основных субпопуляций лимфоцитов (CD4⁺, CD8⁺), уровни IgA и IgM, показатели фагоцитоза и экспрессию TLR2 на моноцитах и нейтрофилах, были сопоставимы в обеих группах.

Несмотря на некоторые различия, в обеих группах наблюдались сходные иммунологические сдвиги, характерные для аллергического воспаления: повышенный уровень IgE, дисбаланс в системе Т-клеточного иммунитета (снижение ИРИ) и активация врожденного иммунитета (повышение ФАН).

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что озонотерапия является эффективным дополнительным методом в комплексной терапии как АтД с сопутствующим ПАР, так и самостоятельного ПАР у детей. Применение озонотерапии приводило к статистически значимому ускорению наступления клинической ремиссии в обеих группах – на 4,5 суток у детей с АтД+ПАР ($p < 0,001$) и на 3,7 суток у детей с самостоятельным ПАР ($p < 0,001$). Кроме того, озонотерапия способствовала более выраженному снижению тяжести клинических проявлений, что подтверждается динамикой баллов SCORAD и ВАШ. Также отмечалось увеличение продолжительности ремиссии после лечения в группах, получавших озонотерапию: в 2 раза у детей с АтД+ПАР ($p < 0,001$) и в 2,4 раза у детей с самостоятельным ПАР ($p < 0,001$). Озонотерапия оказывала положительное влияние на иммунологические показатели, способствуя их нормализации в период ремиссии. Эти данные свидетельствуют о том, что озонотерапия не только ускоряет купирование симптомов, но и способствует более стойкой ремиссии заболеваний, а также оказывает иммуномодулирующее действие.

Полученные результаты согласуются с данными других исследований, демонстрирующих эффективность озонотерапии в лечении аллергических заболеваний у детей. Однако, в отличие от большинства работ, в нашем исследовании было проведено прямое сравнение эффективности озонотерапии у детей с АтД+ПАР и с самостоятельным ПАР. Это позволило выявить, что озонотерапия эффективна в обеих группах, но ее влияние на отдельные клинические и иммунологические показатели может различаться в зависимости от наличия/отсутствия АтД. Кроме того, в исследовании применялся более комплексный подход к проведению озонотерапии (местное, ректальное и интраназальное введение озона), что позволило достичь более выраженного и стойкого клинического эффекта.

Механизмы действия озонотерапии. Озонотерапия оказывает многостороннее действие на организм, что объясняет ее эффективность в лечении АтД и ПАР.

Противовоспалительный эффект. Озон подавляет воспаление через несколько путей. Во-первых, через снижение продукции провоспалительных цитокинов, ингибируя синтез TNF- α , IL-1 β , IL-6 и других провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в патогенезе АтД и ПАР [22]. Это происходит за счет подавления активности транскрипционного фактора NF- κ B, регулирующего экспрессию генов этих цитокинов [19]. Во-вторых, посредством модуляции Th1/Th2-баланса, способствуя восстановлению нарушенного при АтД и ПАР баланса между Th1- и Th2-лимфоцитами, сдвигая его в сторону Th1. Это приводит к снижению продукции Th2-цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13), стимулирующих аллергическое воспаление. В-третьих, посредством влияния на другие клетки иммунной системы. Помимо Т-лимфоцитов, озон модулирует активность других клеток, участвующих в аллергическом воспалении. Он снижает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение гистамина, а также подавляет миграцию эозинофилов в очаг воспаления [23].

Антиоксидантный эффект. Озон активирует эндогенную антиоксидантную систему организма через активацию фактора транскрипции Nrf2, который регулирует экспрессию генов антиоксидантных ферментов (HO-1, NQO1, GCL) [24]. Повышение активности этих ферментов способствует более эффективной нейтрализации свободных радикалов и снижению окислительного стресса, играющего важную роль в патогенезе АтД и ПАР.

Иммуномодулирующее действие. Помимо влияния на Th1/Th2-баланс, озон оказывает и другие иммуномодулирующие эффекты. Он стимулирует фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, повышая эффективность уничтожения патогенов, а также модулирует экспрессию TLR2 и TLR6, участвующих в распознавании микроорганизмов и запуске врожденного иммунного ответа [18].

Бактерицидное и противовирусное действие. Озон эффективно уничтожает бактерии, повреждая их клеточные мембраны [22]. Это важно для лечения АтД, так как снижает бактериальную нагрузку на кожу и предотвращает развитие вторичных инфекций. Озон инактивирует вирусы путем окисления их белковых оболочек [25]. Это может быть важным в лечении АР, так как вирусные инфекции могут провоцировать его обострения.

Таким образом, озонотерапия оказывает комплексное действие на организм, влияя на различные звенья патогенеза АтД и ПАР. Это позволяет объяснить ее высокую клиническую эффективность и иммуномодулирующие свойства [26–29].

Ограничения исследования

Несмотря на полученные положительные результаты, важно отметить ограничения исследования, которые необходимо учитывать при интерпретации данных и планировании дальнейших исследований.

Размер выборки. В исследовании приняли участие 100 детей с АтД+ПАР и 100 детей с самостоятельным ПАР. Хотя этот размер выборки достаточен для выявления статистически значимых различий между группами, более крупные исследования позволили бы получить более точные данные и повысить статистическую мощность исследования.

Длительность наблюдения. Пациенты наблюдались в течение 1 года после окончания лечения. Более

длительный период наблюдения позволил бы оценить долгосрочную эффективность озонотерапии и риск поздних рецидивов заболеваний.

Отсутствие группы плацебо. В исследование не была включена группа плацебо, что затрудняет однозначную интерпретацию полученных результатов. Хотя сравнивали эффективность озонотерапии со стандартной терапией, нельзя исключить влияние плацебо-эффекта на динамику симптомов и иммунологических показателей. Включение группы плацебо в дальнейшие исследования позволит более точно оценить специфический эффект озонотерапии.

Субъективность некоторых методов оценки. Оценка тяжести зуда и других субъективных симптомов основывалась на самоотчете пациентов (с использованием ВАШ), что может вносить элемент субъективности в оценку эффективности терапии. Для повышения объективности оценки в дальнейших исследованиях целесообразно использовать более объективные методы измерения, например, количественную оценку расчесов или измерение уровня специфических маркеров воспаления в коже.

Рекомендации для клинической практики.

1. Озонотерапию целесообразно включать в комплексную терапию детей с АтД и сопутствующим ПАР, а также с самостоятельным ПАР, особенно в случаях среднетяжелого и тяжелого течения, или при недостаточной эффективности стандартной терапии.

2. Для повышения эффективности лечения рекомендуется использовать комплексный подход к проведению озонотерапии, сочетая местное, ректальное и/или интраназальное введение озона.

3. Выбор конкретной схемы озонотерапии должен осуществляться индивидуально с учетом возраста ребенка, тяжести и длительности заболевания, наличия сопутствующей патологии и индивидуальной переносимости.

Литература/References

1. Мачарадзе Д. Ш. Влияние некоторых экспосомных факторов на функции филаггрина при atopическом дерматите // Российский аллергологический журнал. 2022. Т. 19. № 2. С. 234–244. [Macharadze D. Sh. The influence of some exposome factors on filaggrin functions in atopie dermatitis. *Russian Journal of Allergology*. 2022; 19 (2): 234–244. (In Russ.)] DOI: 10.36691/RJA1511.
2. Мурашкин Н. Н., Епишев Р. В., Материкин А. И. и др. Влияние климата на течение atopического дерматита и возможности терапевтической коррекции // Вопросы современной педиатрии. 2020. Т. 19. № 6. С. 520–525. [Murashkin N. N., Epishev R. V., Materikin A. I. et al. The influence of climate on the course of atopie dermatitis and the possibilities of therapeutic correction. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2020; 19 (6): 520–525. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v19i4S.2144
3. Донец В. В. Влияние экологических факторов на развитие atopического дерматита // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. 2023. № 2 (50). С. 22–25. [Donets V. V. Influence of environmental factors on the development of atopie dermatitis. *Bulletin of the Northern State Medical University*. 2023; 2–50: 22–25. (In Russ.)]
4. Khan V. V., Tataurschikova N. S., Nurpeisov T. T. The Prevalence of atopie dermatitis among children and adults in Kazakhstan. Smart and Sustainable Cities Conference. Cham: Springer International Publishing, 2020. P. 194–201.
5. Adamson A. S. The economics burden of atopie dermatitis. Management of Atopie Dermatitis: Methods and Challenges. 2017. P. 79–92.
6. Феденко Е. С., Елисютина О. Г., Штырбул О. В. Тяжелый atopический дерматит: трудности лечения // Российский аллергологический журнал. 2012. № 4. С. 33–38. [Fedenko E. S., Yelisutina O. G., Shtyrboul O. V. Severe atopie dermatitis: difficulties in treatment. *Russian Journal of Allergology*. 2012; (4): 33–38. (In Russ.)]

4. Необходимы дальнейшие исследования с большим размером выборки и более длительным периодом наблюдения для подтверждения полученных результатов, оптимизации методик озонотерапии и разработки стандартизированных протоколов лечения.

Выводы

1. Озонотерапия является эффективным дополнительным методом в комплексной терапии как АтД с сопутствующим ПАР, так и самостоятельного ПАР у детей.

2. Применение озонотерапии приводит к статистически значимому ускорению наступления клинической ремиссии и увеличению ее продолжительности в обеих группах пациентов. У детей с АтД и сопутствующим ПАР, получавших озонотерапию, ремиссия наступала на 4,5 суток раньше, а ее длительность увеличивалась в 2 раза по сравнению с контрольной группой. У детей с самостоятельным ПАР сроки наступления ремиссии сокращались на 3,7 суток, а продолжительность – в 2,4 раза под влиянием озонотерапии.

3. Озонотерапия оказывает положительное влияние на динамику клинических показателей как при АтД, так и при ПАР.

4. Озонотерапия оказывает иммуномодулирующее действие у детей с АтД+ПАР и самостоятельным ПАР, способствуя нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитарной активности и экспрессии TLR2 и TLR6.

5. Комплексный подход к проведению озонотерапии позволяет максимизировать ее эффективность и обеспечить хороший профиль безопасности у детей.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

7. Roeevisch E. et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopie dermatitis: a systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133 (2): 429–438.
8. Cenci A. et al. Mechanisms of action of ozone therapy in emerging viral diseases: immunomodulatory effects and therapeutic advantages with reference to SARS-CoV-2. *Frontiers in Microbiology*. 2022; 13: 871645.
9. de Sire A. et al. Oxygen-ozone therapy for reducing pro-inflammatory cytokines serum levels in musculoskeletal and temporomandibular disorders: a comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (5): 25–28.
10. Токмакова С. И., Зяблицкая К. В., Бондаренко О. В. и др. Антибактерицидная активность слюны при криолечении и озонотерапии веррукузной лейкоплакии слизистой оболочки рта // Клиническая стоматология. 2023. Т. 26. № 1. С. 60–67. [Tokmakova S. I., Zyblytskaya K. V., Bondarenko O. V. et al. Antibacterial activity of saliva during cryotherapy and ozone therapy of verrucous leukoplakia of the oral mucosa. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2023; 26 (1): 60–67. (In Russ.)] DOI: 10.37988/1811-153X_2023_1_60.
11. Виткина Т. И., Антонюк М. В., Хмелева Е. В. Информационно-аналитический подход к оценке эффективности озонотерапии // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. № 2 (56). С. 92–94. [Vitkina T. I., Antonyuk M. V., Khmeleva E. V. Information-analytical approach to assessing the effectiveness of ozone therapy. *Zdorov'ye. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2014; (2): 92–94. (In Russ.)]
12. Малавин А. И., Клочков В. В. Озонотерапия в комплексном лечении пациентов с аденомой предстательной железы и цистостомическим дренажем // Казанский медицинский журнал. 2009. Т. 90. № 1. С. 74–77. [Malyavin A. I., Klochkov V. V. Ozone therapy in the complex treatment of patients with prostate adenoma and cystostomy drainage. *Kazan Medical Journal*. 2009; 90 (1): 74–77. (In Russ.)]

13. Кисткин А.И., Ипполитов И.Ю., Пигачев А.В. Оценка эффективности озонотерапии при лечении гнойно-воспалительных осложнений в травматологии // Вестник физиотерапии и курортологии. 2019. Т. 25. № 3. С. 89–90. [Kistkin A.I., Ippolitov I.Yu., Pigachev A.V. Assessment of the effectiveness of ozone therapy in the treatment of purulent-inflammatory complications in traumatology. *Vestnik fiziologii i kurortologii*. 2019; 25 (3): 89–90. (In Russ.)]
14. Коряушкина А.В. Применение медицинского озона в комплексном лечении наружного генитального эндометриоза: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Челябинск, 2020. 201 с. [Koryaushkina A.V. *Primenenie meditsinskogo ozona v kompleksnom lechenii naruzhnogo genital'nogo endometrioz* [dissertation]. Chelyabinsk; 2020. 201 p. (In Russ.)]
15. Суслова Е.В., Суетина И.Г., Хлебникова Н.В., Иллек Я.Ю. Влияние озонотерапии на неспецифический противомикробный иммунитет у детей с atopическим дерматитом // Вятский медицинский вестник. 2020. № 3 (67). С. 35–39. [Suslova E.V., Suetina I.G., Khlebnikova N.V., Illek Ya. Yu. The effect of ozone therapy on nonspecific antimicrobial immunity in children with atopie dermatitis. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2020; 3–67: 35–39. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2220-7880-2020-10103
16. Кирьянова В.В., Суслова Г.А., Булина О.В. и др. Физиотерапевтические методы лечения atopического дерматита // Физиотерапевт. 2023. № 5. С. 88–103. [Kiryanova V.V., Suslova G.A., Bulina O.V. et al. *Physiotherapeutic methods of treatment of atopie dermatitis*. *Fizioterapevt*. 2023; (5): 88–103. (In Russ.)] DOI: 10.33920/med-14-2305-10.
17. Иллек Я.Ю., Суетина И.Г., Хлебникова Н.В. и др. Влияние комплексного лечения в сочетании с озонотерапией на клинические показатели и состояние иммунитета у детей с atopическим дерматитом и сопутствующим аллергическим ринитом // Пермский медицинский журнал. 2022. Т. 39. № 4. С. 85–96. [Illek Ya. Yu., Suetina I.G., Khlebnikova N.V. et al. *Influence of complex treatment in combination with ozone therapy on clinical indicators and the state of immunity in children with atopie dermatitis and concomitant allergic rhinitis*. *Perm Medical Journal*. 2022; 39 (4): 85–96. (In Russ.)] DOI: 10.17816/pmj39485-96
18. Суетина И.Г., Хлебникова Н.В., Иллек Я.Ю. Неспецифическая противомикробная резистентность у детей с atopическим дерматитом и сопутствующим аллергическим ринитом, получающих озонотерапию // Вятский медицинский вестник. 2022. № 1 (73). С. 23–27. [Suetina I.G., Khlebnikova N.V., Illek Ya. Yu. Nonspecific antimicrobial resistance in children with atopie dermatitis and concomitant allergic rhinitis receiving ozone therapy. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2022; 1–73: 23–27. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2220-7880-2022-1-23-27.
19. Zeng J. et al. Topical ozone therapy restores microbiome diversity in atopie dermatitis. *International Immunopharmacology*. 2020; 80: 106–191.
20. Li J. et al. Concurrent ozone and high temperature exacerbates nasal epithelial barrier damage in allergic rhinitis mice: Insights from the nasal transcriptome and nasal microbiota. *Journal of Hazardous Materials*. 2024; 480: 135800.
21. Niebuhr M. et al. Dysregulation of toll-like receptor-2 (TLR-2)-induced effects in monocytes from patients with atopie dermatitis: impact of the TLR-2 R753Q polymorphism. *Allergy*. 2008; 63 (6): 728–734.
22. Bocci V.A. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives of medical research*. 2006; 37 (4): 425–435.
23. Walker C., Kagi M.K., Indold P. et al. Atopie dermatitis: correlation of periphera blood T-cell activation, eosinophilia and serum factors with clinical severity. *Clin.-Exp. Allergy*. 1993; 23 (2): 145–153.
24. Nomura T., Kabashima K. Advances in atopie dermatitis in 2019–2020: Endotypes from skin barrier, ethnicity, properties of antigen, cytokine profiles, microbiome, and engagement of immune cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021; 148 (6): 1451–1462.
25. Carpendale M.T., Griffiths J. There a Role for Medical Ozone in the Treatment of HIV and Associated Infections? Ozone in the Medicine. Proceeding Eleventh Ozone Wordl Congress. San Francisco, 1993. Pp. 1–45.
26. Cattel F. et al. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. *Virus Research*. 2021; 291: 198–207.
27. Elvis A.M., Ekta J.S. Ozone therapy: A clinical review. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*. 2011; 2 (1): 66.
28. Modena D.A.O. et al. Ozone therapy for dermatological conditions: a systematic review. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2022; 15 (5): 65.
29. Smith N.L. et al. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Medical gas Research*. 2017; 7 (3): 212–219.

УДК 617-089.844

DOI 10.24412/2220-7880-2025-2-22-26

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЬШИМИ И ГИГАНТСКИМИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ

^{1,2}Цан С.В., ¹Чернядьев С.А.

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3), e-mail: svtsap@mail.ru

²Медицинский центр «УГМК-здоровье», Екатеринбург, Россия (620144, г. Екатеринбург, ул. Шейнкмана, д. 113)

Цель: улучшить результаты классического метода задней сепарационной герниопластики PCS/TAR Novitsky Y. W. et al. (2012), который показал хорошие результаты пластики больших и гигантских грыж передней брюшной стенки. Пересечение поперечных мышц и последующая их атрофия с потерей функции требуют совершенствования хирургических подходов. Разработан и запатентован способ оперативного лечения больших и гигантских вентральных грыж, который позволяет сохранить анатомическую и функциональную целостность поперечной мышцы живота, увеличить объем брюшной полости за счет пересечения внутренней косой мышцы живота и смещения новой линии прикрепления латерально, что сохраняет ее функцию и способствует анатомо-функциональному восстановлению брюшного пресса.

В исследование включены пациенты с большими и гигантскими послеоперационными вентральными грыжами (n=68), дизайн предусматривал разделение на 2 группы по критерию оперативной техники: А – реконструкция передней брюшной стенки по методу Novitsky Y. W. (n=28); В – сепарационная герниопластика по собственному оригинальному способу (n=40). Данные пред-, интра- и послеоперационного периода подверглись многофакторному анализу, что позволило установить клинические, лабораторные, инструментальные показатели, влияющие на выбор метода сепарационной пластики, на количество и качество послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: вентральная грыжа, сепарационная герниопластика, оперативное лечение, результаты.

PERIOPERATIVE EVALUATION IN PATIENTS WITH LARGE AND GIANT POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIAS

^{1,2}Tsap S. V., ¹Chernyad'ev S. A.

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia (620028, Ekaterinburg, Repin St., 3), e-mail: svtsap@mail.ru

²UMMC-Health Medical Center, Ekaterinburg, Russia (620144, Ekaterinburg, Sheinkman St., 113)

The aim is to improve the outcomes of surgical treatment of large and giant hernias of the anterior abdominal wall using the classical method of posterior separation hernioplasty PCS/TAR Novitsky Y. W. et al. (2012). However, Surgical approaches need to be improved to minimize postoperative complications. A method of surgical treatment of large and giant ventral hernias, which allows to preserve the integrity of the transversus abdominis muscle, increase the volume of the abdominal cavity by crossing the internal oblique muscle and shifting the new attachment line laterally, has been developed and patented. The study included patients with large and giant postoperative ventral hernias (n=68). They were divided into 2 groups depending on the surgical technique used: A – reconstruction of the anterior abdominal wall using Y. W. Novitsky's method (n=28); B – separation hernioplasty using a new method (n=40). Perioperative evaluation allowed us to determine clinical, laboratory, and instrumental parameters that influence the choice of the component separation technique, as well as the number and severity of postoperative complications.

Keywords: ventral hernia, separation hernioplasty, surgical treatment, results.

Введение

Эпидемиологический анализ послеоперационных вентральных грыж (ПОВГ) показывает высокую распространенность данной патологии среди населения многих стран, включая Российскую Федерацию [1]. Активная популяризация малоинвазивных эндоскопических методов лечения не изменила количества пациентов с запущенными стадиями ПОВГ. Длительный анамнез наличия больших и гигантских ПОВГ (БиГ ПОВГ) провоцирует патологические изменения анатомических структур, требующие специальных методов коррекции [2]. Крайне важным параметром является не только восстановление анатомической целостности передней брюшной стенки (ПБС), но и сохранение функциональных характеристик мышц брюшного пресса [3], что непосредственно связано с улучшением качества жизни пациентов. Задняя сепарационная пластика грыжевого дефекта с расположением сетчатого импланта sub-lay остается единственным эффективным способом помощи пациентам с БиГ ПОВГ [4]. Но сложность хирургической техники и риск серьезных послеоперационных осложнений, включая рецидивы ПОВГ, синдром интраабдоминальной гипертензии и абдоминальный компартмент-синдром продолжают вызывать вопросы о наилучших методах восстановления грыжевого дефекта [5]. Анализ накопленного опыта герниопластики показал, что применение хирургической техники PCS/TAR Novitsky Y. W. et al. (2012) обеспечивает наилучшие результаты при больших и гигантских размерах грыжевых ворот [6]. Однако недостатки данного метода, обусловленные пересечением, последующей атрофией и потерей функции поперечных мышц, требуют совершенствования хирургических подходов [7]. Устранение данных недостатков может значительно улучшить клинические результаты герниопластики БиГ ПОВГ. Что и побудило нас к сравнительной оценке периоперационного периода при выполнении классического метода герниопластики по Novitsky Y. W. и оригинальной методики, сохраняющей поперечные мышцы живота.

Цель исследования: улучшить результаты классического метода задней сепарационной герниопластики PCS/TAR Novitsky Y. W. et al. (2012), который показал наилучшие результаты при пластике больших и гигантских грыж передней брюшной стенки.

Материал и методы

Для корректировки недостатков метода герниопластики БиГ ПОВГ по Novitsky Y. W. разработан, обоснован и внедрен в клиническую практику хирургический подход, который учитывает анатомо-функциональные особенности мышц передней брюшной стенки (патент РФ № 2715095, 2019). Оперативная технология данного способа позволяет сохранить анатомическую и функциональную целостность поперечной мышцы живота, играющей важную роль в поддержании органов брюшной полости в правильном анатомическом положении, стабилизации поясничного отдела позвоночника и функции брюшного пресса. Увеличение объема брюшной полости без повышения внутрибрюшного давления достигается за счет удлинения стенок брюшной полости, за счет пересечения внутренней косой мышцы живота и смещения новой линии прикрепления внутренней косой мышцы латерально, что сохраняет ее функцию и способствует восстановлению брюшного пресса (рис. 1). Принципиальное отличие между двумя методами заключается в сохранении функциональной целостности мышц брюшного пресса при использовании оригинального способа сепарационной герниопластики. Перед началом исследования было проведено заседание ЛЭК с разрешением внедрения нового способа операции в клиническую практику.

Отбор пациентов для участия в исследовании проводился при соответствии критериям включения:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Компенсированная сопутствующая патология.
3. Грыжи W3 и W4.

Пациенты не включались в исследование при наличии критериев:

1. ИМТ более 45 кг/м².
2. Неизлеченная онкологическая патология.
3. Грыжи W1 и W2.
4. Грыжи W3 и W4 в случае невозможности проведения операции методом TAR (Novitsky Y. W.) или по оригинальной методике без пересечения поперечной мышцы ввиду выраженных анатомо-физиологических структурных изменений в области грыжевых ворот.

Основную группу составили пациенты с реконструкцией ПБС по оригинальной технике без пересечения поперечной мышцы живота (n=40).

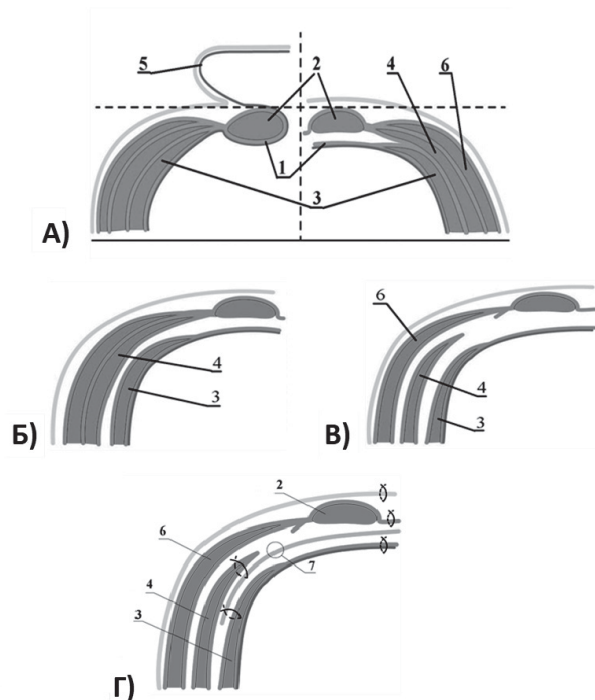


Рис. 1. Этапы оригинального способа сепарационной пластики

Примечание: 1 – задняя пластинка влагалища прямой мышцы живота, 2 – прямая мышца живота, 3 – поперечная мышца живота, 4 – внутренняя косая мышца, 5 – грыжевой мешок, 6 – наружная косая мышца;

А – сепарация поперечной мышцы от комплекса поперечная фасция / брюшина – задняя пластинка влагалища прямой мышцы (1) отделена от собственно прямой мышцы живота (2); рассечена заднелатеральная стенка влагалища прямой мышцы живота и выполнен вход между поперечной мышцей (3) и внутренней косой мышцей (4);

Б – отделение поперечной мышцы (3) от внутренней косой мышцы (4);

В – разделение мышц – пересечение собственного апоневроза внутренней косой мышцы (4) и отделение внутренней косой мышцы (4) от наружной косой мышцы 6 и поперечной мышцы (3); один край внутренней косой мышцы лишается места прикрепления;

Г – фиксация сетчатого импланта – установлен имплант (7) устанавливается под прямые, наружные и внутренние косые мышцы с фиксацией к поперечной мышце (3); свободный край внутренней косой мышцы (4) фиксируется к импланту (7) для воссоздания линии прикрепления.

Группа сравнения – пациенты, оперированные по методу Novitsky Y. W. et al. (n=28). Отбор пациентов для включения в исследование осуществлялся с учетом всех необходимых клинических критериев. Исходные данные наших пациентов были сопоставимы с данными, описанными в литературных источниках [8, 9].

Статистический анализ данных проводился методами параметрического и непараметрического анализа. Количественные показатели представлены с помощью описательной статистики (среднее, медиана, 1-й и 3-й квартили, стандартное отклонение, минимум, максимум, количество наблюдений) непосредственного

значения и изменения относительно исходного уровня на каждой временной точке по группам лечения. Качественные данные представлены с помощью абсолютных и относительных значений.

Для оценки нормального распределения количественных данных был применен критерий Шапиро–Уилка. Сравнение средних величин в совокупностях с нормальным распределением количественных данных проводили, используя t-критерий Стьюдента. В случае сравнения независимых совокупностей при отсутствии признаков нормального распределения значений использовался U-критерий Манна–Уитни. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Все исследования клинического материала включали многофакторный анализ. Для параметров, обладающих временной структурой, проведен анализ методом Каплан–Майера, которые сравнивали с помощью лог-ранк теста. Для отдельных переменных выполнена многофакторная регрессия Кокса. Параметрами с временной структурой, которые были подвергнуты анализу методом Каплан–Майера, были:

- период нахождения в стационаре (койко-дни);
- низковакуумное дренирование;
- сроки интенсивной терапии в РАО;
- длительность антибактериальной терапии;
- длительность обезболивания;
- период восстановления физической активности.

Проведен анализ данных послеоперационного ка-тамнеза в отдаленные сроки – от 8 до 10 лет.

Результаты и их обсуждение

По анализу данных первичного обследования группы были сопоставимы по большинству параметров. Необходимо отметить, что в основную группу вошли пациенты более старшего возраста ($p=0,047$), с высокой частотой и степенью тяжести гипертонической болезни ($p=0,011$) и сердечной недостаточности ($p=0,002$).

Анализ клинического состояния пациентов на предоперационном этапе показал сопоставимость сравниваемых групп по большинству критериев. Структура коморбидной патологии была характерной для данной категории больных [2, 10], причем преобладали заболевания пищеварительной системы.

Параметры хирургического статуса пациентов соответствовали данным, описанным в литературе для пациентов, оперированных методом по Новицкому [1, 11]. Срединное расположение грыжевого дефекта зафиксировано у 2/3 больных без статистически значимых различий между группами, что согласуется с данными о характере предшествующих лапаротомий в анамнезе. Группы также были сопоставимы по частоте распределения поперечных и продольных размеров грыжевого дефекта. При этом грыжи гигантских размеров встречались в 4 раза чаще, чем большие грыжи.

Не выявлено статистически значимых различий в типах предшествующих операций с учетом риска инфицирования. При этом частота первичных рецидивов в основной группе была в девять раз выше, чем в группе сравнения ($p=0,001$), что связано с частотой предшествующих вмешательств на брюшной полости ($p=0,024$), доля которых превышала таковую в основной группе. В основной группе площадь грыжевых ворот практически в 1,5 раза больше, чем средние значения в группе сравнения ($p=0,031$).

На интраоперационном этапе были выявлены значимые межгрупповые различия: продолжительность реконструкции ПБС по методу Новицкого Y. W. соста-

вила $154,82 \pm 39,76$ минуты, что соответствует данным из литературы [1, 12]. В случае реконструкции ПБС без пересечения поперечной мышцы время операции составило $190,88 \pm 54,14$ минуты ($p=0,003$), что превышает данные в группе сравнения. Различия в продолжительности вмешательства объясняются различиями в размерах дефекта апоневроза, рубцовыми изменениями в ПБС из-за количества предыдущих операций и площадью грыжевых ворот.

Во всех группах расположение импланта sub-lay (более 90%, $p=1,0$). Однако пациенты основной группы в 5 раз чаще, чем в группе сравнения, нуждались в элементах абдоминопластики ($p=0,005$). Это также объясняет увеличение продолжительности операции.

Низковакуумное дренирование только подкожно-жировой клетчатки чаще применялось в группе сравнения (67,9% против 7,5%), а пациенты основной группы в 3 раза чаще имели низковакуумное дренирование к импланту и в подкожно-жировую клетчатку ($p=0,021$).

Частота случаев местной хронической инфекции (лигатуры, импланты, свищи) и спектр операций, сочетанных с грыжесечением, были сопоставимы в обеих группах. Полученные результаты совпадают с данными литературы [13].

Анализ времени пребывания в стационаре, продолжительности низковакуумного дренирования, длительности антибактериальной терапии и обезболивания, а также время до начала физической активности в основной группе и группе сравнения были статистически идентичны. Но среди пациентов основной группы малая доля имела более длительное пребывание в реанимационном отделении ($p=0,0033$). В результате анализа регрессии Кокса выявлено, что риск удлинения времени стационарного лечения и низковакуумного дренирования для обеих групп пациентов прямо связан с площадью грыжевого дефекта. При увеличении площади дефекта на 1 см^2 риск увеличения длительности стационарного

лечения возрастает в 1,003 раза, а риск увеличения продолжительности дренирования – в 1,004 раза. Эти результаты согласуются с данными литературы о клинических параметрах послеоперационного периода [14, 15]. Также не была выявлена связь между характеристиками ближайшего послеоперационного периода и типом хирургического вмешательства. Качественный и количественный анализ осложнений по шкале Clavien–Dindo показал однотипность осложнений пациентов группы контроля и основной группы ($p=0,539$). Несмотря на более высокую исходную тяжесть состояния пациентов основной группы, спектр и природа осложнений были аналогичны между группами [10, 16]. Это привело к однотипным алгоритмам послеоперационной терапии ($p=0,845$).

Вероятность развития осложнений увеличивалась в 1,015 раза на каждую минуту продолжения операции ($p=0,036$) для любой группы пациентов, а риск осложнений мог быть связан с применением сочетанного низковакуумного дренирования к импланту и в подкожно-жировую клетчатку ($p=0,046$).

Течение ближайшего послеоперационного периода в основной группе пациентов, оперированных по оригинальной методике без пересечения поперечной мышцы, несмотря на увеличение среднего времени операции и более частое использование сочетанного низковакуумного дренирования к импланту и в подкожно-жировую клетчатку, было сопоставимо с таковым в группе сравнения с использованием методики Новицкого [4, 16].

Оценка отдаленного послеоперационного периода в сроки от 8 до 10 лет катамнеза проводилась по параметрам, таким как рецидив грыжи, хроническая боль и удовлетворенность внешним видом живота, и пациенты основной группы продемонстрировали лучшие результаты. Однако из-за небольших выборок не можем утверждать о статистически значимых различиях (табл. 1).

Таблица 1

Отдаленные результаты

	Вопросы анкеты	Основная группа 25 из 40 пациентов (62,5%)	Группа сравнения 12 из 28 пациентов (42,8%)	p-value exact Fisher's test
1	Был ли рецидив грыжи	3 (12%)	2 (16,7%)	1
2	Были ли другие операции на животе после операции грыжесечения	5 (20%)	3 (25%)	1
3	Боль в области операции	2 (8%)	2 (16,7%)	0,528
4	Дискомфорт в области операции	5 (20%)	4 (33,3%)	0,432
5	Уплотнение в области операции	2 (8%)	2 (16,7%)	0,528
6	Незаживающие ранки в области операции	2 (8%)	1 (8,3%)	1
7	Чувство инородного тела в области операции	2 (8%)	2 (16,7%)	0,528
8	Удовлетворенность внешним видом области живота после операции	20 (80%)	8 (66,7%)	0,432

Выводы

1. Сравнение оригинальной методики реконструкции передней брюшной стенки и классической методики Novitsky Y. W. показало, что оригинальная методика позволяет проводить герниопластику sub-lay у пациентов с площадью грыжевых ворот практически в 1,5 раза больше ($p=0,031$).

2. Вероятность возникновения осложнений в основной и контрольной группе в ближайшем после-

операционном периоде зависит от увеличения времени операции ($p=0,036$), а риск их появления может быть связан с сочетанным низковакуумным дренированием подкожно-жировой клетчатки и к импланту ($p=0,046$).

3. В отдаленном послеоперационном периоде разработанный метод герниопластики позволяет снизить количество рецидивов до 12%, хронической боли – до 8% и улучшить удовлетворенность внешним видом живота в 80% случаев.

4. Для снижения риска послеоперационных осложнений рекомендуется изменить подходы к низковакуумному дренированию и применять навигационные методы пункций жидкостных скоплений парапротезного пространства и подкожно-жировой клетчатки.

5. При больших и гигантских послеоперационных вентральных грыжах обоснована реконструкция мышечно-апоневротического комплекса передней брюш-

ной стенки без пересечения поперечной мышцы как ведущий компонент сепарационной герниопластики.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Деговцов Е. Н., Колядко П. В., Колядко В. П., Сатинов А. В. Результаты хирургического лечения больных с большими и сложными послеоперационными грыжами передней брюшной стенки в условиях многопрофильного стационара // Бюллетень сибирской медицины. 2018. Т. 17. № 2. С. 35–44. [Degovtsov E. N., Kolyadko P. V., Kolyadko V. P., Satinov A. V. Results of surgical treatment of patients with large and complex postoperative hernias of the anterior abdominal wall in a multidisciplinary hospital. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 35–44. (In Russ.)]
2. Ключкин И. В., Фатыхов Р. И., Шавалеев Р. Р. Послеоперационные вентральные грыжи: частота, причины, хирургическая помощь // Вестник современной клинической медицины. 2020. Т. 13. № 5. С. 26–30. [Klyushkin I. V., Fatykhov R. I., Shavaleev R. R. Postoperative ventral hernias: frequency, causes, surgical care. *Bulletin of modern Clinical Medicine*. 2020; 13 (5): 26–30. (In Russ.)]
3. Halligan S., Parker S. G., Plumb A. A., Windsor A. C. J. Imaging complex ventral hernias, their surgical repair, and their complications. *Eur Radiol*. 2018; 28 (8): 3560–3569.
4. Passot G., Villeneuve L., Sabbagh C. et al. Definition of giant ventral hernias: Development of standardization through a practice survey. *Int J Surg*. 2016; 2016 (28): 136–40.
5. Паршиков В. В., Коновалова Е. А. Проблема высокого внутрибрюшного давления в хирургии послеоперационных грыж брюшной стенки (обзор зарубежной литературы) // Современные проблемы науки и образования. 2023. Т. 4. С. 153. [Parshikov V. V., Konovalova E. A. The problem of high intra-abdominal pressure in surgery of postoperative abdominal wall hernias (review of foreign literature). *Modern Problems of Science and Education*. 2023; 4: 153. (In Russ.)]
6. Паршиков В. В., Логинов В. И. Техника разделения компонентов брюшной стенки в лечении пациентов с вентральными и послеоперационными грыжами (обзор) // Современные технологии в медицине. 2016. Т. 8. С. 183–194. [Parshikov V. V., Loginov V. I. Technique of separation of abdominal wall components in the treatment of patients with ventral and postoperative hernias (Review). *Modern Technologies in Medicine*. 2016; 8: 183–194. (In Russ.)]
7. Deeken C. R., Lake S. P. Mechanical properties of the abdominal wall and biomaterials utilized for hernia repair. *J. Mech Behav Biomed Mater*. 2017; 2017 (74): 411–427.
8. Jensen K. K. Recovery after abdominal wall reconstruction. *Dan Med J*. 2017; 64 (3): 5349.
9. Послеоперационная вентральная грыжа. Государственный научный центр лазерной медицины им. О. К. Скобелкина Федерального медико-биологического агентства. [Posleoperatsionnaya ventral'naya gryzha. O. K. Skobelkin State Scientific Center for Laser Medicine of the Federal Medical and Biological Agency. (In Russ.)] До-

ступно по: www.goslasmed.ru/services/xirurgija/ventralqnaja-gryzha Ссылка активна на 30.11.2020.

10. Хашимов Б. Б., Аутлев К. М., Кручинин Е. В. и др. Частота возникновения грыж передней брюшной стенки у пациентов с морбидным ожирением // Уральский медицинский журнал. 2017. Т. 147. № 3. С. 107–110. [Khashimov B. B., Autlev K. M., Kruchinin E. V. et al. Frequency of hernias of the anterior abdominal wall in patients with morbid obesity. *Ural Medical Journal*. 2017; 147 (3): 107–110. (In Russ.)]

11. Дедовец Ю. Ю., Первова О. В., Черданцев Д. В. и др. Варианты хирургического лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами больших и гигантских размеров // Современные проблемы науки и образования. 2019. Т. 6. С. 205. [Dedovets Yu. Yu., Pervova O. V., Cherdantsev D. V. et al. Surgical treatment options for patients with large and giant postoperative ventral hernias. *Modern Problems of Science and Education*. 2019; 6: 205. (In Russ.)]

12. Novitsky Y. W., Elliott H. L., Orenstein S. B., Rosen M. J. Transversus abdominis muscle release: a novel approach to posterior component separation during complex abdominal wall reconstruction. *Am J Surg*. 2012; 204 (5): 709–16.

13. Ван О. Т., Шодмонов У. Р., Жаныбеков Е. Т. Оценка эффективности лечения послеоперационных вентральных грыж больших и гигантских размеров с использованием синтетического эндопротеза // Актуальные научные исследования в современном мире. 2020. Т. 61. № 5–9. С. 73–78. [Wan O. T., Shodmonov U. R., Zhanybekov E. T. Evaluation of the effectiveness of treatment of large and giant postoperative ventral hernias using a synthetic endoprosthesis. *Actual Scientific Research in the Modern World*. 2020; 61 (5–9): 73–78. (In Russ.)]

14. Bougard H. HIG (SA) Guidelines for the Management of Ventral Hernias / H. Bougard, D. Coolen, R. de Beer et al. *South African Journal of Surgery*. 2016; 54 (3): 1–29.

15. Smith J., Parmely J. D. Ventral Hernia. StatPearls. 2020. [Электронный ресурс]. Доступно по: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499927/ Ссылка активна на 30.11.2020.

16. Чистяков Д. Б., Ященко А. С., Яковенко Т. В. Современные возможности выбора способа герниопластики у больных послеоперационными вентральными грыжами // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2016. Т. 92. № 1. С. 54–60. [Chistyakov D. B., Yashchenko A. S., Yakovenko T. V. Modern possibilities of choosing a hernioplasty method in patients with postoperative ventral hernias. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo*. 2016; 92 (1): 54–60. (In Russ.)]

НЕФРОПТОЗ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ: ПОДХОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ (ОПЫТ КЛИНИКИ)

^{1,2}Щедров Д. Н., ¹Шорманов И. С., ³Гарова Д. Ю., ²Морозов Е. В.

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия (150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5), e-mail: kafuro@mail.ru

²ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», Ярославль, Россия (150042, г. Ярославль, Тутаевское шоссе, д. 27)

³ГБКУЗ ЯО «Центральная городская больница», Ярославль, Россия (150040, г. Ярославль, пр-т Октября, д. 52)

Изучение публикаций, посвященных нефроптозу, выявляет следующие сложности: отсутствие единых подходов к выбору метода лечения, показаний к операции и возможность ее проведения у детей. Цель исследования: анализ собственного опыта оперативного лечения нефроптоза у пациентов до 18 лет. Ретроспективно проанализирован опыт оперативного лечения 17 пациентов от 15 до 17 лет с нефроптозом II и III степени. Проведена оценка их физического развития (рост, вес, ИМТ). Результаты сравнивали с группой контроля, полученной методом случайной выборки среди подростков того же возраста без урологических заболеваний. Оценка проводилась с помощью методов описательной статистики. В обследование пациентов входили УЗИ мочевыводящей системы, ультразвуковая доплерография сосудов почек, экскреторная урография. В группе оперированных пациентов отмечено снижение ИМТ на фоне больших значений роста в сравнении с пациентами из группы контроля ($p < 0,05$). Операцию предшествовало консервативное лечение в течение года. Лапароскопическая нефропексия проводилась с применением проленовой ленты. Доступ через 3 или 4 порта. Лента фиксировалась степлером через подбрюшинный тоннель ложа почки. Продолжительность операции 76 ± 13 минут. Послеоперационные осложнения не выявлены. В литературе нет единого мнения касательно показаний, возраста и метода лечения нефроптоза. Авторами описаны различные техники нефропексии, включающие как открытый, так и лапароскопический доступ, но в настоящее время преимущество отдается лапароскопии. Описаны успешные результаты нефропексии в подростковом возрасте, проведенной по показаниям. Применение лапароскопии наиболее оптимально для нефропексии. Показаниями к операции являются рецидивирование инфекции мочевыводящих путей и/или их обструктивные изменения, выраженный болевой синдром, ограничивающий физическую активность.

Ключевые слова: нефроптоз, дети, тактика лечения, лапароскопическая нефропексия.

CLINIC EXPERIENCE IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NEPHROPTOSIS IN ADOLESCENCE

^{1,2}Shchedrov D. N., ¹Shormanov I. S., ³Garova D. Yu., ²Morozov E. V.

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia (150000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya St., 5), e-mail: kafuro@mail.ru

² Regional Children's Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia (150042, Yaroslavl, Tutaevskoe Highway, 27)

³Central City Hospital, Yaroslavl, Russia (150040, Yaroslavl, Oktyabr Ave., 52)

The study of the published scientific research on nephroptosis has revealed different approaches to the surgical treatment, its indications and possibility in children. The aim of the study is to analyze our own experience of surgical treatment of nephroptosis in patients under 18 years of age. A retrospective analysis of surgical treatment in 17 patients aged 15 to 17 with grade II and III nephroptosis has been done. The patients' physical development (height, weight, BMI) has been assessed. The results have been compared with those of the controls. The assessment was carried out using descriptive statistics. The instrumental examination included the urinary tract ultrasound, Doppler ultrasound of renal vessels, excretory urography. The operated patients exhibited a decreased BMI against the background of high growth values in the controls ($p < 0.05$). The operation was preceded by a year of conservative treatment. Laparoscopic nephropexy was performed using a prolene tape. Access was achieved through 3 or 4 ports. The tape was stapled through the abdominal tunnel of the kidney bed. The operation lasted for 76 ± 13 minutes. No postoperative complications were identified. Currently, the indications for surgical treatment, operative details, age for nephroptosis are not unified. The authors describe various techniques of nephropexy, including both open and laparoscopic access, but laparoscopy has become the most preferred surgical approach. Laparoscopic nephropexy is safe and effective in the selected group of patients in whom nephropexy is indicated. The indications for surgery include recurrent urinary tract infection and/ or obstructive urinary tract, severe pain that limits physical activity.

Keywords: nephroptosis, children, treatment strategies, laparoscopic nephropexy.

Введение

Первое упоминание о нефроптозе встречается в XIII веке, однако термин «нефроптоз» как самостоятельный диагноз был введен в клиническую практику только в 1885 году и сформировался в клинической практике в 1920-е гг. XX века; именно на этот период приходится пик различных методик нефропексии, чему способствовало внедрение экскреторной урографии в практику радиологии [1]. Описано не менее 170 методик вмешательства, что говорит о незавершенности дискуссии о его лечении [2].

Нефроптоз не является лидирующей проблемой в обсуждении хирургических заболеваний мочевыводящей системы как взрослого, так и детского возраста, тем не менее данное заболевание оставляет много поводов для дискуссии в вопросах определения показаний к хирургическому вмешательству, оптимального возраста,

техники его выполнения. Тактика различается от максимально консервативного подхода, что определяет отсутствие оперативных вмешательств в ряде регионов, до радикального подхода, что сопровождается активным выполнением вмешательства в клиниках [3]. Дискутируется вопрос необходимого предоперационного обследования и алгоритма диагностики [4]. Находит применение значительное количество открытых и эндоскопических техник, общее их количество достигает более двух сотен, что говорит об отсутствии единого подхода [5]. Оценка результатов также противоречива [6, 7]. Данные положения и определяют актуальность исследования. Цель исследования – показать личный опыт лечения пациентов с нефроптозом в детском возрасте. Авторы надеются, что изложенный материал может быть полезен коллегам для формирования собственных взглядов на проблему.

Материал и методы

Под нашим наблюдением на протяжении 10 лет находились 202 пациента с нефроптозом, из них оперированы 17 (8,4%) пациентов – 14 девочек (6,9%) и 3 мальчика (1,5%).

Проведена оценка физического развития пациентов с оценкой индекса массы тела (ИМТ), роста, веса и коэффициента стандартного отклонения (SDS). Полученные результаты сравнивали с группой контроля – подростки от 15 до 17 лет, не имеющие урологической патологии, выбранные методом случайной выборки. Для описания результата применялись среднее значение (М) и среднее квадратическое отклонение (σ). Сравнение групп проводилось с помощью теста Манна–Уитни. Значимым считалось значение $p < 0,05$.

Показания к операции определяли при выраженном болевом синдроме, препятствующем полноценной адаптации в социальной среде (возможности заниматься спортом, достаточной физической активности); инфекции мочевыводящей системы с рецидивирующим течением; нарушениях уродинамики, констатируемых при лучевых методах исследования (стойкая пиелозктазия ортостатическая более 15 мм при исключении иных причин дилатации лоханки); нарушении ренального кровотока (асимметрия кровотока по стволу почечной артерии более 25% в ортостазе) на фоне смещения почки более 1,5 позвонка при проведении полипозиционной экскреторной урографии.

Условием выполнения операции явилась оценка полового развития по Tanner не ниже IV степени с костным возрастом, соответствующим паспортному.

Предоперационное обследование включало в себя ультразвуковое исследование мочевыводящей системы, ультразвуковую доплерографию сосудов почек с оценкой скорости перфузии по стволу почечной артерии,

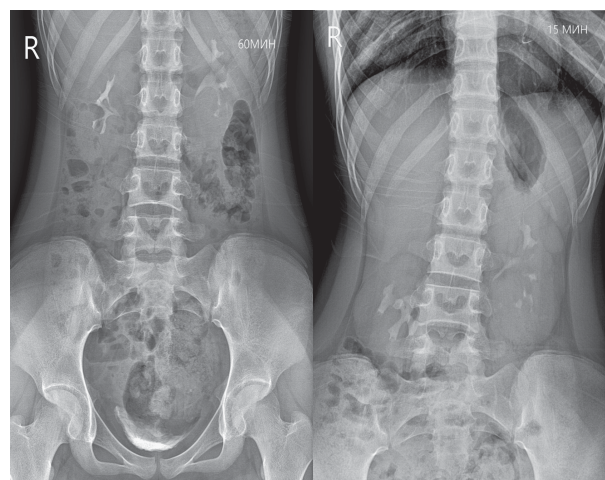


Рис. 1. Экскреторная урография. Пациент М., 17 лет. Смещение почки в ортостазе на 2 позвонка

экскреторную урографию с выполнением снимка в одну дыхательную фазу вертикально и горизонтально (рис. 1).

Результаты исследования

Степень нефроптоза определена как II у 8 пациентов и как III у 9 пациентов. В 13 (76,5%) случаях констатирован нефроптоз справа, в 4 (23,5%) – слева. Возраст составил 15–17 лет, в том числе 15 лет – 4 (23,5%), 16 лет – 7 (41,2%) и 17 лет – 6 (35,3%), обращает внимание, что все мальчики оперированы в возрасте 17 лет.

В 5 случаях из 17 отмечено снижение индекса массы тела ниже 18 кг/м^2 (SDS от -1 до -2), в группе среднее значение $\text{ИМТ} = 19,5 \pm 1,3 \text{ кг/м}^2$. Полученные результаты сопоставлены с группой сравнения – пациенты без какой-либо урологической патологии в возрасте от 15 до 17 лет (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение физического развития пациентов, оперированных по поводу нефроптоза и группы контроля

Критерий оценки	Оперированные пациенты (n=17)		Группа контроля (n=40)	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
Индекс массы тела (кг/м^2)	$19,9 \pm 1,4$	$19 \pm 1,2$	$22,8 \pm 1,5$	$21,21 \pm 1,9$
Среднее значение SDS* индекса массы тела	$-1,32 \pm 0,8$	$-1,1 \pm 0,6$	$0,55 \pm 0,5$	$-0,26 \pm 0,7$
Среднее значение роста (см)	$180,7 \pm 3,3$	$170,7 \pm 2,6$	$173,9 \pm 5,4$	$168,9 \pm 3$
Среднее значение массы тела (кг)	$65 \pm 5,1$	$55,4 \pm 4,3$	$68,7 \pm 7,1$	$61,1 \pm 6,2$

*SDS – коэффициент стандартного отклонения (standard deviation score).

Из полученных данных очевидно, что у пациентов, оперированных по поводу нефроптоза отмечено существенное снижение ИМТ на фоне больших значений роста в сравнении с пациентами из группы контроля ($p < 0,05$).

Клинически во всех 17 (100%) случаях определялся стойкий болевой синдром при вертикализации и физической нагрузке, препятствующий полноценной социальной адаптации; в 9 случаях (52,9%) отмечалась инфекция мочевыводящей системы различной степени активности, в том числе у 4 – рецидивирующий пиелонефрит с тремя и более атаками; у 8 (47%) пациентов отмечалась ортостатическая пиелозктазия более 15 мм по данным ультразвукового исследования и у 5 снижение скорости ренального кровотока по стволу почечной артерии с асимметрией более 25% от контралатеральной.

Определению показаний к операции предвляло не менее 12 месяцев консервативного ведения (массаж, лечебная физкультура, ношение бандажа, симптоматическое лечение).

Во всех случаях выполнялась лапароскопическая нефропексия с использованием проленовой ленты. В положении на боку выполнялся надпупочный доступ для камеры, доступы для рабочих инструментов – в мезогастррии латерально на заинтересованной стороне и между пупком и реберной дугой заинтересованной стороны, при необходимости 4-й порт в эпигастрии использовался для отведения печени либо селезенки. На заднебоковой поверхности брюшной стенки формировалась площадка для фиксации проленовой сетки (рис. 2А), формировался подбрюшинный тоннель от нижнего полюса почки до площадки (рис. 2Б), и аналогичным образом по задней ее поверхности, избегая конфликта с сосу-

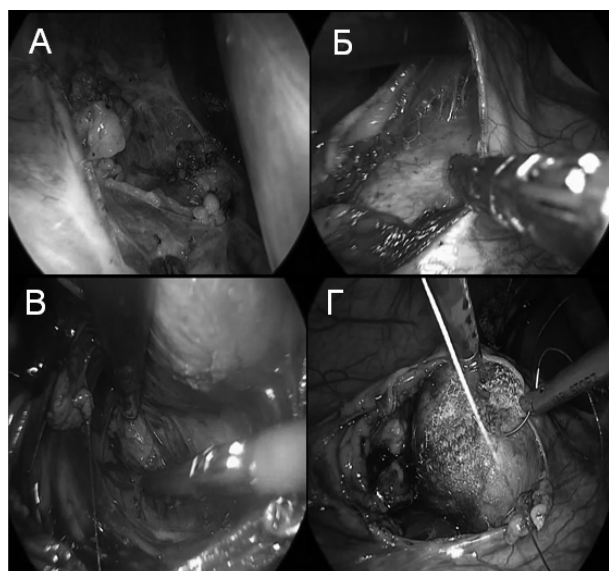


Рис. 2. А – формирование площадки для фиксации сетки на задне-боковой поверхности брюшной стенки, Б – формирование тоннеля подбрюшинно от нижнего полюса почки до выделенной площадки, В – формирование аналогичного тоннеля по задней поверхности почки между ней и брюшной стенкой, Г – фиксация обеих частей проленовой ленты в ранее намеченной точке

дами и мочеточником (рис 2В), сетка, фиксированная степлером в ложе и проведенная в тоннель за почкой, фиксировалась двумя-тремя швами в области нижнего полюса и после выведения из подбрюшинного тоннеля фиксировалась так же в ложе (рис. 2Г).

Продолжительность операции составляла в среднем 76 ± 13 минут обращает внимание кривая сокращения времени операции по мере получения опыта: первая операция составила по продолжительности 156 минут, 5–10 – в среднем 91 ± 14 минут, для последних пяти – 68 ± 12 минут.

Послеоперационных осложнений отмечено не было.

Обсуждение

Возраст, оптимальный для выполнения вмешательства, по настоящее время не определен. Heiland G. (1978) оперировал 29 пациентов детского возраста, считая показанием к операции рецидивирующий пиелонефрит на фоне нефроптоза [8]. Тен Ю.В. (2023) рекомендует выполнять операцию в подростковом возрасте до развития осложнений [3]. Пулатов А.Т. (2006) также представлял свой опыт хирургического лечения нефроптоза у подростков, считая показанной операцию с возраста 12–14 лет, в этой возрастной группе им был оперировано 8 пациентов [9]. Существует мнение о том, что консервативное лечение нефроптоза позволяет достичь эффекта только у 13% пациентов и не может быть рекомендовано как основной метод [6]. Иные исследователи – Антонов А.В. (2013) – не рекомендуют выполнять нефропексию ранее 18–20 лет, считая, что операция противопоказана до полного завершения роста и формирования взрослого организма [10]. Gunerli C. (2014) оперировал 7 пациентов в возрасте 34–47 лет [11].

Если само определение нефроптоза обозначено достаточно конкретно – смещение на 2 позвонка или 5 см, то показания к операции трактуются авторами индивидуально и достаточно свободно, т.к.

не имеют четких формулировок в рекомендациях [12]. Mogorovich A. (2018) считал основным показанием стойкий болевой синдром, нарушающий привычную для конкретного пациента профессиональную и бытовую жизнедеятельность, при смещении почки более 5 см [13]. Strohmeyer D.M. (2004), формируя показания в своей серии, отмечал выраженный болевой синдром, требующий приема анальгетиков у 19 из 26 пациенток (73%), ИМБС у 10 (38%) и микрогематурию у 9 (34%), им же было отмечено снижение индекса резистентности (R_i) более чем на 0,1 при проведении доплерографии [12]. Абоян И.А. (1999) рассматривал как показания к операции болевой синдром у всех пациентов, признаки пиелонефрита у 31% и гипертензию у 8% пациентов в своей когорте [6]. Тен Ю.В. (2023) рекомендует выполнять вмешательство по выявлении в подростковом возрасте, до развития осложнений, в том числе и стойкого болевого синдрома [3]. Противовесом ему является мнение Тонян А.Г. (2015) о том, что на сегодняшний день лечение нефроптоза может быть реализовано в практике только при наличии осложнений и даже в этом случае нет убедительных данных, демонстрирующих необходимость такого лечения [7].

С первого применения нефропексии в клинической практике в 1881 г. E. Hahn методы вмешательства претерпели значительную трансформацию. Период до 90-х годов XX века характеризовался активным применением «открытой» хирургией нефроптоза со значительным разнообразием методик [14]. Пулатов А.Т. (1993) использовал лоскут поясничной мышцы на сосудистой ножке [15]. Данный доступ находит применение и в настоящее время. Тен Ю.В. (2023) применяет фиксацию рассеченной капсулы почки к 12-му ребру из минидоступа, обосновывая его применение сопоставимой с лапароскопическим вмешательством эффективностью и отсутствием инородных тел в паранефральном пространстве [3]. Однако другие авторы утверждают, что открытый доступ в хирургии нефроптоза в настоящее время не должен находить применения [10].

Развитие хирургии нефроптоза, расширение показаний к хирургическому вмешательству и активизация интереса связаны с применением лапароскопии [5]. Urban D.A. (1993) оперируя пациентов с симптоматическим нефроптозом, демонстрировал высокую эффективность метода при минимальной инвазивности [16]. Elashry O.M. (1995) опубликовал серию из 6 пациентов, которым он выполнил лапароскопическую фиксацию почки посредством интракорпорального шва, используя поясничную мышцу и капсулу почки, автором отмечено во всех случаях купирование симптомов [17]. Абоян И.А. (1999) выполнил 78 лапароскопических нефропексий в собственной модификации с использованием проленовой сетки, отметив хорошие результаты (купирование клиники, нормализация показателей кровотока) у 74,3% и удовлетворительные (уменьшение болевого синдрома, улучшение показателей кровотока) у 24,4% [6]. Mogorovich A. (2018) рассматривает лапароскопический доступ как «золотой стандарт» в лечении нефроптоза. Автором были обобщены 146 случаев лапароскопического вмешательства с наложением швов по задней поверхности почки и 33 случая с применением сетки, частота положительных результатов составила 85,5% и 95% соответственно, эффективность же «открытых» вмешательств оценена им в 82,6% [13]. Strohmeyer D.M. (2004) представил серию из 26 пациенток, которым была выполнена лапароскопическая нефропексия с фиксацией почки швами к поясничной мышце после коагуляции ложа

на брюшине, автор отметил у 20 пациенток исчезновение клинических симптомов и нормализацию показателей по данным доплерографии – 77% и уменьшение симптомов с тенденцией к нормализации показателей доплерографии у 6–23% [12]. Lee D.I. (2004) использовал лапароскопический доступ для фиксации к поперечной фасции живота капсулы Герата и околопочечной клетчатки пластиковые клипсы типа «Нем-о-лок» с хорошим результатом [18]. В последующем его положительное мнение о методике подтвердил собственной серией наблюдений Guneri C. (2014), отметивший практически полное исчезновение болевого синдрома и уменьшение смещаемости почки по данным экскреторной урографии у всех 7 пациенток своего исследования [11]. В настоящее время лапароскопическая нефропексия принята как основной метод лечения нефроптоза [4].

Вслед за лапароскопией в хирургии нефроптоза находит применение и роботическая техника, одно из первых описаний применения робота опубликовано Partin A. W. (1995), выполнившего в числе разнообразных 17 урологических операций и нефропексию [19]. В детской практике первая роботическая нефропексия выполнена Bansal D. (2013) у ребенка 12 лет с положительным результатом [20]. В последние 10–15 лет ряд

авторов подтвердили высокую эффективность метода, однако ими было признано, что при сопоставимых с лапароскопической нефропексией результатах затраты существенно выше, что ограничивает применение роботического вмешательства [21, 22].

Заключение

Нефропексия не является частой операцией в детском возрасте, однако в ряде случаев ее выполнение, безусловно, показано. Показанием является выраженный болевой синдром, ограничивающий физическую и социальную активность пациента, обструктивные изменения мочевыводящих путей, рецидивирующие инфекции на фоне неэффективности консервативной терапии. Лапароскопический доступ является «золотым стандартом» выполнения нефропексии, применение «открытых» традиционных методик в настоящее время находит ограниченное применение.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Hatzinger M., Langbein S., de la Rosette J. et al. Die Nephropexie im Wandel der Zeit. Aspekte einer historischen operations technik. *Der Urologe*. 2007; 46 (2): 166–169. DOI: 10.1007/s00120-006-1280-7.
2. Barber N. J. & Thompson P. M. (2004). Nephroptosis and nephropexy-hung up on the past? *Europe Anurology*. 2004; 46 (4): 428–433. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.03.023.
3. Тен Ю.В., Метальников А.И., Фролкова К.Р., Пономарева Е.В. Оригинальный способ нефропексии у детей // Вятский медицинский вестник. 2023. № 3 (79). С. 28–32. [Ten Yu. V., Metal'nikov A. I., Frolova K. R., Ponomaryova E. V. Innovative method of nephropexy in children. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2023; 3–79: 28–32. (In Russ.)] DOI:10.24412/2220-7880-2023-3-28-32.
4. Нестеров С.Н., Ханалиев Б.В., Мамедов Х.Х. Современный взгляд на проблемы нефроптоза // Вестник национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова. 2014. Т. 9. № 2. С. 99–105. [Nesterov S. N., Khanaliev B. V., Mamedov Kh. Kh. Modern look at the nephroptosis problem. *Vestnik natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni N. I. Pirogova*. 2014; 9 (2): 99–105. (In Russ.)]
5. Moss S. W. Floating kidneys: a century of nephroptosis and nephropexy. *The Journal of Urology*. 1997 Sep; 158 (3 Pt 1): 699–702.
6. Абоян И.А., Хитарьян А.Г., Левин Э.Г. и др. Малоинвазивный способ лечения нефроптоза // Урология и нефрология. 1999. № 2. С. 25–28. [Aboyan I. A., Khitar'yan A. G., Levin E. G. et al. Maloinvazivnyi sposob lecheniya nefroptoza. *Urologiya i nefrologiya*. 1999; 2: 25–28. (In Russ.)]
7. Таниян А.Г., Татевосян А.С., Халафян А.А. и др. Функциональные лучевые методы исследования в диагностике патологической подвижности почки // Исследования и практика в медицине. 2015. Т. 2. № 3. С. 43–50. [Tanyan A. G., Tatevosyan A. S., Khalapyan A. A. et al. Functional beam research methods in the diagnosis of abnormal mobility of kidney. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2015; 2 (3): 43–50. (In Russ.)] DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-3-43-50.
8. Heiland G., Unrein H. D. & Nentwich H. J. (1978). Did operative Behandlung der Nephroptose im Kindesalter [Surgical treatment of nephroptosis in children]. *Zeitschrift fur Urologie und Nephrologie*. 71 (12), 875–879.
9. Пулатов А.Т. Нефроптоз у детей // Детская хирургия. 2006. № 5. С. 6–8. [Pulatov A. T. Nephroptosis in children. *Detskaya khirurgiya*. 2006; 5: 6–8. (In Russ.)]
10. Антонов А.В. Эндовидеохирургическое лечение нефроптоза // Урологические ведомости. 2013. Том III. № 2. С. 35–40.

[Antonov A. V. Endovideosurgical treatment of nephroptosis. *Urologicheskie vedomosti*. 2013; 3 (2): 35–40. (In Russ.)] DOI: 10.17816/uroved3235-40.

11. Guneri C., Tunc L., Kiras M. et al. Laparoscopic nephropexy with polymer clips. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2014. Jan-Mar; 18 (1): 116–119. DOI: 10.4293/108680813X13693422519235.

12. Strohmeier D. M., Peschel R., Effert P. et al. Changes of renal blood flow in nephroptosis: assessment by color Doppler imaging, isotope renography and correlation with clinical outcome after laparoscopic nephropexy. *European urology*, 2004; 45 (6): 790–793. DOI: 10.1016/j.eururo.2003.12.011.

13. Mogorovich A., Selli C., De Maria M. et al. Clinical reappraisal and state of the art of nephropexy. *Urologia*. 2018; 85 (4): 135–144. DOI: 10.1177/0391560317749191.

14. Hahn E. Die operative Behandlung der beweglichen Nierendurch Fixation. *Zentralbl. Chirurgie*. 1881; 29: 449–556.

15. Пулатов А.Т. Нефроптоз у детей // Хирургия. 1993. № 8. С. 12–16. [Pulatov A. T. Nephroptosis in children. *Khirurgiya*. 1993; 8: 12–16. (In Russ.)]

16. Urban D. A. Laparoscopic nephropexy for symptomatic nephroptosis: initial case report. *J. Endourol*. 1993; 7: 27–30.

17. Elashry O. M., Nakada S. Y., McDougall E. M. & Clayman R. V. Laparoscopic nephropexy: Washington University experience. *The Journal of urology*. 1995; 154 (5): 1655–1659. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)66740-5

18. Lee D. I., Clayman R. V. Standart transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy for clinical T1–3a, N0, and M0 tumors. In: Cadeddu J. A. *Laparoscopic Urologic Oncology*. 1st ed. Totowa, NJ: Humana Press, Inc. 2004; 3–18.

19. Partin A. W., Adams J. B., Moore R. G. & Kavoussi L. R. Complete robot-assisted laparoscopic urologic surgery: a preliminary report. *Journal of the American College of Surgeons*. 1995; 181 (6): 552–557.

20. Bansal D., Defoor W. R. & Noh P. H. Pediatric robotic assisted laparoscopic nephropexy: case study. *Springer Plus*. 2013; 2: 321. DOI: 10.1186/2193-1801-2-321.

21. Gatti L., Antonelli A., Peroni A. et al. Sliding-clip robotic nephropexy [Sliding-clip robotic nephropexy]. *Urologia*. 2012; 79 (Suppl.19): 50–52. DOI: 10.5301/RU.2012.9739.

22. Baldassarre E., Marcangeli P., Viganò M. et al. Robotic nephropexy in case of symptomatic nephroptosis. *Archivio Italiano di Urologia, Andrologia*. 2011; 83 (3): 160–162.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 617-002.3-022.7:619.94]-078

DOI 10.24412/2220-7880-2025-2-31-36

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И МОНИТОРИНГ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, В ЭКСТРЕННОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

^{1,3}Аксельров М.А., ²Разин М.П., ³Фоминых О.О., ³Черкасова И.А., ¹Аксельров Е.М., ⁴Тулуджан А.П.¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54), e-mail: akselrov@mail.ru²ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112)³ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», Тюмень, Россия (625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75/2)⁴ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия (350063, г. Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, 4)

Для обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи, снижения частоты инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, внедряются технологии эпидемиологического мониторинга с изучением свойств выделенных микроорганизмов и определением факторов риска их возможного распространения. В работе представлен трехлетний материал санитарно-бактериологических исследований, проведенных в крупном экстренном хирургическом стационаре. Определены основные микробиологические патогены, выделенные из крови больных гнойно-септическими заболеваниями (*E. coli*, *Klebs. pneumonia*, *Staph. aureus*), мочи (*Ps. aeruginosa*, *Klebs. pneumonia*, *Staph. aureus*), трахеобронхиального дерева (*Ps. aeruginosa*, *Klebs. pneumonia*, *Acinetobac. baumannii*), что коррелирует с данными посевов из послеоперационных ран (*E. coli*, *Klebs. pneumonia*, *Staph. aureus*). Результаты разнообразных посевов и смывов выявили проблему устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам. Наиболее распространенными из инфекций, связанных с медицинской помощью, признаны поверхностные инфицирования послеоперационной раны, инфекции нижних дыхательных путей, катетер-ассоциированные инфекции кровотока (периферическая катетеризация). Авторами предложен комплекс мер по снижению рисков выявленных неблагоприятных явлений.

Ключевые слова: микробиологический мониторинг, гнойно-септические заболевания, хирургический стационар.

MICROBIOLOGICAL DIAGNOSTICS AND MONITORING OF BACTERIAL NOSOCOMIAL INFECTIONS IN THE SURGICAL INTENSIVE CARE UNIT

^{1,3}Aksel'rov M. A., ²Razin M. P., ³Fominykh O. O., ³Cherkasova I. A., ¹Aksel'rov E. M., ⁴Tulujan A. P.¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54), e-mail: akselrov@mail.ru²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)³Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia (625039, Tyumen, Mel'nikaite St., 75/2)⁴Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia (350063, Krasnodar, Mitrofan Sedin St., 4)

In order to reduce the incidence of nosocomial infections (NIs) and implement epidemiological safety, epidemiological monitoring is used. Properties of isolated microorganisms are studied and possible risk factors for their spreading are determined. The paper presents the results of a three-year sanitary and bacteriological study conducted in a large surgical emergency unit. The most common pathogens isolated from the blood of patients with purulent septic infections (*E. coli*, *Klebs. pneumonia*, *Staph. aureus*), urine (*Ps. aeruginosa*, *Klebs. pneumonia*, *Staph. aureus*), and tracheobronchial tree (*Ps. aeruginosa*, *Klebs. pneumonia*, *Acinetobac. baumannii*) have been determined. The obtained data correlate with the results of culture from postoperative wounds (*E. coli*, *Klebs. pneumonia*, *Staph. aureus*). The study has revealed microorganism resistance to disinfectants. Postoperative wound infections, lower respiratory tract infections, catheter-associated bloodstream infections are the most common NIs. The authors propose measures to reduce the incidence of the adverse events.

Keywords: microbiological monitoring, purulent septic infections, surgery department.

Введение

Объединяющее название для инфекций, которые возникли во время нахождения пациента в стационаре, – инфекции, связанные с медицинской помощью (ИСМП) [1, 2]. Профилактической мерой для обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи, снижения частоты ИСМП является внедрение технологии управления риском (риск-менеджмент) и эпидемиологического мониторинга с изучением свойств выделенных микроорганизмов и определением факторов риска их возможного распространения [3–5].

Цель работы: улучшить результаты лечения пациентов в стационаре путем профилактики внутрибольничной инфекции.

Материал и методы

За период 2021–2023 гг. проведен анализ санитарно-бактериологических исследований смывов (5588), посевов с операционного поля и рук операционной бригады (328), с изделий медицинского назначения (294), воздуха (801), из автоклавов (40), а также контроля эффективности дезинфекционных средств (23). Изучены аварийные ситуации, возникшие во время работы, а также результаты проведенных аудитов в детском и взрослом подразделениях Областной клинической больницы № 2 г. Тюмени. Биологические жидкости для бактериологического исследования забирались у больных гнойно-септическими заболеваниями (различными формами перитонита, остеомиелита, деструктивных пневмоний). Статистический анализ полученных данных проводился с использованием среды для статистических вычислений R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и Microsoft Excel. При проверке статистических гипотез использовался уровень значимости $p=0,05$.

Результаты исследования

Микробиологический мониторинг – это комплексное и динамическое наблюдение за патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, выделенными от пациентов, их свойствами и особенностями циркуляции штаммов в стационаре. Создание системы микробиологического мониторинга позволяет выявлять предвестники эпидемиологического неблагополучия и эффективно проводить необходимые профилактические и противоэпидемические мероприятия [6].

С целью изучения этиологической структуры проведено бактериологическое исследование 36 494 образцов клинического материала: отделяемое из ран, моча, кал, мокрота, материал из трахеобронхиального дерева, ликвор, кровь, мазки из носа, зева и трахеостомы, а также посевов извлеченных катетеров (сосудистые и мочевые).

Как видно из диаграммы, преобладающим микробом, который высевался из крови в 2023 г., является *Escherichia coli* с коэффициентом разнообразия популяции возбудителя 0,89 и удельным весом PR-штаммов 84,2%. Следующим микроорганизмом по распространенности высева крови стала *Klebsiella pneumoniae* (коэффициент разнообразия популяции возбудителя 0,79, удельный вес PR-штаммов 51,4%). *Staphylococcus aureus* занимает третье место по распространенности (0,98 и 17,6%: соответственно).

На рисунке 2 представлена микрофлора, выявленная при посевах мочи.

Из диаграммы видно, что преобладающим микробом, который высевался из мочи в 2023 г., является *Pseudomonas aeruginosa* с коэффициентом разнообразия популяции возбудителя 0,81 и удельным весом PR-штаммов 78,7%. *Klebsiella pneumoniae* имеет коэффициент разнообразия популяции возбудителя 0,58, а удельный вес PR-штаммов 62,9%. *Escherichia coli*

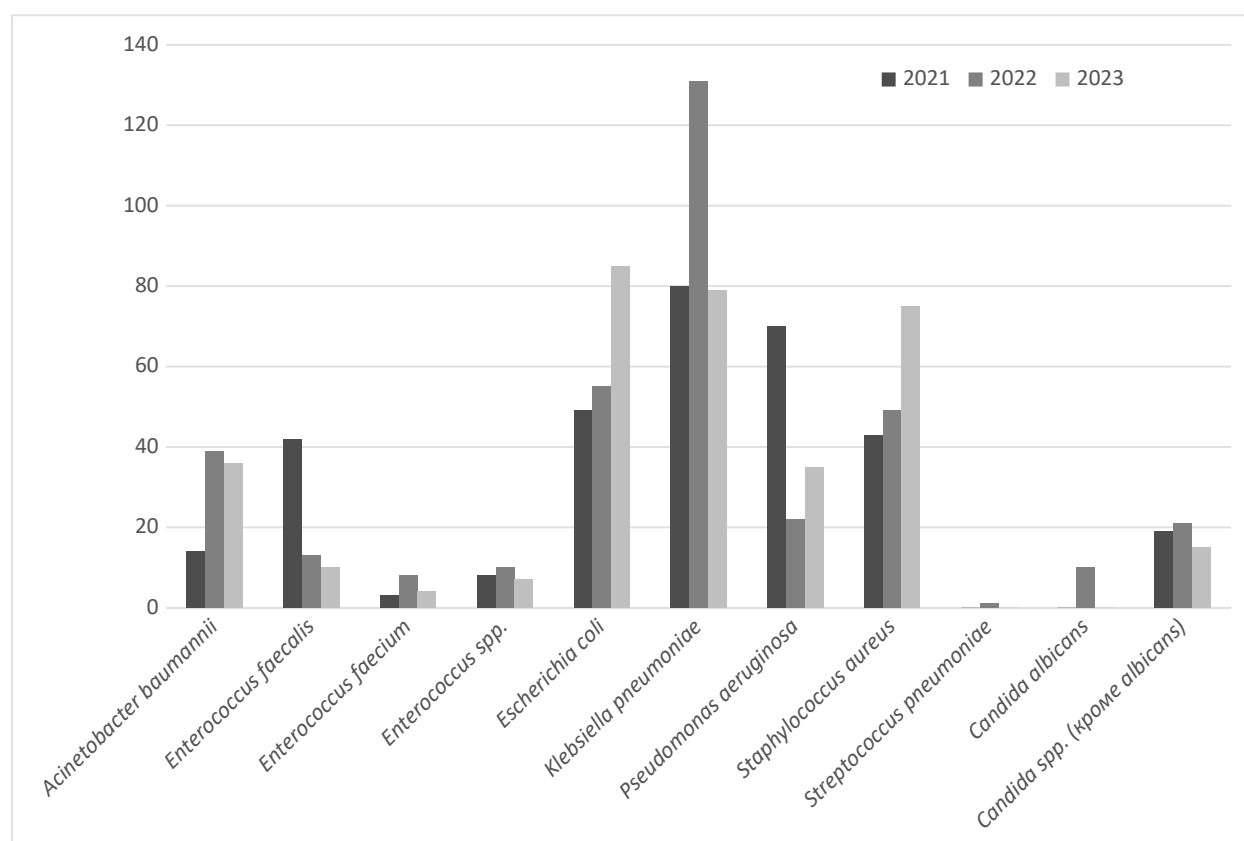


Рис. 1. Микроорганизмы, высевавшиеся из крови пациентов (абс.)

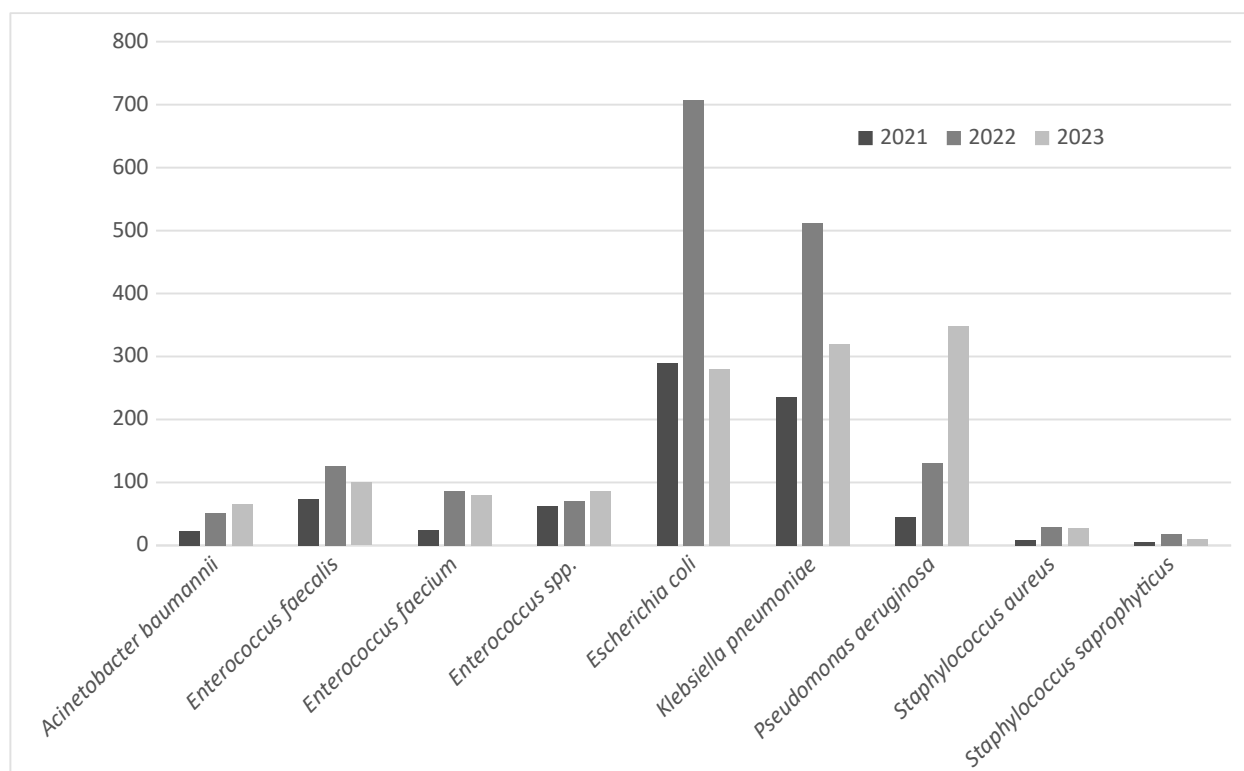


Рис. 2. Микроорганизмы, выделенные из мочи пациентов (абс.).

в моче имеет коэффициент разнообразия 0,79 с удельным весом PR-штаммов 28,6%.

На рисунке 3 представлены результаты посевов мокроты и бронхоальвеолярного лаважа пациентов.

Выявлено, что преобладающим микробом в 2023 г. является *Pseudomonas aeruginosa* с коэффициентом разнообразия популяции возбудителя 0,87 и удельным весом PR-штаммов 72,8%. Далее по распространенности идут *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*

с коэффициентом разнообразия возбудителя 0,73 и 0,9 и удельным весом PR-штаммов 47,8 и 67,1% соответственно.

Рисунок 4 отражает состояние посевов из послеоперационных ран.

Ведущим микроорганизмом, который высевался из послеоперационной раны в 2023 г., является *Escherichia coli* с коэффициентом разнообразия популяции возбудителя 0,64 и удельным весом PR-штаммов

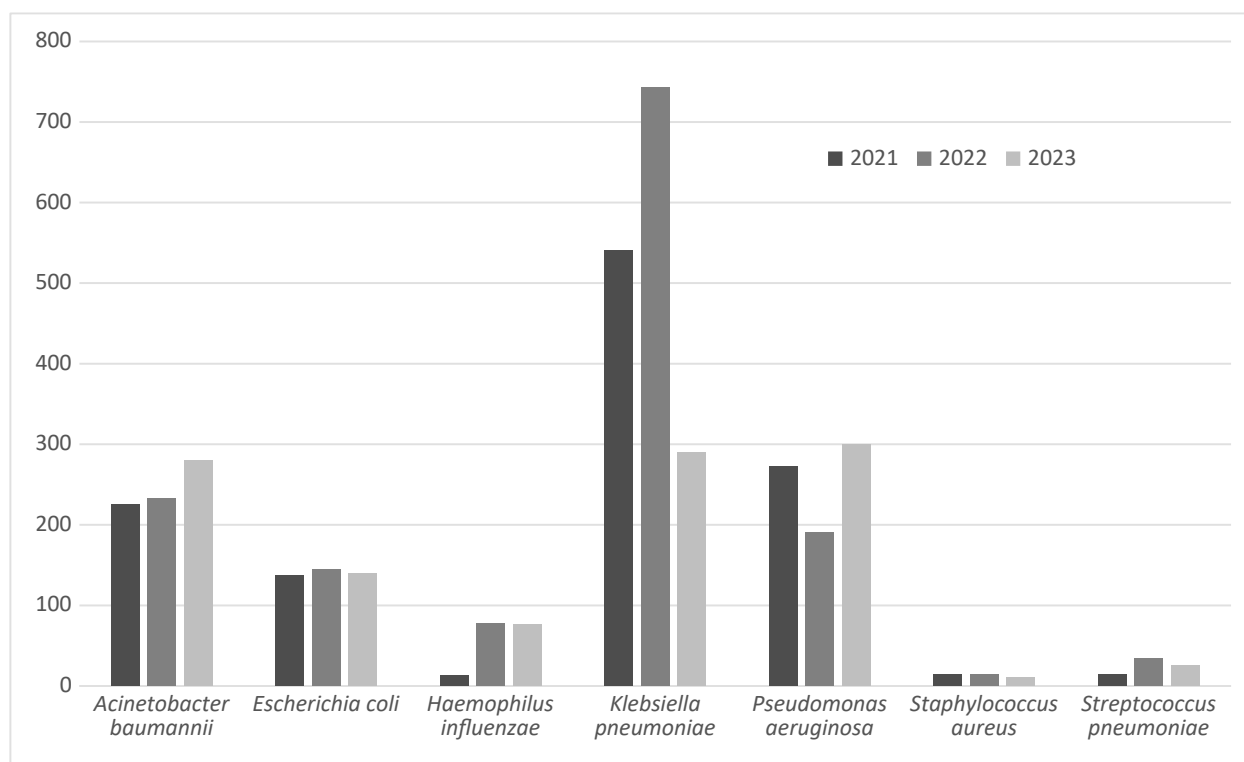


Рис. 3. Микроорганизмы, выделенные из мокроты пациентов (абс.).

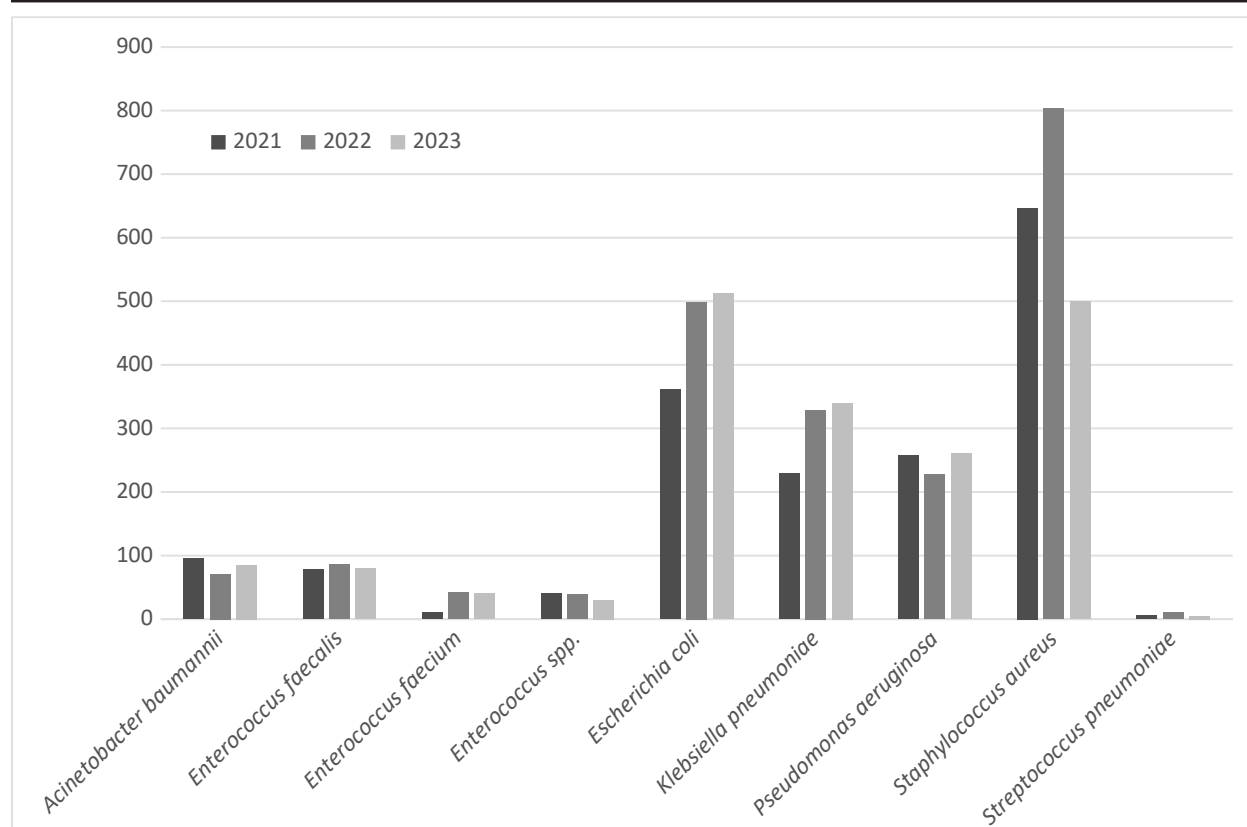


Рис. 4. Микроорганизмы, высеявшиеся из операционных ран пациентов (абс.)

74,8%. *Klebsiella pneumoniae* выявлена у 340 пациентов и имеет коэффициент разнообразия 0,79 с удельным весом PR-штаммов 62,3%. *Staphylococcus aureus* в ранах пациентов коэффициентом разнообразия 0,81, а удельный вес штаммов 14,3%.

Одной из составляющих эпидемиологическую безопасность медицинской помощи является эпидемиологическая безопасность медицинских технологий

и больничной среды [7–9]. В таблице представлены результаты санитарно-бактериологических исследований, выполненных в нашем стационаре.

Как видно из полученных результатов, появляется проблема устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам, применяемым для обработки операционного поля, что ставит вопрос о пересмотре их распределения и использования.

Таблица

Результаты санитарно-бактериологических исследований

Вид исследования	Количество положительных (абс./%)		
	2021	2022	2023
Смывы на бактерии группы кишечной палочки	431 (0)	287 (12/4,2)	312 (11/3,5)
Смывы на условно-патогенную микрофлору	2435 (52/2,1)	2435 (117/4,9)	2287 (27/1,2)
Воздух	437 (0)	364 (4/1,1)	270 (2/0,7)
Смывы с изделий медицинского назначения в операционной (хирургический набор)	294 (0)	200 (0)	180 (0)
Смывы с рук хирурга	128 (8/6,2)	130 (5/3,9)	130 (4/3,1)
Смывы с операционного поля	128 (5/3,9)	130 (4/3,1)	130 (2/1,5)
Смывы с материалов, полученных из автоклава	40 (0)	40 (0)	40 (0)
Смывы после обработки операционного поля дезинфицирующим средством	25 (4/16)	30 (5/16,7)	23 (14/61)

На рисунке 5 представлены показатели ИСМП в нашем стационаре.

Наиболее распространенными из ИСМП были инфекции области хирургического вмешательства, другими словами, инфицирование послеоперационной раны. Поверхностные, затрагивающие только кожу, отмечены чаще – в 52%. Глубокие, с инфицированием подкожных тканей зафиксированы в 48%, причем в 26% наблюдений были затронуты и внутренние органы. На втором месте по частоте являлись инфекции нижних дыхательных

путей (ИНДП). В 72% причиной было проведение искусственной вентиляции легких, в 17% – пневмония и в 11% – эндобронхит. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК) – инфекции, развивающиеся у человека в результате использования сосудистого катетера для введения лекарственных средств, забора проб крови или иных процедур при оказании медицинской помощи. Следует отметить, что в 73% из всех наблюдений осложнения зафиксированы при катетеризации периферических сосудов. Инфекции мочевыводящих

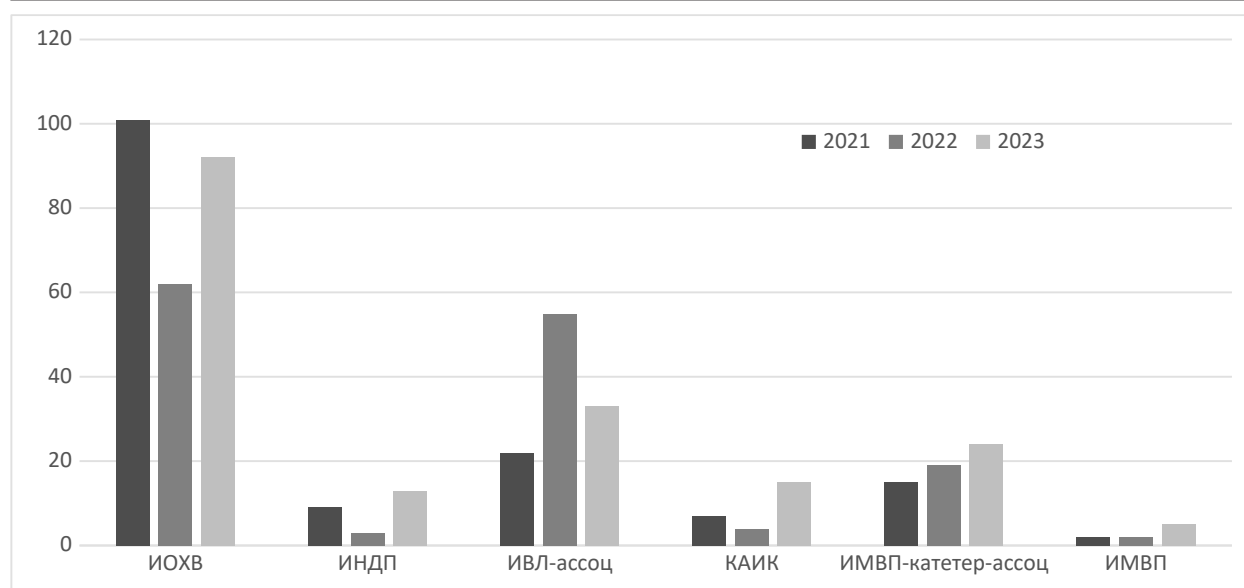


Рис. 5. Показатели ИСМП

путей в структуре ИСМП в 83% наблюдений были связаны с постановкой мочевого катетера.

Обсуждение

ИСМП – инфекции у пациентов, возникающие при оказании любой медицинской помощи в лечебном учреждении, которая отсутствовала и не находилась в инкубационном периоде на момент обращения данного пациента за медицинской помощью, а также инфицирование медицинских работников во время профессиональной деятельности [10, 11]. ИСМП являются одной из самых актуальных мультидисциплинарных проблем современного здравоохранения в силу широкого распространения, негативных последствий для здоровья пациентов, персонала и экономики государства [12, 13]. В мире ежегодно у 1,7 млн госпитализированных пациентов возникают осложнения в виде ИСМП. При этом один из 17 случаев ИСМП заканчивается летально [14].

В структуре заболеваемости ИСМП, по литературным данным, первое место занимают катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК) – $52,0 \pm 2,4\%$, на втором месте находятся инфекции кровотока – $28,0 \pm 3,1\%$, далее следуют инфекции нижних дыхательных путей – $17,0 \pm 3,2\%$ и постинъекционные осложнения – $3,0 \pm 0,6\%$ [15–17].

Взросшие показатели ИСМП могут свидетельствовать как о проблемах, так и о более тщательном

обследовании пациентов и беспристрастной фиксации случившихся осложнений [18–20]. Возможно усугубляет ситуацию появление устойчивых к антимикробным средствам микроорганизмов, что способствует распространению и увеличению тяжести ИСМП [21, 22].

Заключение

В настоящее время инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, продолжают оставаться приоритетной проблемой здравоохранения. Качественное и безопасное пребывание в стационаре пациентов и персонала – одна из главных целей системы здравоохранения. Для ее выполнения требуются своевременное выявление и учет ИСМП; передача экстренных извещений и внедрение карт/протоколов с определением эпидемиологически значимых показателей; проведение регулярного микробиологического мониторинга с интерпретацией полученных посевов и ротацией антибактериальных препаратов; проведение инструктажа и аудитов с персоналом по эпидемиологической безопасности и гигиене рук.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Шибачева Н.Н., Орлова С.Н., Копышева Е.Н. и др. Организация работы медицинских учреждений по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: учебное пособие для врачей. ИвГМА Минздрава России, 2014. [Shibacheva N.N., Orlova S.N., Kopysheva E.N. et al. Organizatsiya raboty meditsinskikh uchrezhdeniy po profilaktike infektsii, svyazannykh s okazaniem meditsinskoi pomoshchi: Manual. IvSMA; 2014. (In Russ.)]
2. Желнина Т.П., Бруси́на Е.Б. Эффективность эпидемиологического мониторинга в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019. Т. 18. № 3. С. 84–88. [Zhelnina T.P., Brusina E.B. The effectiveness of epidemiological monitoring in the prevention of healthcare-associated infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 84–88. (In Russ.)] DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-84-88.
3. Бруси́на Е.Б., Барбараш О.Л. Управление риском инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (риск-

менеджмент) // Медицинский альманах. 2015. Т. 40. № 5. С. 22–25. [Brusina E.B., Barbarash O.L. Risk management of infections connected with providing medical aid (risk management). *Medical Almanac*. 2015; 5 (40): 22–25. (In Russ.)]

4. Светличная Ю.С., Колосовская Е.Н., Кафтырева Л.А. и др. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 1 (74). С. 9–14. [Svetlichnaya Yu.S., Kolosovskaya E.N., Kaftyreva L.A. et al. Microbiological Monitoring in Epidemiological Surveillance for Hospital Infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014; 1–74: 9–14. (In Russ.)]

5. Risk assessment. A brief guide to controlling risks in the workplace. Published by the Health and Safety Executive INDG 163 (rev4); 2014. Доступно по: www.hse.gov.uk/pubns/indg163.pdf. Ссылка активна на 04.06.2017.

6. Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Шабанова Н.Е. и др. Организация микробиологической диагностики и мониторинга воз-

будителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в отделениях неонатального профиля // Акушерство и гинекология. 2020. № 8. С. 177–186. [Pripitnevich T. V., Lyubasovskaya L. A., Shabanova N. E. et al. Organization of microbiological diagnostics and monitoring of pathogens associated with the provision of medical care in neonatal departments. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020; 8: 177–186. (In Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2020.8.177–186.

7. Набиева А. С., Асламов Б. И., Шилохвостова Е. М. и др. Эпидемиологическая характеристика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в детской кардиохирургии // Профилактическая и клиническая медицина. 2022. № 3 (84). С. 36–41. [Nabieva A. S., Aslanov B. I., Shilohvostova E. M. et al. Epidemiological characteristics of infections associated with medical care in pediatric cardiac surgery. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2022; 3 (84): 36–41. (In Russ.)] DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_36.

8. Брико Н. И., Брусина Е. Б., Зуева Л. П. и др. Общее содержание и ключевые компоненты эпидемиологической безопасности медицинской деятельности // Поликлиника. 2015; 1 (3): 12–16. [Briko N. I., Brusina E. B., Zueva L. P. et al. General content and key components of the epidemiological safety of medical activities. *Polyclinic*. 2015; 1–3: 12–16. (In Russ.)]

9. Желнина Т. П., Борзова Н. В. Микробиологический мониторинг в обеспечении эпидемиологической безопасности работы современного стационара // Инфекционные болезни. 2015. Т. 13 (S1). С. 127. [Zhelnina T. P., Borzova N. V. Microbiological monitoring in ensuring the epidemiological safety of the work of a modern hospital. *Infectious Diseases*. 2015; 13 (S1): 127. (In Russ.)]

10. Косова А. А., Чалапа В. И. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, в стационарах России: опыт метаанализа заболеваемости // Здоровье населения и среда обитания. 2018. Т. 12. С. 57–64. [Kosova A. A., Chalapa V. I. Infections associated with giving medical care in hospitals of Russia: experience of meta-analysis of morbidity. *Public Health and Life Environment*. 2018; 12: 57–64. (In Russ.)]

11. Horan T. C. CDC/NHSN surveillance definition of health-care associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American Journal of Infection Control*. 2008; 5 (36): 309–332.

12. Брусина Е. Б., Зуева Л. П., Ковалишена О. В. и др. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики. Часть 2. Основные положения // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17. № 6. С. 4–10. [Brusina E. B., Zueva L. P., Kovalishena O. V. et al. Healthcare-Associated Infections: Modern Doctrine of Prevention. Part 2. Key Provisions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (6): 4–10. (In Russ.)] DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-10.

13. Орлова О. А., Семенов Т. А., Акимкин В. Г., Юмцунова Н. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика катетер-ассоциированных инфекций кровотока у пациентов онко-гематологического профиля // Медицинский алфавит. 2020. № 34. С. 9–12. [Orlova O. A., Semenenko T. A., Akimkin V. G., Yumtsunova N. A.

Clinical and epidemiological characteristics of catheter-associated bloodstream infections in patients with oncohematological profile. *Medical Alphabet*. 2020; 34: 9–12. (In Russ.)] DOI: 10.33667/2078-5631-2020-34-9-12.

14. Haque M., Sartelli M. O., McKimm J., Bakar M. A. Health care-associated infections – an overview. *Infect. Drug. Resist.* 2018; 11: 2321–2333. DOI: 10.2147/idr.s177247.

15. Teixeira Mendes E., Dulley F., Basso M. et al. Healthcare-associated infection in hematopoietic stem cell transplantation patients: risk factors and impact on outcome. *Int. J. Infect. Dis.* 2012; 16 (6): e424–e428. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.01.015.

16. Forcina A., Baldan R., Marasco V. et al. Control of infectious mortality due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017; 52 (1): 114–119. DOI: 10.1038/bmt.2016.234.

17. Abraham E. New Definitions for Sepsis and Septic Shock: Continuing Evolution but with Much Still to Be Done. *JAMA*. 2016; 315 (8): 757–759. DOI: 10.1001/jama.2016.0290.

18. Разин М. П., Аксельров М. А., Минаев С. В. и др. Клинико-микробиологические аспекты острого гематогенного остеомиелита в детской практике: современные особенности и оптимизация лечения // Вятский медицинский вестник. 2021. № 3 (71). С. 18–22. [Razin M. P., Aksel'rov M. A., Minaev S. V. et al. Clinical and microbiological aspects of acute hematogenous osteomyelitis in pediatric practice: modern features and therapy improvement. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2021; 3 (71): 18–22. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2220-2021-3-18-22.

19. Razin M. P., Yusupov Sh. A., Shamsiyev J. A. et al. Peculiarities of the course of purulent-septic diseases in children of the Community of Independent States: a multicenter study. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2021; 4 (72): 18–22. (In Russ.) DOI: 10.24412/2220-2021-4-18-22.

20. Разин М. П., Аксельров М. А., Минаев С. В., Дьяконов Д. А. Клинико-микробиологические параллели гнойно-септических заболеваний у детей // Медицинский альманах. 2019. № 5–6 (61). С. 62–65. [Razin M. P., Aksel'rov M. A., Minaev S. V., D'yakov D. A. Clinical- microbiological parallels of purulent-septic diseases in children. *Medical Almanac*. 2019; 5–6 (61): 62–65. (In Russ.)] DOI: 10.21145/2499-9954-2019-5-62-65.

21. Ноздреватых И. В., Шулакова Н. И., Трушкина Е. В. и др. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Междисциплинарный подход // Московская медицина. 2019. № 4 (32). С. 77–78. [Nozdrevatykh I. V., Shulakova N. I., Trushkina E. V. et al. Healthcare Associated Infections: A Multidisciplinary Approach. *Moskovskaya meditsina*. 2019; 4 (32): 77–78. (In Russ.)]

22. Даудова А. Д., Абдрахманова Р. О., Ясенявская А. Л. и др. Перспективы фаготерапии бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // Антибиотики и химиотерапия. 2022. Т. 67 № 11–12. С. 56–63. [Daudova A. D., Abdrahmanova R. O., Yasyenyavskaya A. L. et al. Prospects for Phage Therapy for Healthcare-Associated Bacterial Infections. *Antibiotiki i Khimoterapiya*. 2022; 67 (11–12): 56–63. (In Russ.)] DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-56-63.

УДК: 615.065:547:591.436.2

DOI 10.24412/2220-7880-2025-2-36-41

ОЦЕНКА УЛЬЦЕРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ α -ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА ПРИ ОСТРОМ ПАРАЦЕТАМОЛОВОМ ГЕПАТИТЕ

¹Бибик Е. Ю., ¹Иванова Э. Р., ^{1,2}Кривоколыско С. Г.

¹ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Минздрава России, Луганск, Россия (291045, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1г), e-mail: ivanovaelina03@mail.ru

²ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира Даля», Луганск, Россия (291034, г. Луганск, кв. Молодежный, 20А)

Цель: оценка ulceroprotective действия новых синтезированных производных α -цианотиоацетамида при парацетамоловом гепатите. В эксперименте участвовали 48 крыс-самцов, которым моделировали острый медикаментозный гепатит двукратным введением парацетамола в дозе 1500 мг/кг. Крысы референтной группы получали внутривенно тиапридиол в дозе 50 мг/кг, а трех экспериментальных опытных групп – исследуемые новые дериваты цианотиоацетамида в дозе 5 мг/кг. Результаты оценивали согласно 4-балльной и 5-балльной шкал. Среднее значение степени повреждения у крыс, получавших mar-037, составляет 0,43, а у группы d02-123 – 0,5. Это в 2,5 раза меньше, чем после применения тиапридиола,

и в 2 раза меньше, чем в контрольной группе, после применения парацетамола. Среднее значение степени повреждения слизистой оболочки желудка у крыс опытной группы mar-014 составляет 0,71. По результатам исследования в референтной группе, после применения тиотриазолина, повреждение СО желудка обнаружено у 100% животных, среднее значение степени повреждения составляет 1,38. Индекс изъязвления у группы с применением d02-123 составил 0,07, животных с изъязвлением – 16,70%. Индекс изъязвления у группы с применением mar-037 – 0,12, животных с изъязвлением – 28,55%. Тем временем индекс изъязвления у группы mar-014 составил 0,24 у 42,85% крыс. Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод о том, что производные цианотиоацетамида оказывают ulceroprotective действие, снижая ulcerogenic эффект парацетамола на слизистую оболочку желудка. Это дает предпосылки для дальнейшей разработки новых гетероциклических соединений данной химической структуры с выраженными противовоспалительными свойствами.

Ключевые слова: медикаментозный гепатит, ulceroprotective действие, производные α -цианотиоацетамида.

EVALUATION OF ULCEROPROTECTIVE EFFECT OF NEW α -CYANTHIOACETAMIDE DERIVATIVES IN PARACETAMOL-INDUCED ACUTE HEPATITIS

¹Bibik E. Yu., ¹Ivanova E. R., ^{1,2}Krivokolysko S. G.

¹St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia (291045, Lugansk, Quarter of 50th Anniversary of the Defense of Lugansk, 1g), e-mail: ivanova.elina03@mail.ru

²Vladimir Dahl Lugansk State University, Lugansk, Russia (291034, Lugansk, Molodezhny Quarter, 20a)

The aim is evaluation of ulceroprotective effect of newly synthesized α -cyanothioacetamide derivatives in paracetamol-induced hepatitis. The experiment involved 48 male rats, who were simulated with acute drug-induced hepatitis by double administration of paracetamol at a dose of 1500 mg/kg. The rats of the reference group received intragastric thiotriazoline at a dose of 50 mg/kg, and the three experimental groups received the new cyanothioacetamide derivatives at a dose of 5 mg/kg. The results were evaluated using a 4- and 5-point scales. The average value of damage severity in rats treated with mar-037 is 0.43, while in the d02-123 group it is 0.5. This is 2.5 times less than after the use of thiotriazoline and 2 times less than in the control group after the use of paracetamol. The average value of the severity of damage to the gastric mucosa in rats of the experimental group mar-014 is 0.71. In the reference group, after the use of thiotriazoline, gastric damage was detected in 100% of animals, the average degree of damage is 1.38. The ulceration index in the group using d02-123 was 0.07, in animals with ulceration – 16.70%. The ulceration index in the group using mar-037 was 0.12, in animals with ulceration – 28.55%. The ulceration index in the mar-014 group was 0.24 in 42.85% of the rats. Thus, it can be concluded that cyanothioacetamide derivatives have an ulceroprotective effect, reducing the ulcerogenic activity of paracetamol. Further development of newer heterocyclic derivatives with pronounced anti-inflammatory effect are needed.

Keywords: drug-induced hepatitis, ulceroprotective effect, derivatives of α -cyanothioacetamide.

Введение

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС) в современном мире являются незаменимыми лекарственными препаратами в каждой аптечке, их применяет ежедневно с лечебной целью огромное количество людей. НПВС оказывает анальгетическое действие, снимая различные по выраженности болевые синдромы, что делает их препаратами первой линии для назначения в клинической практике. Актуальной проблемой является злоупотребление НПВС без консультации врача, что приводит к развитию осложнений. Большое количество экспериментальных и клинических исследований говорит о побочных эффектах при их использовании (желудочно-кишечных, почечных, печеночных, кардиоренальных, тромбоцитарных, кожных) [1–4]. Так, например, прием неселективных НПВС (ингибирующих изоформы циклооксигеназы (ЦОГ) – ЦОГ1 и ЦОГ2) является наиболее частой причиной гастропатий [2].

Неселективные НПВС применяют в качестве базисной терапии для лечения большинства хронических инфекционных заболеваний. То есть на протяжении всего курса лечения лекарственные препараты оказывают не только положительный, но и ulcerogenic эффект, в результате чего пациенты сталкиваются с появлением различных повреждений слизистой в виде эрозий,

язв, кровотечений. Данная проблематика является перспективной для развития фарминдустрии по разработке новых соединений с менее выраженным токсическим воздействием на пищеварительный тракт человека. Согласно ряду проведенных нами экспериментальных исследований, синтезированные нами новые производные α -цианотиоацетамида обладают выраженными противовоспалительными свойствами, что создает необходимость в изучении их побочных эффектов и анализе полученных данных.

Цель исследования: оценка ulceroprotective действия новых синтезированных производных α -цианотиоацетамида при парацетамольном гепатите.

Материал и методы

На территории базы НИЛ «ХимЭкс» ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет им. Владимира Даля» МОН РФ были синтезированы 3 новых производных α -цианотиоацетамида с выраженными противовоспалительными свойствами [5–7].

Химические формулы изучаемых соединений производных замещенных дигидропиридинов и пиридин-адиазинов приведены на рисунке 1.

Согласно руководству по доклиническим исследованиям лекарственных средств была проведена оценка

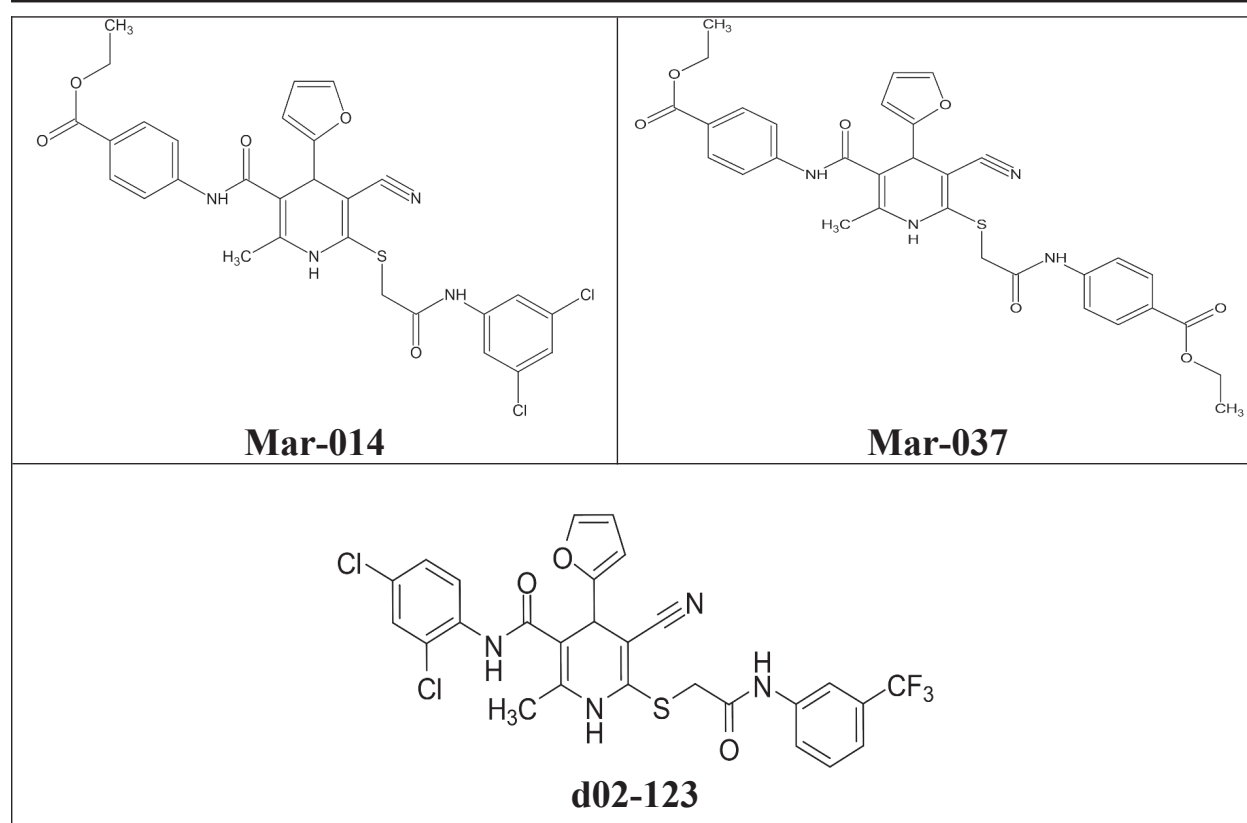


Рис. 1. Структура молекул изучаемых новых оригинальных производных цианотиоацетамида

ульцеропротекторного действия вновь синтезированных соединений [8].

Для эксперимента из вивария ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Министерства здравоохранения РФ были взяты 48 белых крыс-самцов массой 250–300 г. В научно-исследовательской лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии на испытуемых животных моделировали парацетамол-индуцированный гепатит [9]. Всех особей произвольно распределили по 8 крыс в следующие группы: интактную, контрольную, референтную и 3 экспериментальных-опытных. Исследование проводилось по схеме «профилактика – парацетамол». На протяжении трех дней контрольная группа получала 2 мл 0,9%-ного раствора NaCl; референтная группа получала тиотриазолин в дозе 50 мг/кг, 3 экспериментальные группы получали соответствующие исследуемые производные α-цианотиоацетамида в дозе 5 мг/кг. Спустя час после введения соединений всем участникам эксперимента, кроме интактной группы, вводили парацетамол внутривентрикулярно в дозе 1500 мг/кг в течение первых двух дней. На 5-й день происходил забой, препарированные желудки осматривали на наличие патоморфологических изменений, их характер и распространенность.

Ульцеропротекторное действие введенных препаратов оценивали с помощью 4-балльной и 5-балльной шкал. 4-балльная шкала имела следующие параметры оценивания: 0 – отсутствие повреждений; 0,5 – гиперемия; 1 – единичные незначительные повреждения; 2 – множественные повреждения; 3 – значительные и множественные повреждения слизистой; 4 – грубые повреждения, которые охватывают всю поверхность слизистой оболочки. Для оценки наличия повреждений слизистой оболочки желудка также использовалась и 5-балльная шкала: 0 баллов – отсутствие видимых

повреждений, 0,5 балла – гиперемия, отек, кровоизлияние; 1 балл – единичные язвы небольшого размера (до 3 язв); 2 балла – более 3 язв небольшого размера; 3 балла – одна крупная язва и несколько небольших; 4 балла – язвы крупного размера; 5 баллов – прободная язва [10]. По результатам оценки согласно вышеуказанной шкале определяли индекс изъязвлений исследуемых желудков по формуле:

$$\text{ИИ} = \frac{\text{степень изъязвления} \times \% \text{ животных с язвами}}{100\%}$$

Исследования получили одобрение комиссии по биоэтике ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Министерства здравоохранения РФ (Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г), протокол № 6 от 01.11.2023.

Определение уровня достоверности полученных результатов производилось по расчету t-критерия Стьюдента при критическом значении t-критерия 2,776 и уровне значимости $\alpha=0,05$.

Результаты и их обсуждение

Оценка слизистой оболочки желудков согласно 4-балльной шкале показала следующие результаты (табл. 1). При осмотре препарированных желудков интактной группы у всех животных никаких повреждений и дефектов слизистой оболочки обнаружено не было.

У группы контроля, получавшей парацетамол в дозе 1500 мг/кг на протяжении 2 дней, 87,5% особей имели различную степень повреждения СО. Внешне желудки этих животных были истончены, увеличены в объеме со значительным внутрижелудочным содержимым, что приводит к выводу о нарушении эвакуаторной функции вследствие возможного стеноза пилорического сфинктера. У 37,5% в группе контроля были обнаружены множественные повреждения слизистой оболочки

в виде признаков стойкого геморрагического воспаления, атрофии складок, кровоизлияния и изъязвлений. У остав-

шихся представителей слизистая оболочка желудка была гиперемирована и истончена.

Таблица 1

Оценка ульцеропротекторного действия исследуемых соединений по 4-балльной шкале

Группы животных	0 баллов	0,5 балла	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	Среднее значение степени повреждения
Интактная	8						0
Контроль	1	4		2	1		1,13
Тиотриазолин		4	1	1	2		1,38
d02-123	2	2	2				0,5
mar-014	2	2	2	1			0,71
mar-037	3	2	2				0,43

По результатам исследования в референтной группе, после применения тиотриазолина, повреждение СО желудка обнаружено у 100% животных, среднее значение степени повреждения составляет 1,38. У половины особей определялась гиперемия слизистой, вторую половину можно охарактеризовать наличием различной степени и объема повреждений от единичных до множественных и обширных (геморрагическое воспаление, точечные и распространенные кровоизлияния, эрозии и язвы) (рис. 2).



Рис. 2. Слизистая оболочка желудков крыс в референтной группе

Анализируя повреждение слизистой оболочки желудков крыс по 4-балльной шкале, выявлено, что наиболее выраженное ульцеропротекторное действие при остром парацетамоловом гепатите оказывали производные α -цианотиоацетамида с шифром **mar-037**



Рис.3. Слизистая оболочка желудков крыс опытной группы, получавших производное цианотиоацетамида с лабораторным шифром **mar-037**

и **d02-123**. Среднее значение степени повреждения у крыс, получавших образец с кодом **mar-037**, составляет 0,43, а в группе после введения соединения **d02-123** – 0,5. Это в 2,5 раза меньше, чем после применения тиотриазолина, и в 2 раза меньше, чем в контрольной группе после применения парацетамола без фармакокоррекции. У троих крыс из опытной группы **mar-037** (42,8%) не было обнаружено никаких признаков поражения слизистой оболочки желудков, у двоих (28,5%) была незначительная гиперемия, оставшиеся животные были с малыми повреждениями в виде единичных язв небольшого размера (рис. 3).

У крыс экспериментальной группы, получавших для фармакокоррекции парацетамолового гепатита образец с шифром d02-123, две особи не имели никаких изменений слизистой оболочки, препарированные желудки двух крыс можно охарактеризовать явлениями незначительного отека и гиперемии. В остальных случаях выявлены точечные кровоизлияния и единичные эрозии (рис. 4).



Рис. 4. Слизистая оболочка желудков крыс опытной группы, получавших производное цианотиоацетамида с лабораторным шифром d02-123

Среднее значение степени повреждения слизистой оболочки желудка у группы **mar-014** составляло 0,71. В 71,5% были выявлены дефекты слизистой оболочки, различные по выраженности поражения, менее чем у половины (42,8%) наблюдались не только гиперемия, но и точечные кровоизлияния с единичными эрозиями и язвами (рис. 5).

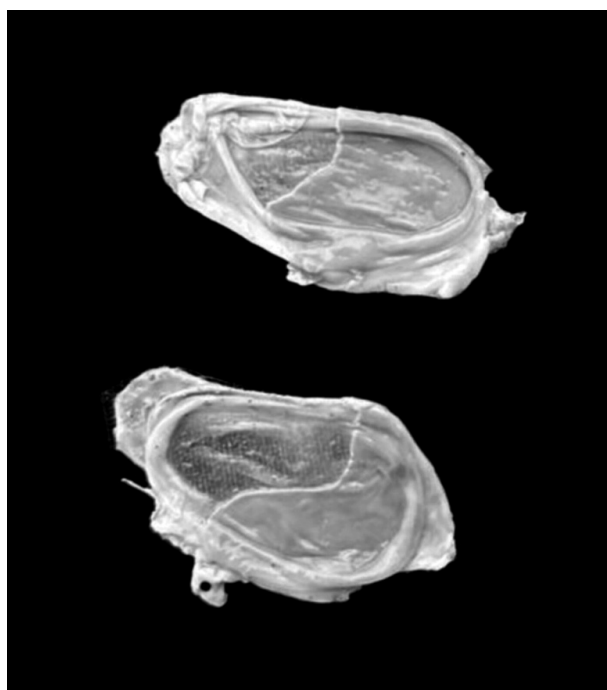


Рис. 5. Слизистая оболочка желудков крыс опытной группы, получавших производное цианотиоацетамида с лабораторным шифром **mar-014**

Согласно оценке по 5-балльной шкале, животные без изъязвлений и с нулевым индексом изъязвления (ИИ)

находились в интактной группе (без лечения и моделирования патологии) (табл. 2, 3). В контрольной группе (крысы которой получали парацетамол в дозе 1500 мг/кг двукратно) изъязвления наблюдались у 37,5% особей. На слизистой оболочке у одного из препарированных желудков язвы были крупного размера, сам желудок был отечен с кровоизлияниями. У оставшихся представителей с изъязвлениями в этой группе язвы были небольших размеров и варьировались в количестве.

У группы, которой вводили внутрижелудочно тиотриазолин, 50% крыс имели изъязвления, ИИ составил 0,57. Половина имела единичные язвы на слизистой, а у других наблюдались явления множественных небольших язв и одной крупной.

Наилучший результат в плане ульцеропротекторной активности нами зафиксирован у животных опытной группы, получавшей внутрижелудочно производное α -цианотиоацетамида с лабораторным шифром **d02-123** в дозе 5 мг/кг. Процент животных с изъязвлениями 16,70%, а ИИ составляет 0,07. Только у одной особи были обнаружены единичные язвы, большинство же обладало гиперемией с нестойким отеком или же отсутствием признаков повреждения слизистой оболочки.

Также хорошие результаты показали образцы с кодами **mar-037** и **mar-014**, как видно по данным в таблице 3. Индекс изъязвления у группы с применением **mar-037** – 0,12, животных с изъязвлением – 28,55%. ИИ у группы с фармакокоррекцией **mar-014** составил 0,24; изъязвления – у 42,85% крыс.

Таблица 2

Количество животных согласно оценке ульцеропротекторного действия по 5-балльной шкале

Группы животных	0 баллов	0,5 балла	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
Интактная	8						
Контроль	1	4	1	1		1	
Тиотриазолин		4	2	1	1		
d02-123	2	3	1				
mar-014	2	2	3				
mar-037	3	2	2				

Таблица 3

Показатели ульцеропротекторного действия

Группы животных	Число животных с повреждением	% животных с повреждением	% животных с изъязвлением	Степень повреждения	Индекс изъязвления
Интактная	0	0%	0%	0	0
Контроль (парацетамол)	7	87,5%	37,5%	1,13	0,42*
Тиотриазолин + парацетамол	8	100%	50%	1,13	0,57*
d02-123 + парацетамол	4	66,7%	16,70%	0,4	0,07
mar-014 + парацетамол	5	71,40%	42,85%	0,57	0,24*
mar-037 + парацетамол	4	57,14%	28,55%	0,43	0,12

* – статистически значимо в сравнении с показателями в интактной группе ($t < 0,05$).

Заключение

Анализируя полученные результаты, нами установлено, что новые производные α -цианотиоацетамида, обладающие выраженными противовоспалительными свойствами, способны снижать ульцерогенный эффект парацетамола на слизистую оболочку желудка. Соединением-лидером в исследовании оказалось произ-

водное α -цианотиоацетамида с шифром **d02-123** (5-cyano-N-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-furyl)-2-methyl-6-[(2-oxo-2-[[3(trifluoromethyl)phenyl]amino]ethyl)thio]-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide). Показатель индекса изъязвления слизистой оболочки крыс с экспериментальным острым парацетамоловым гепатитом на фоне фармакокоррекции этим новым соединением в данной группе в 8 раз

меньше, чем у группы сравнения, и в 6 раз меньше, чем у группы контроля. Данный эксперимент доказал перспективность разработки синтезированных нами соединений для получения новых эффективных и безопасных лекарственных средств.

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

Работа выполнена при финансовой поддержке научно-исследовательской работы в рамках государ-

ственного задания Министерства образования науки России, по теме: «Новые гетероциклические производные метиленактивных нитрилов, тиаомидов и селенамидов: синтез, свойства и биологическая активность» (шифр «FREE-2023-0002»), а также при финансовой поддержке научно-исследовательской работы в рамках государственного задания Минздрава России по теме: «Поиск новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств среди ранее неизвестных гетероциклических производных цианотиаоацетамида отечественного производства» (шифр «ZUNP-2024-0002»).

Литература/References

1. Brusselaers N., Lagergren J. Maintenance use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal cancer in a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2018; 8 (7): e021869. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-021869.
2. Насонов Е. Л., Ивашкин В. Т., Яхно Н. Н. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов по результатам совещания группы экспертов // Научно-практическая ревматология. 2017. № 55 (4). С. 452–456. [Nasonov E. L., Ivashkin V. T., Yakhno N. N. Racional'noe primenenie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov po rezul'tatam soveshchaniya gruppy ekspertov. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017; 55 (4): 452–456. (In Russ.)]
3. Морозова О. Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты: повреждающее действие на слизистую оболочку желудка и способы защиты от их ulcerогенного влияния // Интегративная физиология. 2021. № 4. С. 390–398. [Morozova O. Yu. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty: povrezhdayushchee dejstvie na slizistuyu obolochku zheludka i sposoby zashchity ot ih ul'cerogennogo vliyaniya. *Integrativnaya fiziologiya*. 2021; 4: 390–398 (In Russ.)]
4. Котова О. В., Акарачкова Е. С. Нежелательные явления нестероидных противовоспалительных препаратов: возможные варианты выхода из ситуации // Consilium Medicum. 2017. № 2–2. С. 85–90. [Kotova O. V., Akarachkova E. S. Undesirable effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: possible ways out of the situation. *Consilium Medicum*. 2017; 2 (2): 85–90. (In Russ.)]
5. Кривоколыско Д. С., Доценко В. В., Бибик Е. Ю. и др. Новые 4-(2-фурил)-1,4-дигидроникотинитрилы и 1,4,5,6-тетрагидроникотинитрилы: синтез, строение и анальгетическая активность // Журнал общей химии. 2021. Т. 91. № 9. С. 1359–1374. [Krivokolysko D. S., Dotsenko V. V., Bibik E. Yu. et al. New 4-(2-furyl)-1,4-dihydronicotinonitriles and 1,4,5,6-tetrahydronicotinonitriles: synthesis, structure, and analgesic activity // *Russian Journal of General*

Chemistry. 2021; 91 suppl. 9: 1646–1660. (In Russ.)] DOI: 10.31857/s0044460x21090079.

6. Krivokolysko D. S., Bibik E. Yu., Samokish A. A. et al. New hybrid molecules based on sulfur-containing nicotinonitriles: synthesis, analgesic activity in acetic acid-induced writhing test, and molecular docking studies. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2022; 48 suppl. 3: 628–635.

7. Бибик И. В., Бибик Е. Ю., Доценко В. В. и др. Синтез и анальгетическая активность новых гетероциклических производных цианотиаоацетамида // Журнал общей химии. 2021. Т. 91. № 2. С. 190–204. [Bibik I. V., Bibik E. Yu. et al. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russian journal of general chemistry*. 2021; 91 suppl. 2: 154–166. (In Russ.)] DOI: 10.31857/S0044460X21020025.

8. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. [Mironov A. N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya. Moscow: Grif i K; 2012. 944 p. (In Russ.)]

9. Хакимов З., Рахманов А., Сафаева Ш., Курбанова Н. Сравнительное исследование гепатопротекторной активности камеди смолы ферулы асафетида и легалона при остром токсическом гепатите индуцированного парацетамолом // Журнал биомедицины и практики. 2023. № 1 (1). С. 232–238. [Khakimov Z., Rahmanov A., Safaeva Sh., Kurbanova N. Sravnitel'noe issledovanie gepatoprotektoornoj aktivnosti kamedy smoly feruly asafetida i legalona pri ostrom toksicheskom gepatite inducirovannogo paracetamolom // *Zhurnal biomeditsiny i praktiki*. 2023; 1 (1): 232–238. (In Russ.)] DOI: 10.26739/2181-9300-2021-1-33.

10. Савохина М. В., Таран А. В. Изучение ulcerогенного и местнораздражающего действия метакрукса // СМБ. 2011. № 2. [Savokhina M. V., Taran A. V. Izuchenie ul'cerogennogo i mestnorazdrzhayushchego deistviya metakruksa. *SMB*. 2011; 2. (In Russ.)]

УДК 616.717.7-001:340.6

DOI 10.24412/2220-7880-2025-2-41-45

ТРАВМА КИСТИ ПРИ УДАРЕ КУЛАКОМ О ТВЕРДЫЙ ТУПОЙ ПРЕДМЕТ

^{1,2}Брескун М. В., ¹Мезеновская А. А., ²Алексеев С. А., ^{3,4}Баринов Е. Х., ⁵Мальцев А. Е.

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а), e-mail: kemsma@kemsma.ru

²ГБУЗ ОТ «Кузбасское клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы», Кемерово, Россия (650036, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 39а)

³ФГБОУ ВО «Российский медицинский университет» Минздрава России, Москва, Россия (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1)

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки России, Москва, Россия (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6)

⁵ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет», Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

Определение механизма травмы, в том числе и кисти руки, по топографии и особенностям телесных повреждений является одной из актуальных задач в судебно-медицинской практике, особенно при производстве ситуационных экспертиз. Травмы кисти не относятся к жизнеугрожающим, носят локальный характер,

но при этом достаточно многообразны и могут включать в себя повреждения мягких тканей, костей, суставов, причем в любом количестве и сочетании. Исходя из повседневной практики, как правило, на момент проведения судебно-медицинской экспертизы телесные повреждения у подэкспертного уже видоизменены в процессе заживления либо вообще не визуализируются. Экспертно значимая информация может быть получена только при изучении медицинских документов, в частности результатов лучевой диагностики при оказании медицинской помощи.

Целью исследования было изучение телесных повреждений, возникающих в результате удара сжатой в кулак кистью руки по твердому объекту. Материалами исследования послужили архивные медицинские карты амбулаторного больного и рентгеновские снимки из травматологического пункта ГАУЗ ККДЦ г. Кемерово за 2024 г. Был исследован и проанализирован 31 случай обращения за медицинской помощью. В анализируемую группу вошли только те пациенты, которые при обращении за медицинской помощью не утаивали факт нанесения удара кулаком по какому-либо предмету. Произведен анализ видов травм, частоты встречаемости повреждений мягких покровов и костей кисти, результатов рентгенологического обследования таких пострадавших. Травмы кисти от удара сжатой в кулак рукой достаточно полиморфны, но локализация и характер повреждений мягких покровов и костей кисти пригодны для ретроспективной дифференциальной диагностики с другими видами травмы, при условии обязательного изучения рентгенограмм, выполненных в нескольких проекциях и в хорошем качестве.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза, травма кисти, перелом костей кисти, удар кулаком.

A HAND INJURY AFTER PUNCHING A HARD BLUNT OBJECT

^{1,2}Breskun M. V., ¹Mezenovskaya A. A., ²Alekseyenko S. A., ^{3,4}Barinov E. Kh., ⁵Mal'tsev A. E.

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia (650056, Kemerovo, Voroshilov St., 22a),
e-mail: kemsma@kemsma.ru

²Kuzbass Clinical Bureau of Forensic Medicine, Kemerovo, Russia (650036, Kemerovo, Volgogradskaya St., 39a)

³Russian Medical University, Moscow, Russia (127473, Moscow, Delegatskaya St., 20/1)

⁴'Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia (117198, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6)

⁵Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

Determining the mechanism of injury is one of the urgent tasks for forensic experts. Hand injuries are not life-threatening, local, but at the same time can include damage to soft tissues, bones, joints, muscles, skin. As a rule, by the time of forensic medical examination, bodily injuries have already been modified, or are not seen at all. Expert-significant information can be obtained only when studying medical documents, in particular, the results of radiation diagnostics. The purpose of the study is to examine bodily injuries of a hand occurring after punching a hard object. The research materials include the patients' medical records and X-rays from the trauma center of Kemerovo GAUZ KKDC for 2024. 31 cases of seeking medical help have been investigated. The analyzed group included only those patients who, when seeking medical help, did not hide the fact of punching an object. Of the types of injuries, frequency of damage to the soft tissues and bones of the hand, the results of X-ray examination of the victims have been analyzed. Injuries of the hand from a clenched hand are quite polymorphic, but the localization and nature of damage to the soft tissues and bones of the hand are suitable for retrospective differential diagnosis of other types of injury, provided that it is mandatory to study radiographs performed in several projections and in good quality.

Keywords: forensic medical examination, hand injury, broken bones of the hand, punch.

Введение

В повседневной экспертной деятельности проведение судебно-медицинских экспертиз по медицинским документам является обычной практикой. Наибольший интерес для судебно-следственных органов представляют именно механизм образования телесных повреждений и возможность травмирования в какой-либо конкретной ситуации.

Очевидно, что полноценное обследование пациента в лечебном учреждении является основой правильной и своевременной диагностики, выбора тактики лечения. Вместе с тем качество первичной медицинской документации, применение современных, в том числе лучевых, методов диагностики неизбежно влияет на возможность судебно-медицинской экспертизы.

По данным Б.В. Усольцевой и К.И. Машкара (1978), переломы костей кисти были отнесены к производственным травмам в 51,7% случаев, в 29,6% являлись бытовыми травмами, в 3,35% возникали при занятиях спортом, а в 8,95% случаев обстоятельства

причинения травм не были выяснены [1]. По данным Т.Д. Байбулатова (2005), переломы костей кисти причинялись при падении и ударе о твердый тупой предмет в 45% случаев, в результате ударов сжатой в кулак кистью руки в ходе драки в 32,3%, при занятиях спортом – в 12%, и в 10,7% случаев – при невыясненных обстоятельствах [2]. В результате воздействия травмирующей силы в область головки пястной кости в структуре костной травмы преобладают переломы метаэпифизарной части пястной кости, что обусловлено совпадением или максимальным приближением вектора травмирующей силы к анатомической оси кости. Исходя из повседневной практики, как правило, на момент проведения судебно-медицинской экспертизы, телесные повреждения у подэкспертного уже видоизменены в процессе заживления либо вообще не визуализируются [3, 4]. Экспертно значимая информация может быть получена только при изучении медицинских документов, в частности результатов лучевой диагностики при оказании медицинской помощи [1–8].

Материал и методы

Всего было изучено 31 обращение в травматологический пункт одного из лечебных учреждений г. Кемерово за 2024 г., где в анамнезе указано «ударил кулаком». Травмирующей поверхностью в анализируемых случаях оказались спортивные снаряды, игровые уличные автоматы – силомеры, бытовые поверхности, а в ряде случаев удары руками наносились другому лицу во время конфликта. Все пострадавшие – мужчины, в возрасте от 17 до 41 года. Сведений об использовании защитной спортивной экипировки (перчатки, бинты) и о наличии/отсутствии у пациентов спортивных или иных специальных навыков в изученной медицинской документации нет. Нами изучено 19 первичных рентгенограмм кистей на цифровых носителях во всех анализируемых случаях с выявлением переломов. Диагностика механизма образования переломов осу-

ществлялась на основе достоверных «классических» рентгенографических признаков, убедительно свидетельствующих о расположении зон разрыва и сжатия костной ткани.

Результаты и их обсуждение

У всех пострадавших выявлены повреждения мягких тканей кисти и у 19 человек зафиксированы переломы костей кисти. 17 пациентов указали на получение травмы кисти в результате удара кулаком по поверхности стены помещения или предметам интерьера, и только четверо заявили о конфликтной ситуации, сопровождавшейся нанесением ударов другому лицу.

Распределение количества переломов с учетом характера травмирующей поверхности отражено в таблице 1.

Таблица 1

Вид травмы	Удар по боксерской груше	Удар по силомеру	Удар по твердой поверхности	Удар по частям тела другого человека
Общее количество случаев	4	6	17	4
Количество переломов	4	2	9	4
%	100%	33,3%	52,9%	100%

У всех пациентов в медицинских картах были отмечены «травматические метки» – места приложения травмирующей силы – в виде кровоподтеков, ссадин и ран, расположенных в проекции головок пястных костей. Раны зафиксированы у двоих пациентов – у одного от удара кулаком о силомер, у другого во время конфликта. Рана от удара по силомеру описана в медицинской карте как «ушибленная, лоскутная», хотя груша

силомера имеет гладкую поверхность. Во втором же случае повреждение кожи описано как «ушибленная рана», а в медицинской карте отмечено, что удар был произведен в область зубов другого лица.

Все изученные нами рентгенограммы кистей были представлены в двух или более стандартных проекциях, выполнены в хорошем цифровом качестве. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

№	Кость	Локализация перелома	Характеристика перелома	Патологический угол	Механизм образования
1	4-я пястная правая	Дистальный метаэпифиз	Полный косо-поперечный, вколоченный	Незначительный, открыт медиально	Конструкционный, на удалении от места воздействия травмирующей силы. Подобные переломы возникают при совпадении или максимальном приближении вектора травмирующей силы с анатомической осью кости.
2	2-я пястная правая	Дистальный метаэпифиз	Полный косо-поперечный	Около 160, открыт медиально	
3	4-я пястная правая	Проксимальный метаэпифиз	Полный косо-продольный	Не выявлен	
4	4-я пястная правая	Проксимальный метаэпифиз	Полный косо-продольный	Незначительный, открыт латерально	
5	3-я пястная правая	Дистальный метаэпифиз	Полный косо-поперечный	Около 150, открыт к ладонной поверхности	
6	2-я пястная правая	Дистальный метаэпифиз	Полный косо-поперечный	Около 170, открыт медиально	
7	Проксимальная фаланга 1 пальца правой кисти	Проксимальный эпифиз	Полный косо-продольный	Не выявлен	
8	4-я пястная правая	Дистальный метаэпифиз	Полный косо-поперечный, вколоченный	Около 100, открыт к ладонной поверхности	
9	5-я пястная правая	Дистальный метаэпифиз	Полный косо-поперечный, вколоченный	Около 170, открыт к ладонной поверхности	
10	5-я пястная правая	Дистальный метаэпифиз	Полный косо-поперечный, вколоченный	Около 100, открыт к ладонной поверхности	
11	5-я пястная левая	Дистальный метаэпифиз	Полный косо-поперечный, вколоченный	Около 120, открыт латерально	
12	4-я пястная правая	Дистальный метаэпифиз	Полный косо-поперечный, вколоченный	Около 100, открыт к ладонной поверхности	
13	3-я пястная левая	Дистальный метаэпифиз	Полный косо-поперечный, вколоченный	Не выявлен	
14	4-я пястная левая	Дистальный метаэпифиз	Полный косо-поперечный, вколоченный	Не выявлен	

№	Кость	Локализация перелома	Характеристика перелома	Патологический угол	Механизм образования
15	4-я пястная правая	Средняя и нижняя трети диафиза	Винтообразный	Не выявлен	Конструкционный, в основе механизма удар и кручение.
16	4-я пястная правая	Средняя треть диафиза	Полный косо-поперечный	Около 170, открыт латерально	Конструкционный, на отдалении от места приложения травмирующей силы, вследствие деформации продольного изгиба, при отклонении вектора травмирующей силы от анатомической оси кости.
17	5-я пястная правая	Нижняя треть диафиза	Полный косо-поперечный	Около 110, открыт к ладонной поверхности	
18	4-я пястная правая	Граница средней и нижней трети диафиза	Полный косо-поперечный	Около 170, открыт медиально	
19	5-я пястная правая	Верхняя треть диафиза	Полный косо-поперечный	Не выявлен	

Переломы костей правой кисти составили 84,2%, левой кисти – 15,8%. Чаще формируются переломы 4-й пястной кости (9 случаев, или 47%), далее по частоте переломов следует 5-я пястная кость (5 случаев, или 26%), в двух случаях травмировалась вторая, в двух – третья пястные кости (по 11%), и в одном случае (5%) проксимальная фаланга 1 пальца кисти. У 11 пациентов был поврежден дистальный метаэпифиз пястной кости, и только у двоих – проксимальный. В 6 случаях выявлен перелом диафиза. Переломы 1-й пястной кости нами не отмечены.

В 8 случаях переломы имели признаки вколоченных, края проксимального и дистального отломков были значительно сближены друг с другом, а также находились в суперпозиции, поэтому достоверно установить зоны сжатия и разрыва костной ткани не представля-

ется возможным. Также формирование вколоченных переломов сопровождалось уменьшением общей длины травмированной кости. В 7 случаях отмечены полные косо-поперечные переломы, в 3 случаях – косо-продольные. Патологический угол перелома может быть открыт как в сторону ладони, так и медиально или латерально. Зона сжатия, как правило, в случаях образования патологического угла находилась на ладонной поверхности кости, а зона растяжения – на тыльной (рис. 1–3).

У одного пациента возник винтообразный перелом диафиза 4-й пястной кости (рис. 4).

Заключение

В наших наблюдениях выявлено значительное количество диафизарных переломов пястных костей при аналогичной локализации области приложения



Рис. 1. Рентгенограмма правой кисти в косой проекции. Пациент К., 21 год. Из анамнеза: ударил кулаком по стене. Полный перелом средней трети диафиза 4-й пястной кости с образованием патологического угла, открытого к ладонной поверхности



Рис. 2. Рентгенограмма левой кисти в косой проекции. Пациент Ф., 20 лет. Из анамнеза: ударил кулаком по силомеру. Полный перелом верхней трети диафиза 5-й пястной кости с образованием патологического угла, открытого к ладонной поверхности



Рис. 3. Рентгенограмма правой кисти в косой проекции. Пациент Д., 34 года. Из анамнеза: травму получил в драке, дрался кулаками, в момент удара почувствовал боль в кисти. Вколоченный перелом дистального метаэпифиза 4-й пястной кости, с укорочением общей длины кости



Рис. 4. Рентгенограмма правой кисти в прямой и косой проекциях.

Пациент О., 20 лет. Из анамнеза: участвовал в драке, нанес удар кулаком по «чему-то твердому», после чего почувствовал резкую боль в кисти. Витнообразный перелом диафиза 4-й пястной кости вследствие опосредованной осевой травматической нагрузки с точкой приложения травмирующей силы в области головки 4-й пястной кости

травмирующего воздействия. По нашему мнению, на локализацию перелома пястной кости влияют многие факторы, в том числе отклонение вектора травмирующей силы от анатомической оси кости. Диафиз пястной кости имеет дугообразную форму, выпуклостью обращенную к тыльной поверхности кисти, поэтому при нагружении пястной кости во встречном направлении со стороны ее

эпифизов векторы травмирующей силы не ориентированы точно вдоль оси кости. В результате кость испытывает не только деформацию сжатия, но и деформацию продольного изгиба, с образованием конструктивных переломов диафиза. В определенной степени отклонение вектора травмирующей силы может быть обусловлено анатомическими особенностями не только костей кисти, но также и лучезапястного сустава, позволяющего кисти двигаться в нескольких плоскостях, в том числе и непосредственно в момент динамического следового контакта. В результате удара сжатой в кулак кистью руки могут формироваться как вколоченные метаэпифизарные, так и диафизарные переломы пястных костей, при этом переломы первой пястной кости с таким воздействием не причинялись. В случае формирования патологического диафизарного угла перелома он открыт к ладони либо вбок (медиально, латерально). Результаты качественного лучевого обследования пригодны для дальнейшего использования при производстве экспертиз, в том числе и ситуационных [1–4].

Дальнейшего изучения требуют также некоторые антропометрические данные, такие как длина, ширина изгиба пястной кости, ее диаметр, толщина кортикального слоя, которые могут влиять на деформационно-прочностные свойства кости.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Усольцева Б.В., Машкара К.И. Хирургия заболеваний и повреждений кисти. Москва: Медицина, 1978. 251 с. [Usoltseva B. V., Mashkara K. I. Khirurgiya zabolevaniy i povrezhdeniy kisti. Moscow: Meditsina; 1978. 251 p. (In Russ.)]
2. Байбулатов Т.Д. Судебно-медицинское установление механизмов образования переломов коротких трубчатых костей кисти при различных видах травмирования твердыми тупыми предметами: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. 2005. 133 с. [Baibulatov T. D. Sudebno-meditsinskoe ustanovlenie mekhanizmov obrazovaniya perelomov korotkikh trubchatykh kostei kisti pri razlichnykh vidakh travmirovaniya tverdymi tupymi predmetami. [dissertation] Barnaul; 2005. 133 p. (In Russ.)]
3. Буров С.А., Резников Б.Д. Рентгенология в судебной медицине. Издательство Саратовского университета. 1975. 288 с. [Burov S. A., Reznikov B. D. Rentgenologiya v sudebnoi meditsine. Izdatel'stvo Saratovskogo universiteta. 288 p. (In Russ.)]
4. Тарасова Н.В., Клевно В.А., Баринов Е.Х. Судебно-медицинская оценка повреждений костей скелета с применением методов лучевой диагностики при проведении экспертизы живых лиц: монография. М.: Проспект, 2020. 104 с. [Tarasova N. V., Klevno V. A., Barinov E. Kh. Sudebno-meditsinskaya otsenka povrezhdeniy kostei skeleta s primeneniem metodov luchevoi diagnostiki pri provedenii ekspertizy zhivykh lits. [Monograph] Moscow: Prospect; 2020. 104 p. (In Russ.)]
5. Съедин М.М., Плис С.С., Клевно В.А. Пандемия самокатной травмы в транспортной системе / Тезисы X Юбилейного международного конгресса «Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики – 2023». Москва, АСМЭ, 2023. С. 235–236. [S'edin M. M., Plis S. S., Klevno V. A. Pandemiya samokatnoi travmy v transportnoi sisteme. Tezisy X Yubileynogo mezhdunarodnogo

kongressa «Aktual'nye voprosy sudebnoi meditsiny i ekspertnoi praktiki – 2023». Moscow, ASME, 2023. P. 235–236. (In Russ.)]

6. Съедин М.С., Плис С.С., Клевно В.А. Электросамокаты и ассоциированный травматизм: судебно-медицинские аспекты // Судебная медицина. 2022. Т. 8. № 4. С. 77–88. [S'edin M. S., Plis S. S., Klevno V. A. Electric scooters and associated injuries: forensic aspects. Forensic Medicine. 2022; 8 (4): 77–88. (In Russ.)] DOI: 10.17816/fm758.

7. Брескун М.В., Мезеновская А.А. О травматизме среди взрослого населения при эксплуатации электросамокатов / «Декабрьские чтения по судебной медицине в РУДН, актуальные вопросы судебной медицины и общей патологии». Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Москва, 2023. С. 33–36. [Breskun M. V., Mezenovskaya A. A. O travmatizme sredi vzroslogo naseleniya pri ekspluatatsii elektrosamokатов / «Dekabr'skie chteniya po sudebnoi meditsine v RUDN, aktual'nye voprosy sudebnoi meditsiny i obshchei patologii». Sbornik materialov Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Moscow, 2023. P. 33–36. (In Russ.)]

8. Мезеновская А.А., Брескун М.В. О характере травм, полученных при эксплуатации электросамокатов / «Декабрьские чтения по судебной медицине в РУДН, актуальные вопросы судебной медицины и общей патологии». Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Москва, 2023. С. 133–134. [Mezenovskaya, A. A., Breskun M. V. O kharaktere travm, poluchennykh pri ekspluatatsii elektrosamokатов. «Dekabr'skie chteniya po sudebnoi meditsine v RUDN, aktual'nye voprosy sudebnoi meditsiny i obshchei patologii»; Sbornik materialov Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Moscow, 2023. P. 133–134. (In Russ.)]

ДЕЙСТВИЕ ПОЛИСАХАРИДА ЛОПУХА БОЛЬШОГО НА ДИНАМИКУ ИЗМЕНЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ЭРИТРОБЛАСТИЧЕСКИХ ОСТРОВКОВ КОСТНОГО МОЗГА И СОСТАВ КРОВИ У КРЫС С МОДЕЛЬЮ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Кокина Д. Г., Сычёв И. А., Волкова М. В., Калабина В. А.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань, Россия (390000, ул. Высоковольтная, 9), e-mail: diana_kokina@rambler.ru

Цель исследования: изучение действия полисахарида лопуха большого (*Arctium Lappa*) на процесс гемопоэза у животных с моделью гемолитической анемии. Данная работа проводилась на ста крысах – аутбредных самцах линии Wistar. Было сформировано несколько групп: основные группы – животные с моделью гемолитической анемии, а также контрольные – здоровые животные. У подопытных крыс с моделью анемии, после введения полисахарида определяли общее количество эритробластических островков костного мозга. Также исследовали клеточный состав крови и некоторые свойства эритроцитов общепринятыми методами. Нами впервые было установлено, что полисахарид *Arctium Lappa* стимулирует процессы эритропоэза, восстанавливая общее количество островков на 5-й день эксперимента и значительно повышает их численность на 15 день опыта. Полисахарид стимулирует процессы пролиферации и дифференциации клеток эритроидного ряда и восстанавливает количество эритроцитов в крови экспериментальных животных.

Ключевые слова: анемия, гемоглобин, эритропоэз, эритробластические островки, лимфоциты, лейкоциты.

EFFECT OF *ARCTIUM LAPPA* POLYSACCHARIDE ON THE DYNAMICS OF CHANGES IN THE NUMBER OF ERYTHROBLASTIC BONE MARROW ISLETS AND BLOOD COMPOSITION IN RATS WITH HEMOLYTIC ANEMIA

Kokina D. G., Sychyov I. A., Volkova M. V., Kalabina V. A.

Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of Russia, Ryazan, Russia (390000, Vysokovol'tnaya St., 9), e-mail: diana_kokina@rambler.ru

The aim of the study is to investigate the effect of *Arctium Lappa* polysaccharide on hematopoiesis in animal models of hemolytic anemia. This work has been carried out on one hundred outbred male Wistar rats. Several groups were formed: controls, animals with hemolytic anemia, and healthy controls. After injection of the polysaccharide to the experimental anemia rat models, the total number of erythroblastic islands in the bone marrow was determined., the cellular composition of the blood and some properties of erythrocytes were also studied. We were the first to establish that the *Arctium Lappa* polysaccharide stimulates erythropoiesis restoring the total number of islands on the 5th day of the experiment and significantly increases their number on the 15th day of the experiment. The polysaccharide stimulates proliferation and differentiation of erythroid cells and restores the number of erythrocytes in the blood of experimental animals.

Keywords: anemia, hemoglobin, erythropoiesis, erythroblastic islets, lymphocytes, leukocytes.

Введение

Многие патологические процессы, происходящие в организме, приводят к возникновению различного рода анемий, что связано с нарушением процессов гемопоэза. При этом могут изменяться количество эритробластических островков костного мозга, число эритроцитов и уровень гемоглобина в крови.

Введение растительных полисахаридов (РПС) в организм животных индуцирует изменения многих физиологических параметров, повышающих уровень адаптации к неблагоприятным условиям внешней среды и способствующих оптимизации внутренней патологии [1, 2]. К числу подобных изменений относят доказанные усиления обмена веществ, сопровождаемые изменениями активности различных ферментных систем и повышением физической выносливости, стимуляцию иммуно- и гемопоэза с нормализацией структуры и клеточного состава лимфоидных и кроветворных органов при различных видах анемий и облучении, а также противовоспалительное и антиоксидантное действие [3, 4].

Лопух большой нашел применение в официальной и народной медицине. Отвары, настои, а также масляные вытяжки оказывают мочегонное, противоопухолевое, желчегонное и антисептическое действие [5–10]. Показано, что РПС листьев лопуха большого активируют процессы эритропоэза как у здоровых животных, так и у крыс при анемии, вызванной ацетатом свинца [11–14].

Цель исследования: изучить эффекты воздействия полисахарида лопуха большого (*Arctium Lappa*) на гемопоэз у крыс с моделью гемолитической анемии.

Материал и методы

Объектом исследования являлись самцы крыс линии Wistar (n=100), массой тела 220–250 г, содержащиеся в стандартных условиях вивария.

Листья *Arctium Lappa* подвергали воздушно-теневого сушке. Из полученного сырья РПС экстрагировали 1%-ным водным раствором оксалата аммония на водяной бане (100 °C, 90 мин.), осаждали из полученного экстракта шестикратным объемом 96%-ного этанола и последова-

тельно промывали 5–6 раз этиловым спиртом, ацетоном, диэтиловым эфиром. Выделенный полисахаридный комплекс – аморфное вещество светло-серого цвета, растворимое в воде. В работе с животными использовали 5%-ный раствор полисахарида в дистиллированной воде.

У подопытных животных путем однократного внутривенного введения 1%-ного водного раствора фенилгидразина в дозе 0,5 мл/кг вызывалась гемолитическая анемия. Крысам экспериментальных групп ежедневно в одно и то же время, перорально через зонд вводился 5%-ный полисахаридный водный раствор в дозе 0,1 г/кг массы тела. Животные контрольных групп получали равный объем дистиллированной воды. Животных подопытных и контрольных групп выводили из эксперимента на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е, 15-е сутки путем передозировки средства для наркоза «Ксила» или «Золетил».

У всех особей для исследования брали периферическую кровь и участки бедренных костей. С использованием гемоанализатора марки URIT-5160 определяли количество и средний объем эритроцитов, уровень гемоглобина в крови и его содержание в эритроцитах), количество лейкоцитов и лимфоцитов. По методу Ю. М. Захарова и А. Г. Рассохина определяли общее количество эритробластических островков (ЭО) в костном мозге [15].

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных и с Приказом Министерства здравоохранения и социального развития от 23 августа 2010 года № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики».

Статистический анализ данных выполнен с использованием Microsoft Excel 13, Statistica 13.0. Полученные

результаты проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка и рекомендованы к параметрическому анализу. Количественные признаки сопоставлялись с помощью средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Количественные различия между изучаемыми группами оценивались с помощью t-критерия Стьюдента с поправкой Уэлча. Для снижения эффекта множественных сравнений применялась поправка Бенджамини–Хохберга. Уровень критической статистической значимости составил $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

У животных с моделью гемолитической анемии снижалась физическая активность, появлялась быстрая утомляемость. Визуально отмечались побеление ушных раковин, помутнение радужной оболочки глаз и бледность слизистых оболочек.

Полученные данные о сравнительной динамике числа эритробластических островков костного мозга представлены на рисунке 1 и в таблице 1.

У крыс с моделью гемолитической анемии количество эритробластических островков в костном мозге снижалось на 47,8% по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$). При этом число эритроцитов уменьшалось на 15,9% ($p \leq 0,05$), а количество гемоглобина снижалось на 23% ($p \leq 0,05$).

Под воздействием полисахарида *Arctium Lappa* происходила стимуляция процессов гемопоэза, общая численность эритробластических островков на 5-е сутки опыта увеличилась до $726666 \pm 1,85$ ($p \leq 0,05$), что соответствовало верхней границе нормы. На 15-й день количество островков увеличивалось до максимального значения, превышая соответствующий показатель

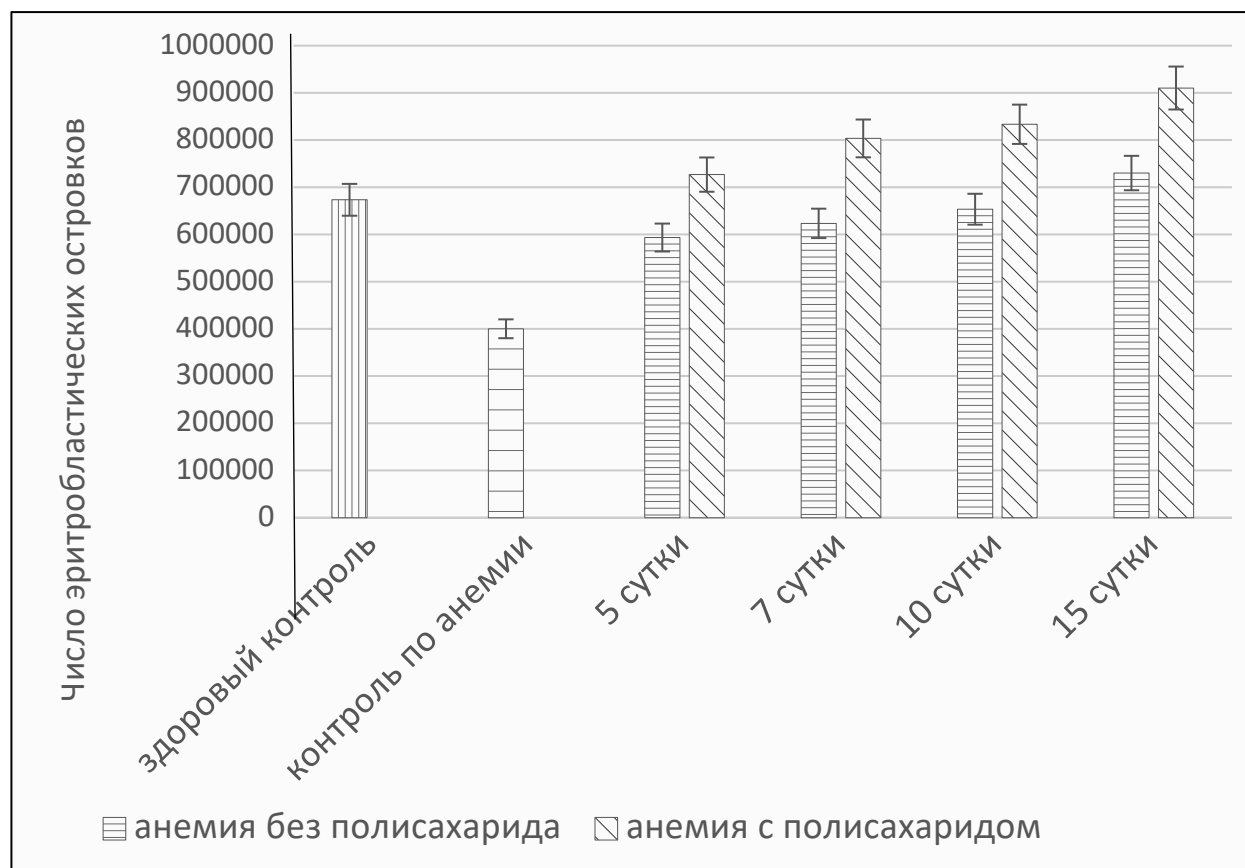


Рис. 1. Динамика общего количества эритробластических островков костного мозга крыс под действием полисахарида лопуха большого при гемолитической анемии ($p \leq 0,05$ по критерию Манна–Уитни)

контрольной группы на 35% ($p \leq 0,05$). В костном мозге животных с анемией и без воздействия полисахарида на 15-е сутки число эритробластических островков достигало нижней границы нормы, составляя $730000 \pm 1,25$ ($p \leq 0,05$).

Количество эритроцитов под влиянием полисахарида лопуха большого повышалось до уровня нормы на 5-й день эксперимента и составляло $4,75 \pm 0,35 \times 10^{12}$ г/л ($p \leq 0,05$). На 7-е сутки опыта под воздействием полисахарида уровень гемоглобина достигал показателей контрольной группы здоровых животных и составлял $127,5 \pm 0,99$ г/л ($p \leq 0,05$). На 10-й день эксперимента количество эритроцитов составляло $5,52 \pm 0,41 \times 10^{12}$ г/л ($p \leq 0,05$), что превышало контрольные значения на 13,8%. Уровень гемоглобина максимально возрастал у крыс под влиянием полисахарида на 10-е сутки опыта и составлял $147,5 \pm 1,27$ г/л ($p \leq 0,05$), что на 9,02% больше, чем у контрольных животных. У крыс с анемией и без воздействия полисахарида количество эритроцитов и уровень гемоглобина на 15-е сутки опыта составлял $4,82 \pm 0,23 \times 10^{12}$ г/л и $137,3 \pm 1,33$ г/л ($p \leq 0,05$), что соответствовало уровню нормы. Данные по динамике числа эритроцитов и уровню

гемоглобина периферической крови представлены в таблице 1.

Под действием фенилгидразина изменялись некоторые параметры эритроцитов в крови животных: объем эритроцитов снижался на 10,63% относительно интактного контроля и составлял $58,8 \pm 2,36 \times 10^{-15}$ л; содержание гемоглобина в эритроцитах снижалось на 8,43% и составляло $23,9 \pm 1,06$ пг; концентрация гемоглобина уменьшалась на 9,1% и составляла $366,0 \pm 2,28$ г/л – по сравнению с соответствующими параметрами контрольной группы здоровых животных ($p \leq 0,05$).

Под влиянием РПС объем эритроцитов и содержание гемоглобина в них восстанавливалось на 5-е сутки эксперимента ($66,6 \pm 1,71 \times 10^{-15}$ л), а концентрация гемоглобина – на 7-е сутки опыта ($395,3 \pm 5,96$) ($p \leq 0,05$).

У животных с анемией и без воздействия полисахарида объем эритроцитов не превышал $64,1 \pm 1,51 \times 10^{-15}$ л, содержание гемоглобина соответственно – $24,7 \pm 0,87$ пг, на 7-е сутки опыта. Концентрация гемоглобина увеличивалась до уровня нормы лишь на 10-е сутки эксперимента ($388,5 \pm 10,88$ г/л) ($p \leq 0,05$).

Таблица 1

Динамика числа эритробластических островков костного мозга, количества эритроцитов, титров гемоглобина и некоторых показателей физиологической активности эритроцитов под влиянием полисахарида у крыс с гемолитической анемией (M $\pm$ m)

здоровый контроль	контроль по анемии	5 суток анемия без ПС	5 суток анемия с ПС	7 суток анемия без ПС	7 суток анемия с ПС	10 суток анемия без ПС	10 суток анемия с ПС	15 суток без ПС	15 суток с ПС
общее количество островков									
673333 $\pm 1,45$	400000 $\pm 1,12$	593333 $\pm 1,38$	726666 $\pm 1,85$	623333 $\pm 1,56$	803333 $\pm 1,67$	653333 $\pm 1,098$	833333 $\pm 1,78$	730000 $\pm 1,25$	910000 $\pm 1,42$
эритроциты, $\times 10^{12}$/л									
4,85 $\pm$ 0,27	4,08 $\pm$ 0,12	3,91 $\pm$ 0,21	4,75 $\pm$ 0,35	4,36 $\pm$ 0,11	4,92 $\pm$ 0,22	4,46 $\pm$ 0,36	5,52 $\pm$ 0,41	4,82 $\pm$ 0,23	5,38 $\pm$ 0,12
гемоглобин, г/л									
135,3 $\pm$ 1,52	106,5 $\pm$ 1,21	97 $\pm$ 0,85	115,5 $\pm$ 1,12	110,2 $\pm$ 1,25	127,5 $\pm$ 0,99	129,2 $\pm$ 1,35	147,5 $\pm$ 1,27	137,3 $\pm$ 1,33	142,3 $\pm$ 0,98
объем эритроцитов (MCV, $\times 10^{-15}$ л)									
65,8 $\pm$ 8,13	58,8 $\pm$ 2,36	66,6 $\pm$ 1,71	62,1 $\pm$ 4,05	65,6 $\pm$ 3,19	64,1 $\pm$ 1,51	63,1 $\pm$ 2,57	62,4 $\pm$ 4,01	64,1 $\pm$ 1,18	63,1 $\pm$ 2,24
содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH, шт.)									
26,1 $\pm$ 0,49	23,9 $\pm$ 1,06	25,8 $\pm$ 0,75	24,2 $\pm$ 1,02	25,9 $\pm$ 0,91	24,7 $\pm$ 0,87	24,9 $\pm$ 0,66	24,2 $\pm$ 1,76	25,1 $\pm$ 0,98	23,4 $\pm$ 1,86
концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC, г/л)									
402,6 $\pm$ 3,23	366 $\pm$ 2,28	385,3 $\pm$ 5,71	374,5 $\pm$ 3,00	395,3 $\pm$ 5,96	387 $\pm$ 7,2	406,1 $\pm$ 7,92	388,5 $\pm$ 10,88	397,3 $\pm$ 3,90	401,2 $\pm$ 4,48

Введение полисахарида способствовало увеличению численности эритробластических островков костного мозга, ускоряло процессы созревания эритробластов и превращения этих клеток в зрелые эритроциты. Полисахаридный комплекс лопуха большого активирует процессы пролиферации и дифференциации клеток эритроидного ряда. У животных, не получавших полисахарид, восстановительные процессы происходили значительно медленнее.

Под воздействием фенилгидразина у крыс с моделью гемолитической анемии численность лейкоцитов возрастает на 52,94% и составляет $21,87 \pm 1,89 \times 10^9$ /л, количество лимфоцитов возрастает до $12,64 \pm 2,86 \times 10^9$ /л,

что на 80,6% превышает показатели здорового контроля ($p \leq 0,05$), уровень моноцитов снижается на 44,7% сравнительно с контролем (табл. 2).

РПС лопуха большого при введении в организм животных с гемолитической анемией оказывал различное действие на лейко- и лимфопоэз. Через 10 дней после введения полисахарида в крови крыс с анемией количество лейкоцитов снижалось на 4,3% по сравнению со здоровым контролем и составляло $7,82 \pm 1,96 \times 10^9$ /л ($p \leq 0,05$). На 10-е сутки опыта в крови животных с анемией и без воздействия полисахарида количество лейкоцитов составляло $12,14 \pm 1,51 \times 10^9$ /л, что соответствовало нижней границе нормы ($p \leq 0,05$).

Динамика изменения числа лейкоцитов и лимфоцитов в крови под влиянием полисахарида у крыс с гемолитической анемией ($M \pm m$) ($p \leq 0,05$)

Показатель	здоровый контроль	контроль по анемии	5 суток анемия с ПС	5 суток анемия без ПС	7 суток анемия с ПС	7 суток анемия без ПС	10 суток анемия с ПС	10 суток анемия без ПС	15 суток анемия с ПС	15 суток анемия без ПС
лейкоциты, $WBC \times 10^9/l$	14,3 $\pm 4,69$	21,87 $\pm 1,89$	11,94 $\pm 4,41$	16,35 $\pm 1,96$	10,58 $\pm 1,68$	13,21 $\pm 2,19$	7,82 $\pm 1,96$	12,14 $\pm 1,51$	12,58 $\pm 0,86$	10,21 $\pm 0,98$
лимфоциты, $\times 10^9/l$	7,0 $\pm 0,94$	12,64 $\pm 2,86$	7,78 $\pm 2,98$	5,24 $\pm 0,77$	8,06 $\pm 1,29$	5,97 $\pm 0,98$	6,83 $\pm 0,85$	6,99 $\pm 1,60$	7,03 $\pm 1,12$	6,03 $\pm 0,75$

Количество лимфоцитов в крови животных с анемией возрастало до $8,06 \pm 1,29 \times 10^9/l$ ($p \leq 0,05$) на 7-е сутки лечения РПС, что на 15,1% превышало соответствующий показатель в контрольной группе здоровых животных. На 10-й день эксперимента количество лимфоцитов снижалась до уровня, свойственного контрольной группе здоровых животных. Количество лимфоцитов в крови животных с анемией и не получавших полисахарид при этом достигало уровня нормы лишь на 10-е сутки опыта и составляло $6,99 \pm 1,60 \times 10^9/l$ ($p \leq 0,05$).

Обсуждение

По представленным в статье результатам исследования и по нашим предварительным данным можно сделать вывод: возможно, что полисахарид, попадая в организм, активизирует систему моноцитов-макрофагов, которые синтезируют и выделяют молекулы-регуляторы гемопоэза. В клетках стромы костного мозга и макрофагах органов системы кроветворения наблюдается увеличение количества РНК, что приводит к увеличению количества веществ протеогликановой и гликозамингликановой природы, являющихся активаторами эритропоэза (интерлейкины 3, 9, 11).

В связи с этим запускаются процессы эритропоэза, происходит увеличение количества эритробластических островков I, II и III классов зрелости. Ускорение процессов дифференцировки и созревания предшественников эритроцитов наблюдается в островках IV класса зрелости и инволюционирующих островках. Количество эритробластических островков возрастает уже на 5-й день введения полисахарида, а максимальный рост наблюдается на 15-е сутки эксперимента.

Литература/References

1. Генералов Е. А. Физико-химические подходы к анализу природных полисахаридов // Auditorium. 2015. № 4 (8). С. 3–10. [Generalov E. A. Physicochemical approaches to the analysis of natural polysaccharides. Auditorium. 2015; 4 (8):3–10. (In Russ.)]
2. Кокина Д. Г., Сычев И. А. Изучение состава некоторых физико-химических свойств и биологической активности полисахаридного комплекса листьев лопуха большого // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2017. № 1. С. 42–48. [Kokina D. G., Sychev I. A. Study of the composition, some physicochemical properties and biological activity of the polysaccharide complex of Burdock leaves. Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I. P. Pavlova. 2017; (1): 42–48. (In Russ.)]
3. Сычев И. А., Калинин О. В., Лаксаева Е. А. Биологическая активность растительных полисахаридов // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2009. С. 1–6. [Sychev I. A., Kalinkina O. V., Laxaeva E. A. Biological activity of plant polysaccharides. Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I. P. Pavlova. 2009: 1–6. (In Russ.)]
4. Оленников Д. Н., Кашенко Н. И. Полисахариды. Современное состояние изученности: экспериментально-наукотетрическое исследование // Химия растительного сырья. 2014. № 1. С. 13–19. [Olennikov D. N., Kaschenko N. I. Polysaccharides. Current state of knowledge: experimental and scientometric research. Khimiya rastitelnogo syr'ya. 2014; (1): 13–19. (In Russ.)]

Ускоряется процесс созревания эритробластов в структуре островков. Созревающие эритроциты выходят в кровяное русло, и при этом количество эритроцитов уже на 5-й день введения полисахарида достигает значений контрольной группы здоровых животных, а на 10-е сутки опыта превосходит контрольные показатели на 13,8%.

Уровень гемоглобина в эритроцитах достигает максимума на 10-е сутки эксперимента, превосходя контрольные показатели на 9,02%.

Заключение

Полисахарид, выделенный из растения *Arctium Lappa*, оптимизирует процессы гемо-, лейко- и лимфопоэза у крыс при анемии, вызванной фенилгидразином, повышая общую численность эритробластических островков костного мозга, восстанавливая физиологическое число и свойства эритроцитов в крови подопытных животных к 5-му дню эксперимента и уровень гемоглобина (к 7-му дню), а также снижая показатели количества лейкоцитов на 10-е сутки до 54,7% и увеличивая число лимфоцитов к 7-му дню на 16,57% от их нормальных значений.

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

Финансирование. Исследование проводилось в рамках научно-исследовательской работы, утвержденной и финансируемой научным отделом университета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

5. Фармакопейная статья «Лопуха корня. ФС.2.5.0025.15» «Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Том III». Утверждена Приказом Минздрава России от 31.10.2018 № 749. [Farmakopeinaya stat'ya "Lopukha korni. FS.2.5.0025.15". Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. XIII izdanie. Tom III. (In Russ.)]
6. Али А. К., Коломиец Н. Э. Химический состав и биологическая активность метаболитов видов рода лопуха большого // Химия растительного сырья. 2021. № 2. С. 29–57. [Ali A. K., Kolomiets N. E. Chemical composition and biological activity of metabolites of species of the genus Burdock. Khimiya rastitelnogo syr'ya. 2021; (2): 29–57. (In Russ.)]
7. Бирюкова Н. В., Дмитриева С. О. Исследование химического состава листьев лопуха большого (*Arctium Lappa*) // The Scientific Heritage. 2021. № 2 (67). С. 22–28. [Biryukova N. V., Dmitrieva S. O. Study of the chemical composition of Burdock leaves (*Arctium Lappa*). The Scientific Heritage. 2021; 2 (67): 22–28. (In Russ.)]
8. Дьякова Н. А. Разработка и валидация экспресс-методики выделения и количественного определения водорастворимых полисахаридов листьев лопуха большого (*Arctium Lappa*) // Химия растительного сырья. 2018. № 4. С. 81–87. [D'yakova N. A. Development and validation of an express method for the isolation and quantification of water-soluble polysaccharides from burdock leaves (*Arctium Lappa*). Khimiya rastitelnogo syr'ya. 2018; (4): 81–87. (In Russ.)]

9. Полевая М. Лопух против воспалений суставов и почечнокаменной болезни / Серия «Кладовые природы». 2017. 90 с. [Polevaya M. Lopukh protiv vospalenij sustavov i pochechnokamennoj bolezni. Seriya «Kladovye prirody». 2017. 90p. (In Russ.)]

10. Цибизова А. А., Сергалиева М. У., Самотруев А. В. Определение сапонинов в листьях *Arctium Lappa* // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2022. № 3. С. 5–12. [Tsybizova A. A., Sergaliev M. U., Samotruev A. V. Determination of saponins in leaves *Arctium Lappa*. *Priskaspiiskii vestnik meditsyny i pharmatsii*. 2022; (3): 5–12. (In Russ.)]

11. Боев Р. С. Химическое исследование корней лопуха как источника биологически активных веществ противоопухолевого действия // Фармацевтическая химия и фармакогнозия. 2006. С. 9–13. [Boev R. S. Chemical study of burdock roots as a source of biologically active substances with antitumor effects. *Pharmatsevticheskaya khimiya i farmakognosiya*. 2006; 9–13. (In Russ.)]

12. Караматов И. Д., Нурмухамедова Р. А. Лопух – перспективное растительное лекарственное средство // Биология и интегративная медицина. 2017. № 5. С. 163–182. [Karomatov I. D.,

Nurmukhamedova R. A. Burdock – a promising herbal medicine. *Biologiya i integrativnaya meditsina*. 2017; (5): 163–182. (In Russ.)]

13. Кокина Д. Г., Сычёв И. А. Действие полисахарида листьев Лопуха Большого на эритропоэз в условиях железодефицитной анемии // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 5. С. 14–21. [Kokina D. G., Sychyov I. A. Effect of polysaccharide from Burdock leaves on erythropoiesis in conditions of iron deficiency anemia. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022; (5): 14–21. (In Russ.)]

14. Сычёв И. А. Влияние полисахарида донника желтого Пектин на некоторые свойства иммунной системы животных // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. 2004. № 1–2. [Sychyov I. A. The influence of yellow clover polysaccharide Pectin on some properties of the immune system of animals. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I. P. Pavlova*. 2004; 1–2. (In Russ.)]

15. Захаров Ю. М., Рассохин А. Г. Эритробластический островок. М.: Медицина. 2002. 280 с. [Zakharov Yu. M., Rassokhin A. G. *Eritroblasticheskii ostrovok*. Meditsina; 2002. 280 p. (In Russ.)]

УДК 618.3-06

DOI 10.24412/2220-7880-2025-2-50-55

ВЛИЯНИЕ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА РИСК РЕАЛИЗАЦИИ ПЛАЦЕНТАРНЫХ ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

^{1,2}Кутефа Е. И., ^{1,2}Каспарова А. Э., ²Чёрная Е. Е., ¹Каракулова Е. И., ^{1,2}Томрачева Л. В.

¹БУ «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск, Россия (628012, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40), e-mail: hospital@okbhmao.ru

²БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск, Россия (628012, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40)

Цель: изучить влияние тяжести течения инфекции SARS-CoV-2, перенесенной в конце 3-го триместра беременности, на реализацию плацентарных гистопатологических нарушений и перинатальные исходы. Проведено ретроспективное одномоментное исследование. Методом сплошной выборки отобрано 148 медицинских карт у пациенток с COVID-19, получавших медицинскую помощь в стационарных условиях в третьем триместре беременности за период март 2020 г. – апрель 2022 г. Выборка была разделена на три группы сравнения: 1-я группа – легкое течение (n=77), 2-я группа – средней тяжести (n=52), 3-я группа – тяжелое течение болезни (n=19). В группе тяжелого течения коронавирусной инфекции гемодинамические нарушения в маточных артериях наблюдались чаще (12 (63,2%)), чем в группах с легким и средним течением инфекции 21 (27,3%) vs 13 (25,0%), p<0,001. Шансы выявления ГДН при тяжелом течении коронавирусной инфекции были в 4,5 раза выше, чем при умеренном и легком течении (95% ДИ 1,58–13,17). Шансы выявления многоводия увеличивались в 5,1 раза при тяжелом течении коронавирусной инфекции (95% ДИ 1,3–20,1). Степень тяжести коронавирусной инфекции увеличивала частоту преждевременного родоразрешения, p<0,001. У пациенток в группах со средним и тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 гипоксия и задержка роста плода наблюдались чаще, чем в группе с легким течением, p<0,05. На фоне тяжелого течения коронавирусной пневмонии у беременных у новорожденных чаще регистрировалась асфиксия при рождении (9 (47,3%)), чем в группе с легким течением инфекции (5 (6,4%)), p<0,001. Выявление ГДН в группах сравнения в 2 раза увеличивало шансы обнаружения мальперфузии в виде ускоренной дифференцировки ворсин при световой микроскопии (95% ДИ 1,1–7,2). Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что тяжесть течения новой коронавирусной инфекции влияет на реализацию плацентарных нарушений и материнской мальперфузии.

Ключевые слова: COVID-19, беременность, перинатальные исходы, плацентарные нарушения, мальперфузия.

INFLUENCE OF SEVERE CORONAVIRUS INFECTION ON THE RISK OF PLACENTAL HISTOPATHOLOGIC ABNORMALITIES AND PERINATAL OUTCOMES

^{1,2}Kutefa E. I., ^{1,2}Kasparova A. E., ²Chyornaya E. E., ¹Karakulova E. I., ^{1,2}Tomracheva L. V.

¹District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia (628012, Khanty-Mansiysk, Kalinin St., 40), e-mail: hospital@okbhmao.ru

²Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia (628012, Khanty-Mansiysk, Mira St., 40)

The objective is to study influence of the severity of SARS-CoV-2 infection acquired at the end of the 3rd trimester of pregnancy on placental histopathological abnormalities and perinatal outcomes. A retrospective one-stage study was conducted. A total of 148 medical records of COVID-19 patients who received inpatient treatment in the third trimester of pregnancy in March 2020 – April 2022 were analyzed. Three comparison groups were formed: group 1 – a mild course of the disease (n=77), group 2 – a moderate course (n=52), group 3 – a severe course (n=19). In the severe coronavirus infection group, hemodynamic changes (HDC) in the uterine arteries were more frequent – 12 (63.2%) – than in the groups with a mild and moderate course of the infection, 21 (27.3%) vs 13 (25.0%), $p < 0.001$. The odds of detecting HDC in severe coronavirus infection were 4.5 times higher than in moderate and mild courses (95% CI 1.58–13.17). The odds of hydramnios detection increased in cases of severe coronavirus infection (95% CI 1.3–20.1) by 5.1 times. The severity of coronavirus infection increased the risk of preterm delivery, $p < 0.001$. Hypoxia and fetal growth retardation were observed more frequently in patients with moderate and severe courses of SARS-CoV-2 infection, $p < 0.05$. On the background of severe coronavirus disease pneumonia in pregnant women, neonatal asphyxia was registered more often – in 9 (47.3%) newborns – than in the group with a mild course of infection – 5 (6.4%), $p < 0.001$. The detection of HDC in the comparison groups doubled the odds of detecting malperfusion of the villi (95% CI 1.1–7.2). The results obtained support the hypothesis that the severity of a novel coronavirus infection influences placental abnormalities and maternal malperfusion.

Keywords: COVID-19, pregnancy, perinatal outcomes, placental disorder, malperfusion.

Введение

Изучение влияния коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на перинатальные исходы, несмотря на стабилизацию эпидемического процесса, продолжается по настоящее время. В ряде систематических обзоров и наблюдательных исследований было показано, что беременные женщины более восприимчивы к SARS-CoV-2 инфекции. Проведение клинкоморфологического анализа для выявления физиологических и патологических исходов беременности не может быть полным без изучения морфологии плаценты. При этом важным аспектом оценки исходов гестации является не просто факт позитивного или негативного обнаружения этиологического фактора инфекции SARS-CoV-2 в морфофункциональных структурах плаценты, которое затруднительно при световой микроскопии, но и, что более важно, определение типа повреждения плаценты [1, 2].

Согласно данным научной литературы, у женщин, перенесших коронавирусную инфекцию во второй половине беременности, при морфологическом исследовании последа выявлялась преимущественно материнская сосудистая мальперфузия в виде децидуальной артериопатии, атероза и фибриноидного некроза, гипертрофии стенок артериол, хорангиоза, интрамурального отложения фибрина и межворсинчатых тромбов [3,4].

При этом факторы, приводящие к формированию сосудистых плацентарных нарушений многообразны. Недостаточность маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока может развиваться как вследствие стромально-сосудистых нарушений, инфекционного поражения плаценты разной этиологии (бактериальной и вирусной), так и у женщин с сахарным диабетом, антифосфолипидным синдромом, наследственными тромбофилиями, преэклампсией [5].

Несмотря на то, что вирусное поражение плаценты SARS-CoV-2 вместе с морфологическими признаками материнской мальперфузии после перенесенной коронавирусной инфекции описано в ряде исследований [6, 7], плацентарные нарушения реализуются не во всех случаях. В проспективном исследовании Rizzo G. at all. было проанализировано течение беременности у 49 женщин после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции, не было выявлено нарушений кровотока в сосудах плаценты и задержки роста плода [8]. Вероятно, степень морфофункциональных нарушений в плаценте, ассоциированных с SARS-CoV-2, зависит от времени персистенции вируса в плаценте и степени тяжести инфекционного

процесса у беременных. Однако вирусное поражение в плаценте, связанное с конкретным возбудителем SARS-CoV-2, при проведении световой микроскопии затруднительно для диагностики и его можно только предположить, а поражение плода и развитие внутриутробной вирусной патологии имеют лишь прогностическое значение для жизни.

Цель: изучить влияние тяжести течения инфекции SARS-CoV-2, перенесенной в конце 3-го триместра беременности, на реализацию плацентарных гистопатологических нарушений и перинатальные исходы.

Материал и методы

Проведено одномоментное ретроспективное исследование за период март 2020 г. – апрель 2022 г. Методом сплошной выборки отобрано 148 медицинских карт пациенток с COVID-19, получавших медицинскую помощь в стационарных условиях в третьем триместре беременности и родоразрешенных в перинатальном центре окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска. Вся выборка была разделена на три группы сравнения: 1-я группа – легкое течение (n=77), 2-я группа – средней тяжести (n=52), 3-я группа – тяжелое течение болезни (n=19).

Исследование плаценты осуществляли в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества патологоанатомов «Правила проведения патологоанатомических исследований плаценты».

Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v. 2.8.4 (ООО «Статтех», Россия, 2020). Для расчета количественных и качественных показателей применены непараметрические методы статистики. Категориальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение категориальных данных в двух и более не связанных выборках выполнено с помощью точного критерия Фишера. Описательная статистика количественных показателей представлена в виде медианы (Me) и квартильных интервалов (Q_{25} ; Q_{75}). Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкера.

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, ДИ 95%.

Исследование не противоречит принципам Хельсинкской декларации 2008 г. Исследование одобрено

Этическими комитетами окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска и Ханты-Мансийской государственной медицинской академии.

Результаты и их обсуждение

Все пациентки были однородными по возрасту и паритету. Средний возраст в 1-й группе составил 31 (28–35) год, во 2-й группе 32,5 (27–35) года, в 3-й группе 33 (27–37) года ($p>0,05$). Все женщины были повторнородящими, паритет в группе с легким течением инфекции SARS-CoV-2 составил 2 (1–3), в группе средней степени тяжести – 2 (1–3), в группе тяжелого течения 2 (1–2), $p>0,05$.

В обзорах [9, 10] было продемонстрировано, что инфицирование вирусами SARS-CoV-2 повышает риск плацентарных нарушений и задержки роста плода. В этой связи мы провели анализ частоты плацентарных нарушений, зарегистрированных после перенесенной в 3-м триместре беременности SARS-CoV-2.

Анализ доплерографических измерений в системе «мать–плацента–плод» показал, что частота гемодина-

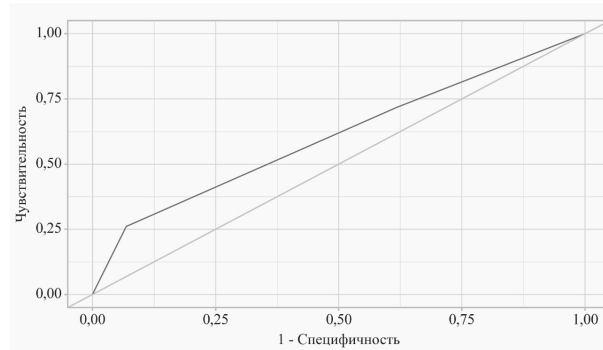


Рис. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ГДН от степени тяжести инфекционного процесса

мических нарушений (ГДН) прогрессировала по мере увеличения тяжести течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (табл. 1).

Таблица 1

Частота выявления гемодинамических нарушений в фетоплацентарной системе у женщин сравниваемых групп

Показатели	Группы сравнения			Уровень значимости, p
	1-я группа (n=77)	2-я группа (n=52)	3-я группа (n=19)	
Гемодинамические нарушения, абс. (%)	21 (27,3)	13 (25,0)	12 (63,2)	$p_{1-2}=0,005^*$ $p_{1-3}=0,009^*$ $p_{2-3}=0,009^*$
Гемодинамические нарушения в маточных сосудах (1а степень), абс. (%)	13 (16,9)	8 (15,4)	6 (31,6)	$p>0,05$
Нарушение кровотока в артерии пуповины (1б степень), абс. (%)	1 (1,3)	1 (1,9)	2 (10,5)	$p=0,07$
Критическое нарушение плодового кровотока (3-я степень), абс. (%)	0(0,0)	2(3,8)	0(0,0)	$p=0,15$

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

Шансы выявления ГДН при тяжелом течении коронавирусной инфекции были в 4,5 раза выше, чем при умеренном и легком течении (95% ДИ 1,58–13,17). Зависимость выявления ГДН от степени тяжести инфекционного процесса показана на рисунке.

Многоводие выявлялось чаще в группе женщин с тяжелым течением коронавирусной инфекции: в первой группе – 5 (6,5%), во второй – 6 (11,5%), в третьей – 5 (26,3%), $p<0,05$. Шансы выявления многоводия увеличивались в 5,1 раза при тяжелом течении коронавирусной инфекции (95% ДИ 1,3–20,1).

В ретроспективном исследовании С. Milot et al. (2023) у 168 беременных с подтвержденной коронавирусной инфекцией была продемонстрирована связь между временем от момента инфицирования SARS-CoV-2 до родоразрешения и патологическими изменениями в плаценте. По мнению авторов причиной развития мальперфузии явилась персистенция вируса в плаценте до этапа родоразрешения [11].

В этой связи нами было проведено исследование на наличие инфекции SARS-CoV-2 с последа методом ПЦР и анализ временного интервала от заражения пациенток до родоразрешения в сравниваемых группах. Исследование на инфекцию с последа было положительным в одном случае (1,3%) – в группе легкой степени тяжести течения болезни и в 3 случаях (5,76%) – в группе средней степени тяжести течения инфекции, $p>0,05$. Среднее

количество дней от момента заболевания SARS-CoV-2 до родоразрешения в группах было сопоставимо: в группе с легким течением составило 6 (4,0–8,3) дней, в группе средней степени течения – 7 (4,3–9,8) дней, тяжелой степени – 8 (6,5–9,5) дней, $p>0,05$.

Родами через естественные родовые пути завершилось 37 (48,1%) беременностей в группе легкого течения инфекции и 25 (48,1%) беременностей в группе средней степени тяжести. Среди них индуцированными были 4 (5,2%) и 3 (5,8%), $p>0,05$. В группе с легким и средним течением инфекции SARS-CoV-2 частота оперативных родов составила 40 (51,9%) и 27 (51,9%) соответственно и была сопоставима ($p>0,05$). В группе тяжелого течения коронавирусной инфекции все пациентки 19 (100%) были родоразрешены оперативным путем. Особенности течения родов у пациенток с инфекцией SARS-CoV-2 представлены в таблице 2.

Основным показанием к родоразрешению путем операции кесарева сечения были острая гипоксия плода и прогрессирование дыхательной недостаточности на фоне коронавирусной пневмонии у пациенток. У женщин в группах со средним и тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 гипоксия плода наблюдалась в 7 (25,0%) и 13 (42,1%) раз чаще, чем в группе с легким течением ($p<0,05$). Прогрессирование тяжести пневмонии с присоединением дыхательной недостаточности явилось показанием к оперативному родоразрешению у 7 (25,0%)

Таблица 2

Особенности течения родов у пациенток с инфекцией SARS-CoV-2

Показатели/ группы сравнения	Группа 1 (n=77)	Группа 2 (n=52)	Группа 3 (n=19)	P-value
Роды срочные, абс. (%)	69 (89,6)	32 (61,5)	3 (15,8)	$p^{1-2} < 0,00^*$ $p^{1-3} < 0,00^*$ $p^{2-3} < 0,00^*$
Преждевременные роды, абс. (%)	8 (10,3)	20 (38,5)	16 (84,2)	$p^{1-2} < 0,00^*$ $p^{1-3} < 0,00^*$ $p^{2-3} < 0,00^*$
Самопроизвольные роды, абс. (%)	37 (48,1)	25 (48,1)	0 (0,0)	$p^{1-2} > 0,05$ $p^{1-3} < 0,00^*$ $p^{2-3} < 0,00^*$
Родоразрешение путем кесарева сечения, абс. (%)	40 (51,9)	27 (51,9%)	19 (100,0)	$p^{1-2} > 0,05$ $p^{1-3} < 0,00^*$ $p^{2-3} < 0,00^*$

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

Таблица 3

Показания для оперативного родоразрешения у беременных сравниваемых групп

Показатели/ группы сравнения	Группа 1 (n=77)	Группа 2 (n=52)	Группа 3 (n=19)	P-value
Послеоперационный рубец матки (О34.2), абс. (%)	10 (13,0)	4 (7,8)	2 (10,5)	$p > 0,05$
Внутриутробная гипоксия (P20), абс. (%)	6 (7,8)	13 (25,0)	8 (42,1)	$p^{1-2} < 0,05^*$ $p^{1-3} < 0,05^*$ $p^{2-3} > 0,05^*$
Другая вирусная пневмония (J12.8). Дыхательные нарушения, абс. (%)	0 (0,0)	7 (13,5)	13 (68,4)	$p^{1-2} < 0,05^*$ $p^{1-3} < 0,05^*$ $p^{2-3} < 0,05^*$
Преждевременный разрыв плодных оболочек (О42.0), абс. (%)	6 (7,8)	2 (3,8)	0 (0,0)	$p > 0,05$
Ягодичное предлежание плода (О32.1), абс. (%)	2 (2,6)	1 (1,9)	0 (0,0)	$p > 0,05$
Предлежание плаценты с кровотечением (О44.1), абс. (%)	0 (0,0)	2 (3,8)	0 (0,0)	$p > 0,05$
Преждевременная отслойка плаценты (О45), абс. (%)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p > 0,05$
Тяжелая преэклампсия (О14.1), абс. (%)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p > 0,05$

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

женщин из группы средней степени тяжести и 13 (42,1%) женщин из группы тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2 ($p < 0,05$).

Показания к оперативному родоразрешению представлены в таблице 3.

Новорожденные с тяжелым течением инфекции у матери имели самую низкую массу 1849 (1540–2488) грамм и длину тела 45 (44–48) см, чем в 1-й и 2-й группах: 3395 (3052–3716) г 53 (51–55) см vs 3095 (2548–3486) г, 51 (49–53) см, $p < 0,001$. Учитывая, что в 3-й группе 84% родов были преждевременными, низкие массо-ростовые показатели новорожденных обусловлены как недоношенностью, так и признаками задержки роста плода.

Вместе с тем тяжелое течение коронавирусной пневмонии, влияние ГДН на внутриутробный период роста и развития плода, высокая частота регистрируемой внутриутробной гипоксии плода в 3-й группе сравнения обусловили задержку роста плода и асфиксию при рождении, что требовало проведения респираторной поддержки (табл. 4).

В обзорах клинических наблюдений влияния коронавирусной инфекции на формирование патологии плаценты была продемонстрирована высокая частота

децидуальной артериопатии и других нарушений кровообращения после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [12, 10].

Нами была проведена ретроспективная оценка исследований плацент методом световой микроскопии. Во всех исследуемых группах наблюдалась поздняя мальперфузия, выражающаяся в ускоренной дифференцировке ворсин. В группе с легким течением поздняя мальперфузия выявлялась в 4 (5,2%) случаях, в группе средней степени тяжести – 10 (19,2%), в группе с тяжелым течением инфекции – 9 (47,3%), $p < 0,01$.

Согласно полученным нами данным выявление ГДН в группах сравнения в 2 раза увеличивает шансы обнаружения мальперфузии в виде ускоренной дифференцировки ворсин при световой микроскопии (95% ДИ 1,1–7,2). Полученные результаты согласуются с многочисленными наблюдениями, где было получено, что именно материнская мальперфузия наблюдается наиболее часто при инфицировании SARS-CoV-2 [13].

В 3-м триместре происходит завершение формирования виллезного дерева, с изменениями терминальных ворин и синцитиокапиллярных мембран, обеспечивающих плацентарно-плодовый обмен. Перенесенная в этот период вирусная инфекция способна негативно повлиять

Перинатальные исходы у пациенток с инфекцией SARS-CoV-2

Показатели/ группы сравнения	Группа 1 (n=77)	Группа 2 (n=52)	Группа 3 (n=19)	P-value
Умеренная асфиксия новорожденного, абс. (%)	5 (6,4)	9 (17,3)	9 (47,3)	$p^{1-2}>0,05$ $p^{1-3}<0,01*$ $p^{2-3}>0,05$
Тяжелая асфиксия новорожденного, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10,5)	$p^{1-2}>0,05$ $p^{1-3}<0,01*$ $p^{2-3}<0,04$
Задержка роста новорожденного, абс. (%)	11 (14,1)	14 (26,9)	16 (84,2)	$p^{1-2}>0,05$ $p^{1-3}<0,00*$ $p^{2-3}<0,00$
Врожденные пороки развития у новорожденного, абс. (%)	6 (7,7)	7 (13,5)	5 (26,3)	$p^{1-2}>0,05$ $p^{1-3}>0,05$ $p^{2-3}>0,05$
ИВЛ у новорожденного, абс. (%)	3 (3,8)	5 (9,8)	9 (47,4)	$p^{1-2}>0,05$ $p^{1-3}<0,00*$ $p^{2-3}<0,00*$

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

на развитие плацентарных нарушений и увеличить вероятность неблагоприятных перинатальных исходов [14]. Учитывая, что в нашем исследовании ГДН в плаценте регистрировались преимущественно после перенесенной коронавирусной инфекции, не исключается вклад SARS-CoV-2 в их реализацию.

На сегодняшний день сообщается о способности вируса SARS-CoV-2 вызывать воспалительные изменения в плаценте. Наиболее часто встречающимися воспалительными нарушениями при микроскопии плаценты на фоне инфицирования вирусом SARS-CoV-2 в третьем триместре беременности, по данным исследователей, являются хориоамнионит, хронический интервиллезит, гистiocитарный виллит, фуникулит [15].

Несмотря на преобладание случаев многоводия в группах средне-тяжелого течения коронавирусной инфекции, возбудитель SARS-CoV-2 выявлялся методом ПЦР в единичных случаях, что может указывать на другой генез (бактериальный) возникновения многоводия. Частота воспалительных плацентарных нарушений у пациенток без преждевременного разрыва плодных оболочек не отличалась в группах сравнения и составила при легком течении – 12 (15,6%) случаев, при средней степени – 4 (7,7%), при тяжелой степени – 6 (31,6%), $p>0,05$. Отсутствие каких-либо гистопатологических изменений в плаценте на фоне колонизации вирусом SARS-CoV-2 описывают и другие исследователи [9, 15]. Вероятно, отсутствие воспалительных нарушений в плаценте, характерных для вирусного поражения, может быть связано с коротким периодом персистенции вируса в организме.

Литература/References

1. Каспарова А.Э., Хадиева Е.Д., Кутефа Е.И. и др. Редкий случай гистопатологии плаценты на фоне антенатальной гибели плода при новой коронавирусной инфекции // Журнал анатомии и гистопатологии. 2023. Т. 12. № 2. С. 99–105. [Kasparova A.E., Khadieva E.D., Kutefa E.I. et al. A rare case of placental histopathology on the background of antenatal fetal death in a new coronavirus infection. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2023; 12 (2): 99–105. (In Russ.)]
2. Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C. Prevot S. et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications*. 2020 Jul 14; 11 (1): 3572. DOI: 10.1038/s41467-020-17436-6.
3. Щеголев А.И., Серов В.Н. Клиническая значимость поражений плаценты // Акушерство и гинекология. 2019. № 3. С. 54–62. [Shhegolev A.I., Serov V.N. Clinical significance of placental lesions. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019; 3: 54–62. (In Russ.)]

Заключение

Тяжесть течения коронавирусной инфекции ассоциирована с ГДН в материнских артериях. Тяжелое течение инфекции, обусловленной инфицированием вирусом SARS-CoV-2, в 4,5 раза повышает вероятность ГДН (95% ДИ 1,58–13,17) и в 5,1 раза шансы реализации многоводия (95% ДИ 1,3–20,1). Степень тяжести инфекционного процесса повышает частоту обнаружения ускоренной дифференцировки ворсин плаценты. Выявление ГДН в группах сравнения в 2 раза увеличивает шансы обнаружения мальперфузии при световой микроскопии (95% ДИ 1,1–7,2). Тяжелое течение пневмонии, гипоксия и задержка роста плода на фоне реализовавшихся плацентарных нарушений в группе тяжелого течения коронавирусной инфекции обуславливают высокую частоту преждевременных родов, недоношенности, асфиксии при рождении и необходимости в респираторной поддержке.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают гипотезу о том, что тяжесть течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, влияет на реализацию плацентарных нарушений и обуславливает неблагоприятные перинатальные исходы.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

4. Жуковская С.В., Можейко Л.Ф. Патология плаценты при COVID-19 // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2021. № 1. С. 15–25. [Zhukovskaja S.V., Mozhejko L.F. Placental pathology in COVID-19. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2021; 1: 15–25. (In Russ.)]
5. Агафонова А.В., Васильев В.В., Rogozina N.B. Морфологическая характеристика плаценты при инфекционном поражении. // Практическая медицина. 2021. Т. 19. № 1. 8–14. [Agafonova A.V., Vasil'yev V.V., Rogozina N.V. Morphological characterization of the placenta in infectious lesions. *Prakticheskaya meditsina*. 2021; 19 (1): 8–14. (In Russ.)]
6. Hosier H., Farhadian S.F., Morotti R.A. et al. Lipkind HS. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J. Clin Invest*. 2020 Sep 1; 130 (9): 4947–4953.

7. Свиридова А.В., Константинова О.Д. Патоморфологические особенности плацент при коронавирусной инфекции // Вестник Ивановской медицинской академии. 2021. Т. 26. № 1. С. 44–47. [Sviridova A. V., Konstantinova O. D. Pathomorphologic features of placentas in coronavirus infection. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii*. 2021; 26 (1): 44–47. (In Russ)] DOI: 10.52246/1606-8157_2021_26_1_44.
8. Rizzo G., Mappa I., Maqina P. et al. Effect of SARS-CoV-2 infection during the second half of pregnancy on fetal growth and hemodynamics: A prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Jun; 100 (6): 1034–1039.
9. Verma S., Carter E. B., Mysorekar I. U. SARS-CoV2 and pregnancy: An invisible enemy? *Am. J. Reprod. Immunol.* 2020; 84 (5): e13308.
10. Girardelli S., Mullins E., Lees C. C. COVID-19 and pregnancy: lessons from 2020. *Early Hum Dev.* 2021 Nov; 162: 105460.
11. Milot C., Koch A., Averous G. et al. Development of placental lesions after recovery from COVID-19 during pregnancy: case-control study. *BJOG*. 2023 Jul; 130 (8): 949–958.

12. Prochaska E., Jang M., Burd I. COVID-19 in pregnancy: Placental and neonatal involvement. *Am J. Reprod Immunol.* 2020 Nov; 84 (5): e13306.
13. Shanes E. D., Mithal L. B., Otero S. et al. Placental pathology in COVID-19. *Am J. Clin Pathol.* 2020; 154 (1): 23–32.
14. Мальгина Г.Б., Дьякова М.М., Бычкова С.В. и др. Новая коронавирусная инфекция в III триместре беременности: перинатальные и материнские последствия // Акушерство и гинекология. 2023. № 4. С. 58–66. [Mal'gina G. B., D'yakova M. M., Bychkova S. V. et al. New coronavirus infection in the third trimester of pregnancy: perinatal and maternal outcomes. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2023; 4: 58–66. (In Russ.)]
15. Stenton S. et al. SARS-COV2 placentitis and pregnancy outcome: A multicentre experience during the Alpha and early Delta waves of coronavirus pandemic in England. *eClinicalMedicine*. 2022 May; 47: 101389.
16. Redline R. W., Ravishankar S. Fetal vascular malperfusion, an update. *Apmis*. 2018. № 7 (126). С. 561–569.

УДК 612.017.11

DOI 10.24412/2220-7880-2025-2-55-61

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКСПАНСИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ В БИОРЕАКТОРЕ G-REX ДЛЯ ТЕХНОЛОГИИ CAR-T

Попова С.В., Попонина Е.А., Пестрикова А.О., Соболева Е.В., Исаева Н.В., Морозова М.Л., Назарова Е.Л., Рыболовлева Т.Н., Воробьев К.А.

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров, Россия (610027, ул. Красноармейская, 72), e-mail: svetlana-wal@mail.ru

Одним из этапов технологии получения CAR-T-клеток является пролиферация Т-лимфоцитов до определенных количественных и качественных показателей. Цель работы: анализ эффективности экспансии Т-лимфоцитов для технологии CAR-T. Наращивание Т-лимфоцитов (56 образцов) проходило в биореакторе G-Rex6M с использованием питательных сред ImmunoCult™-XF и RPMI-1640 с 4% тромболизата (ТЛ) с добавлением интерлейкинов IL-2 и IL-15 и их комбинаций. Подсчет количества клеток, оценку их жизнеспособности и иммунофенотипа, а также содержание цитокинов в супернатанте культуральных сред выполняли на 3-и, 5-е, 7-е, 10-е сутки. Определены оптимальные концентрации интерлейкинов для получения необходимого количества и качества Т-лимфоцитов, особенности использования IL-2, IL-15. Показано, что в процессе культивирования на клетках усиливается экспрессия активационных маркеров (CD25, HLA-DR), снижается доля наивных Т-лимфоцитов и увеличивается число клеток центральной памяти. В клеточной культуре выявлена высокая спонтанная продукция INF-γ и низкая IL-4, что является подтверждением доминирования Т-хелперов I типа (Th1), стимулирующих цитотоксические лимфоциты; концентрация IL-8 оказалась достоверно выше содержания IL-4, IL-6, IL-10. Определены условия экспансии Т-лимфоцитов в биореакторе G-Rex6M для технологии CAR-T.

Ключевые слова: экспансия, CAR-T, цитокины, Т-лимфоциты.

ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF T-LYMPHOCYTE EXPANSION IN THE G-REX BIOREACTOR FOR CAR-T TECHNOLOGY

Popova S. V., Poponina E. A., Pestrikova A. O., Soboleva E. V., Isaeva N. V., Morozova M. L., Nazarova E. L., Rybolovleva T. N., Vorob'yov K. A.

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency, Kirov, Russia (610027, Krasnoarmeyskaya St., 72), e-mail: svetlana-wal@mail.ru

One of the stages of the CAR T-cell production is proliferation of T-lymphocytes to certain quantitative and qualitative parameters. The aim of the paper is to analyze the efficiency of T-lymphocyte expansion for CAR-T technology. T-lymphocyte expansion (56 samples) was carried out in a G-Rex6M bioreactor using ImmunoCult™-XF and RPMI-1640 media with 4% thrombolytate (TL) with the addition of IL-2 and IL-15 and their combinations. Cell counting, viability measurement, as well as assessment of their immunophenotype and the cytokine content in the supernatant of the culture media were performed on days 3, 5, 7, 10. Optimal concentration of interleukins for obtaining the required quantity and quality of T-lymphocytes, optimal features for the clinical use of IL-2, IL-15 have been determined. It has been shown that during the cultivation process, the expression of CD25 and HLA-DR on the cells increases, the number of T-lymphocytes decreases, and the number of central memory cells increases. High-level spontaneous production of INF-γ and low-level production of IL-4 have been detected in the cell culture,

that confirms the dominance of type I T-helpers (Th1) stimulating cytotoxic lymphocytes. The concentration of IL-8 was significantly higher than the content of IL-4, IL-6, IL-10. The conditions for the expansion of T-lymphocytes in the G-Rex6M bioreactor for CAR-T technology have been determined.

Keywords: expansion, CAR-T, cytokines, T-lymphocytes.

Введение

В настоящее время одним из современных подходов к лечению онкологических заболеваний считается технология CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell). CAR-T-клеточная терапия заключается в реинфузии пациенту собственных Т-лимфоцитов после их генетической модификации, в результате которой CAR-T-клетки приобретают способность распознавать и атаковать злокачественные клетки [1].

Первым этапом производства CAR-T-клеток является аферез лейкоцитов периферической крови больного и выделение популяции Т-лимфоцитов. Далее проводят их активацию с помощью антител CD3/CD28 в присутствии цитокинов для последующей эффективной трансдукции ретро- или лентивирусными векторами и их экспансии [2, 3]. С целью успешной адоптивной иммунотерапии необходимо добиться приемлемого количества ($2\text{--}3 \times 10^6/\text{кг}$ веса пациента) и качества CAR-T-лимфоцитов путем стимуляции их пролиферации за счет подбора оптимальных комбинаций и доз цитокинов [4]. Экспансия CAR-T-клеток может осуществляться в различных типах биореакторов, которые обеспечивают оптимальный состав среды, температуру, газовый состав воздуха, что способствует быстрой пролиферации клеток. Используют специальные питательные среды, содержащие IL-2, IL-15 и другие цитокины [5].

Интерлейкины IL-2 и IL-15 являются важными иммуностимуляторами. Их относят к общему семейству γ -цепи, которые участвуют в регуляции гомеостаза и дифференцировки Т-клеток. Эти цитокины обладают многими общими биологическими свойствами, предположительно из-за сходства с рецепторным комплексом IL-2. Интерлейкин-15, как и IL-2, стимулирует пролиферативную активность, повышает жизнеспособность Т-лимфоцитов, влияет на их эффекторные функции. Его можно рассматривать как альтернативу IL-2 при экспансии Т-лимфоцитов *ex vivo*.

Состав и количество «цитокинового коктейля», вносимого во время культивирования, оказывают существенное влияние на дифференцировку Т-лимфоцитов, таких как центральные и эффекторные типы клеток памяти, на их раннюю и позднюю активацию, что в конечном счете отражается на качестве конечного CAR-T-продукта [6–8]. Кроме того, актуально проведение исследований по замещению импортной питательной среды (культуральная среда ImmunoCult™-XF, Канада) на отечественную (RPMI-1640 с 4% тромболизата (ТЛ), Россия), а также изучение функциональных и фенотипических характеристик CAR-T-клеток.

Материал и методы

Для культивирования использовали Т-лимфоциты, полученные из мононуклеаров (МНК) периферической крови (ПК) 4 доноров (56 образцов). Мононуклеары получали путем наслаивания ПК на градиент Lympholyte-H (Канада) плотностью 1,077 г/мл и центрифугирования при 800 g, 20 минут. Популяцию Т-лимфоцитов выделяли из лимфоцитарной взвеси с помощью иммуномагнитной негативной селекции («EasySep™ Human T-cell Isolation Kit», Канада) с последующим культивированием клеток в средах ImmunoCult™-XF («Stemcell

Technologies», Канада) и RPMI-1640 с 4% ТЛ («Биолот», Россия).

Экспансию клеток проводили в биореакторе G-Rex6M («Wilson Wolf Manufacturing», США). Особенность данной системы заключается в следующем: «поверхностная плотность» (количество клеток) рассчитывается на 1 см² мембраны, находящейся в основании биореактора, а не на 1 мл культуральной среды; питательная среда добавляется из расчета 10 мл/см² без дальнейшей замены и переноса клеток. Выделенные клетки инкубировали в 6-луночном планшете G-Rex6M с площадью ростовой поверхности 10 см² в 100 мл среды. В каждую лунку вносили $1,35 \pm 0,65 \times 10^6$ клеток, в первые сутки однократно добавляли активатор Т-клеток («ImmunoCult Human CD3/CD28/CD2 T Cell Activator», Канада) из расчета 25 мкл/мл среды. Цитокины вносили параллельно в обе культуры каждые 2–3 дня в следующих вариантах: IL-2 (10 нг/мл, 40 нг/мл), IL-15 (3,8 нг/мл, 50 нг/мл), комбинации IL-2 и IL-15 (10/50 нг/мл, 40/50 нг/мл) («СайСторЛаб», Россия). Одноразовые биореакторы с клеточной суспензией культивировали в инкубаторе во влажной атмосфере с 5%-ной концентрацией CO₂ при 37 °C на протяжении 10 дней. Контролем в данном эксперименте служили Т-клетки, культивируемые после активации без добавления цитокинов.

Степень экспансии и жизнеспособности клеток, содержание цитокинов в супернатанте и иммунофенотип клеток определяли на 3-и, 5-е, 7-е, 10-е сутки. В пробах до и после добавления цитокинов подсчитывали абсолютное количество лимфоцитов, рассчитывали их прирост. Число жизнеспособных клеток подсчитывали с использованием светового микроскопа («Micros», Австрия) после окраски витальным красителем трипановым синим («Биолот», Россия). В надосадочной жидкости культуральной среды методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ) с использованием микропланшетного ридера 96-луночных планшетов («Tecan Sunrise», Австрия). Оценивали число Т-лимфоцитов (CD3+), Т-лимфоцитов-хелперов (CD3+CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), ранних активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD25+), Т-лимфоцитов на поздних этапах активации (CD3+HLA-DR+), наивных Т-клеток (CD3+CD45RA+) и Т-клеток памяти (CD3+CD45RO+), используя флуорохром-конъюгированные моноклональные антитела к соответствующим клеточным маркерам («Beckman Coulter», США, «Exbio», Чехия) с последующим анализом клеточных суспензий на проточном цитофлуориметре BD FACS Canto TM II (BD Biosciences, США).

Статистический анализ выполняли в программе Statistica 10. Использовали методы непараметрической статистики, определяли максимум, минимум и медиану количественных данных. Для сравнения показателей в исследуемых группах применяли U-критерий Манна–Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Экспансия Т-лимфоцитов *in vitro*.

Пролиферативная активность, независимо от вида цитокиновой стимуляции, на 7-е сут. была выше в среде

ImmunoCult™-XF, чем в RPMI-1640 с 4% ТЛ ($p=0,01$).

Количественные показатели клеточных суспензий представлены в таблице 1.

Таблица 1

Количество лимфоцитов в 1 лунке биореактора G-Rex6M в процессе экспансии

Дни эк-пан-сии	ImmunoCult™-XF							RPMI-1640 с добавлением 4% (ТЛ)								
	Конт-роль (без цито-кинов)	IL-2		IL-15		IL-2 /IL-15			Конт-роль (без цито-кинов)	IL-2		IL-15		IL-2 /IL-15		
		концентрация цитокина, нг/мл								концентрация цитокина, нг/мл						
		10	40	3,8	50	10/50	40/50	10		40	3,8	50	10/50	40/50		
		количество клеток, ×10 ⁶ /мл								количество клеток, ×10 ⁶ /мл						
3	1,15	1,48	1,32	1,5	1,67	1,65	1,65	1,10	1,56	1,51	2,45	2,53	1,50	1,50		
5	2,1	19,5	25,7	9,0	9,4	9,1	10,8	1,8	17,3	14,2	5,6	5,6	11,1	7,2		
7	14,8	76,7	81,3	68,8	59,7	121,9	111,4	13,4	53,0	45,9	37,5	40,9	62,6	51,0		
10	33,6	256,8	227,3	166,8	217,3	259,7	229,0	27,5	243,8	156,6	109,5	104,6	189,4	186,6		

Примечание: данные представлены в виде медианы

На 10-е сут. наблюдений при добавлении IL-2 в концентрациях 10 нг/мл и 40 нг/мл количество клеток было выше в 7,6–6,8 раза в среде ImmunoCult™-XF и в 8,9–5,6 раза в среде RPMI-1640 с 4% ТЛ; при внесении IL-15 в концентрациях 3,8 нг/мл и 50 нг/мл – в 4,9–6,4 и 3,9–3,8 раза; при включении комбинации IL-2/IL-15 в концентрациях 10 нг/мл + 50 нг/мл и 40 нг/мл + 50 нг/мл – в 7,2–6,8 и 6,8–6,7 раза соответственно, по сравнению с контролем ($p<0,05$). На 10-е сут. в обеих средах с добавлением IL-15 число клеток было ниже по сравнению с внесенными IL-2 ($p=0,03$) и IL-2/IL-15 ($p=0,01$).

Жизнеспособность Т-лимфоцитов.

Содержание живых клеток на протяжении срока культивирования изменялось незначительно и оставалось на уровне более 85% (рис. 1). Однако при сравнении культур с аналогичными концентрациями цитокинов отмечалось, что жизнеспособность Т-лимфоцитов в течение 10 сут. культивирования была выше в среде RPMI-1640 с 4% ТЛ, чем в ImmunoCult™-XF. Снижение этого показателя наблюдалось после 7 сут. экспансии. Так, жизнеспособность клеток на 3 сут. составляла 97,8% (86,9; 99,1) при культивировании в RPMI-1640 и 94,6% (95,1; 81,5) в среде ImmunoCult™-XF, на 7-й день – 96,5% (84,4; 98,2) и 85,7% (77,4; 86,8), на 10-е сут. – снижалась до 88,4% (66,8; 90,1) и 74,9% (64,1; 85,5) соответственно.

Содержание жизнеспособных клеток в культурах без добавления цитокинов (контроль) на 10-е сут. было существенно ниже, чем с их внесением. Отмечено, что в среде RPMI-1640 с добавлением IL-15 жизнеспособность культивируемых клеток была выше (медиана 97,5%), чем при добавлении IL-2 (медиана 89,8%) ($p=0,02$).

Продукция цитокинов

Содержание цитокинов в образцах надосадочной жидкости представлено на рисунке 2.



Рис. 1. Жизнеспособность Т-лимфоцитов в разных культуральных средах на 10-е сут. (данные представлены в виде медианы)

Зарегистрированы значительные повышения концентраций к 5–7-м сут. культивирования: IFN- γ – 1535,9–10427,2 пг/мл, TNF- α – 457,9–1938, 1 пг/мл, меньшие уровни IL-4 – 6,9–84,7 пг/мл, IL-6 – 17,9–109,7 пг/мл, IL-8 – 77,8–1050,8 пг/мл, IL-10 – 9,2–43,5 пг/мл. Все показатели содержания цитокинов к 10-м сут. исследования снижались. При этом TNF- α в средах с добавлением IL-2 практически не секретирувался.

В пробах с добавлением только IL-15 наблюдали собственную секрецию Т-лимфоцитами IL-2. Его значения на 3-и сут. составляли в ImmunoCult™-XF в среднем 206,3 пг/мл и RPMI-1640 с 4% ТЛ – 415,2 пг/мл, на 7-й день – 1336,1 и 535,3 пг/мл, на 10-е сут. – 182,0 и 171,5 пг/мл соответственно.

При культивировании с внесением только IL-2 в среду ImmunoCult™-XF концентрации IFN- γ были выше на 7-е сут. в 2,2 раза, чем в среде RPMI-1640 с 4% ТЛ ($p=0,004$). С введением только IL-15 и комбинации IL-2/IL-15 различия в содержании IFN- γ в обеих средах не обнаружены. Однако уровень IFN- γ в среде ImmunoCult™-XF с IL-15 и комбинации IL-2/IL-15 наблюдался в 1,8 и в 4,5 раза ниже, чем с добавлением IL-2.

Уровни TNF- α в ImmunoCult™-XF и RPMI-1640 с 4% ТЛ со стимуляцией IL-2 были низкими: 20,6 и 12,0 пг/мл по сравнению с показателями 1938,1 и 457,9 пг/мл с IL-15 ($p=0,03$; $p=0,01$) и IL-2/IL-15 ($p=0,029$; $p=0,011$). В то же время при добавлении только IL-15 концентрация TNF- α в супернатантах обеих сред была выше в 2,3–4,2 раза, чем со смесью IL-2/IL-15 ($p=0,028$, $p=0,05$).

Показатели IL-4, IL-6, IL-10 во всех пробах (медианы) на 3-и сут. составили соответственно – 12,2; 33,6; 10,4 пг/мл, на 7-е сут. – 40,0; 69,1; 27,8 пг/мл, на 10-е сут. – 7,9; 5,1; 5,3 пг/мл, независимо от количества добавляемых в среду интерлейкинов. Обнаружено, что содержание IL-8 отличалось в зависимости от используемой среды культивирования и внесенных интерлейкинов. Оно существенно увеличилось на 7-е сут. в среде ImmunoCult™-XF с IL-2 в 347 раз и в RPMI-1640 с 4% ТЛ в 93 раза, с IL-15 – в 59 и 17 раз, комбинации IL-2/IL-15 – в 4,8 и 3,9 раза соответственно, по сравнению с 3-ими сут. культивирования. В опытных образцах в средах с добавлением IL-2 концентрация IL-8 продолжала увеличиваться вплоть до 10-х сут. экспансии клеток в среде ImmunoCult™-XF.

Популяционный состав лимфоцитов.

Относительное содержание основных субпопуляций Т-лимфоцитов – хелперов и цитотоксических клеток

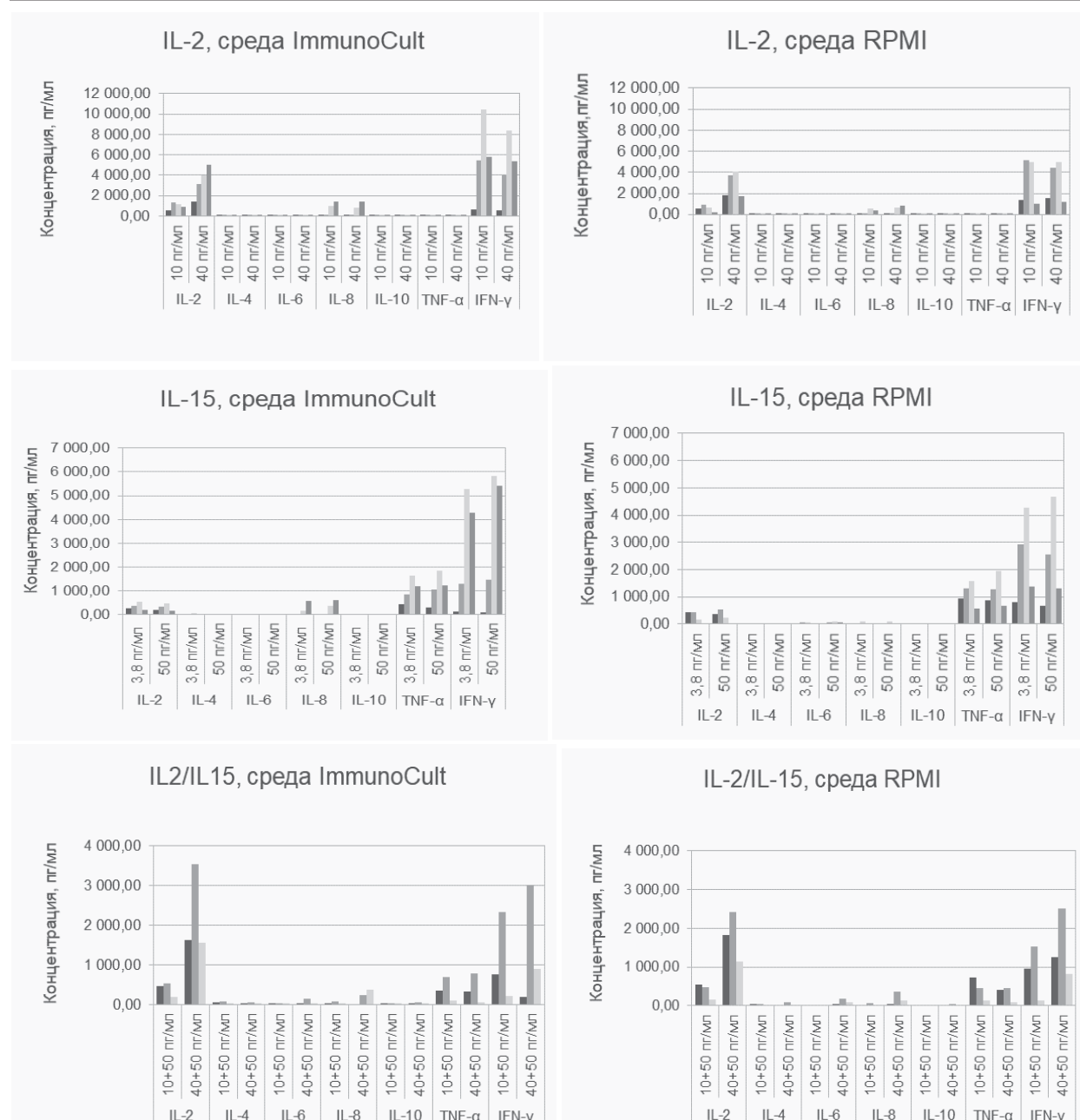


Рис. 2. Секреция цитокинов Т-лимфоцитами в супернатантах (данные представлены в виде медианы)

за весь период культивирования оставалось стабильным. Данные представлены в таблице 2.

До активации количество CD3+CD25+ и CD3+HLA-DR+ клеток составило 7,8% и 2,6% соответственно, тогда как после внесения активатора и цитокинов их число значительно увеличилось. Так, через 3-и сут. экспансии в среде ImmunoCult™-XF количество CD3+CD25+ клеток наблюдалось на уровне 85,8% (69,7; 86,8) ($p=0,008$) и CD3+HLA-DR+ – 27,8% (16,1; 30,8) ($p=0,01$), в среде RPMI-1640 с 4% ТЛ – 85,3% (60,2; 86,9) ($p=0,0084$) и 37,1% (18,2; 46,9) ($p=0,011$). На 7-е сут. эти показатели составили 91,4% (75,8; 96,1) ($p=0,0081$) / 64,8% (52,6; 73,9) ($p=0,014$) и 83,5% (55,2; 94,1) ($p=0,0087$) / 36,6% (29,9; 45,3) ($p=0,02$) соответственно, что существенно превышало их содержание во взвешях до стимуляции. В то же время при добавлении смеси цитокинов IL-2/IL-15 к культуре клеток число Т-лимфоцитов с маркером поздней активации CD3+HLA-DR+ на 3-и сут. стало в 1,8 раза больше, чем при добавлении отдельно IL-2 и IL-15

в ImmunoCult™-XF и RPMI-1640 с 4% ТЛ, а к 10-м сут. не различалось. Относительное число активированных Т-лимфоцитов с маркерами CD3+CD25+ / CD3+HLA-DR+ в исходном продукте не имело статистически значимых различий в обеих средах.

При анализе относительного количества Т-клеток памяти показано, что после активации на 3-и сут. их число увеличилось в 1,4 раза и сохранялось весь период экспансии по сравнению с контролем. Напротив, число наивных Т-клеток к 10-м сут. в среде ImmunoCult™-XF снизилось в 26,9 раза ($p=0,003$), а в RPMI-1640 с 4% ТЛ эти клетки почти не выявлялись ($p=0,0001$) в сравнении с показателями до активации.

Обсуждение

Среда для культивирования клеток играет важную роль в обеспечении их питательными веществами, факторами роста, поддержании осмолярности и pH. В представленном исследовании определено, что эффектив-

Таблица 2

Оценка экспрессии мембранных маркеров дифференцировки и активации Т-лимфоцитов

	До активации	IL 2 (10 нг/мл)			IL 2 (40 нг/мл)			IL 15 (3,8 нг/мл)			IL 15 (50 нг/мл)			IL -2 (10 нг/мл) + IL -15 (50 нг/мл)			IL -2 (40 нг/мл) + IL -15 (50 нг/мл)		
	сутки	3	7	10	3	7	10	3	7	10	3	7	10	3	7	10	3	7	10
среда культивирования, ImmunoCult™																			
CD3+	99,4	97,5	96,3	97,9	97,4	94,8	98,2	97,1	98,1	97,4	97,4	98,7	97,8	97,3	99,3	93,5	95,6	99,2	92,7
CD4+	74,1	78,8	75,8	71,9	76,7	74,4	72,1	75,8	72,4	71,2	74,5	75,5	81,5	58,3	63,0	64,2	79,8	76,4	74,0
CD8+	23,4	15,4	20,9	22,7	16,1	20,2	22,8	22,2	24,3	20,8	23,8	21,8	16,7	37,1	36,1	33,2	18,3	23,4	26,6
CD3+ HLA-DR +	2,6	21,5	69,6	31,0	21,1	66,9	31,5	19,1	69,8	62,1	19,4	71,3	37,7	32,6	56,8	30,0	53,3	54,5	27,9
CD3+ CD 25+	7,8	81,3	95,7	27,7	80,2	96,0	27,1	83,2	92,2	66,5	79,4	94,5	68,3	95,6	85,0	57,3	94,9	85,0	42,0
CD 45 RA+	24	15,9	2,45	0,75	17,1	2,8	0,7	29,6	5,5	0,6	29,9	4,05	0,75	29,7	10,0	2,0	21,0	10,2	2,2
CD 45 RO+	67,3	88,8	96,6	97,9	87,6	98,9	98,7	85,8	98,8	97,9	81,0	98,9	98,0	96,0	97,8	89,0	95,9	95,6	93,8
среда культивирования, RPMI-1640 с 4% ТЛ																			
CD3+	99,3	98,8	98,1	98,3	96,2	98,2	98,4	96,5	99,8	99,5	96,5	99,8	99,7	96,5	99,4	99,1	96,7	99,8	98,4
CD4+	74,1	76,1	75,1	58,6	76,6	73,6	68,7	73,7	75,9	67,8	74,3	75,7	74,2	57,2	60,4	67,2	77,7	72,6	65,9
CD8+	23,4	15,4	17,2	26,3	16,0	18,7	21,7	24,9	21,2	24,5	23,7	21,2	21,2	35,6	32,6	28,6	20,1	24,6	31,4
CD3+ HLA-DR +	2,6	29,5	31,7	17,7	29,9	32,7	20,9	27,9	44,4	31,8	28,1	39,9	31,7	53,3	36,3	19,1	54,0	34,6	22,6
CD3+ CD 25+	7,8	78,2	90,2	27,3	78,9	89,4	34,3	79,8	90,3	42,2	80,6	91,4	60,4	96,6	74,8	42,1	97,7	56,7	29,1
CD 45 RA+	24	17,2	0,25	0,1	15,4	12,5	0,15	25,8	0,25	0,45	26,6	0,25	0,1	21,5	0,3	0,1	23,2	0,1	0,1
CD 45 RO+	67,3	87,4	99,8	95,0	90,1	90,7	97,6	87,4	99,8	98,5	88,7	99,8	99,4	96,8	99,6	94,9	98,7	99,6	96,6

Примечание: данные представлены в виде медианы.

ность пролиферации лимфоцитов *in vitro* была более высокой в среде ImmunoCult™-XF, чем в RPMI-1640 с 4% ТЛ на протяжении 7-х сут. К 10-м сут. культивирования клеточная экспансия в сравниваемых группах практически не различалась. Однако к 10-м сут. обе среды поддерживали достаточное количество клеток для их дальнейшего использования в экспериментах. Отмечено, что жизнеспособность культивируемых клеток в среде RPMI-1640 с 4% ТЛ была несколько выше (на 8,3%), чем в среде ImmunoCult™-XF ($p=0,002$).

Согласно опубликованным данным Sudarsanam H. и соавт. (2022), активация Т-клеток необходима, так как приводит не только к выработке IL-2, но и к экспрессии рецепторов IL-2 на их поверхности, нужных для передачи аутокринных сигналов [9]. Интерлейкин-2 обладает плеiotропными функциями [10]. Интерлейкин-15 связан с мембраной и стимулирует передачу сигналов в иммунологическом синапсе при межклеточном взаимодействии, с последующей стимуляцией пролиферации и цитотоксических функций основных эффекторов противоопухолевого ответа – CD8+ Т-лимфоцитов и NK-клеток [4, 11]. В нашем исследовании для стимуляции Т-лимфоцитов применили цитокины IL-2 и IL-15 в различных концентрациях и комбинациях. Таким образом, согласно данным научной литературы и результатам собственных исследований были выбраны наиболее целесообразные концентрации IL-2, IL-15 [12, 13].

Отмечено, что Т-клетки, культивируемые со смесью IL-2/IL-15, обладают более высокой скоростью пролиферации и жизнеспособностью по сравнению с лимфоцитами, культивируемыми в среде, содержащей только IL-2. Также в ходе эксперимента подтверждены представленные ранее в литературе данные о влиянии

на жизнеспособность клеток IL-15 и комбинации IL-2/IL-15. Внесение в культуру IL-15 повышало содержание жизнеспособных Т-лимфоцитов.

Активация Т-лимфоцитов и их взаимодействие с опухолевыми клетками приводит к высвобождению нескольких цитокинов: INF- γ , TNF- α , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10. Следовательно, изучение цитокинового статуса во время экспансии Т-лимфоцитов значимо для оценки их функциональных свойств [5].

Известно, что Т-хелперы I и II типов (Th1 и Th2) различаются по спектру секретируемых ими цитокинов [10]. Th1-лимфоциты производят IL-2, INF- γ , TNF- α , Th2-лимфоциты – в основном IL-4, IL-6, IL-10. Показателем развития и поддержания Th1-ответа является продукция INF- γ , активности Th2-клеток – IL-4. Интерлейкины IL-10, IL-6, IL-2 играют второстепенную роль в дифференцировке клеток [14]. Полученные нами данные о высоких концентрациях INF- γ и низких IL-4 в супернатантах обеих сред ImmunoCult™-XF и RPMI-1640 с 4% ТЛ свидетельствуют, что в клеточных культурах преобладают Th1, отвечающие за формирование клеточного иммунного ответа. Параллельно с этим отмечено практически полное отсутствие IL-6, который является одним из основных участников цитокинового шторма. Разница в уровне противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10 оказалась незначительной. Следовательно, примененные условия культивирования способствуют накоплению Т-хелперов с преимущественно противоопухолевой активностью.

Интерлейкин-8 оказывает разнонаправленное влияние на активацию и функциональную деятельность Т-клеточных субпопуляций. С одной стороны, IL-8 препятствует возникновению избыточных Т-клеточных ре-

акций, с другой – стимулирует развитие адаптивных Т-клеточных процессов, формирующих иммунную память [15]. Показано, что концентрации IL-8 статистически значимо различались. Так, значения IL-8 были в 2 раза выше в среде ImmunoCult™-XF с добавлением IL-2, чем в RPMI-1640 с 4% ТЛ с IL-2, а при внесении только IL-15 или смеси IL-2/IL-15 – IL-8 практически не секретируется в обеих средах.

Из литературных источников известно, что примерно 10% Т-лимфоцитов экспрессируют молекулу HLA-DR, которая играет роль рецептора, участвующего в трансдукции и поддержании иммунной памяти активированными Т-лимфоцитами, а также вовлечена в презентацию антигенов [16]. Выявлено, что относительное содержание Т-лимфоцитов с экспрессией CD25 и HLA-DR после активации резко возрастало. При сравнительном анализе маркеров активации CD25 (α-цепь рецептора IL-2, IL-2Rα) и HLA-DR показано, что при добавлении в обе среды для культивирования IL-2, IL-15 и их смеси значимые различия отсутствуют.

Антиген CD45 и его изоформы играют важнейшую роль в межклеточном взаимодействии [17]. Для получения CAR-Т-клеток с заданными свойствами особое внимание уделяется экспансии определенного вида Т-лимфоцитов. В представленной работе показано, что количество Т-клеток (99,8%) с экспрессией маркера памяти CD45RO после активации достигало максимума к 7-м сут., тогда как до активации этот показатель составлял 67,3%. Содержание Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD45RA, снизилось с 24% до 0,1–2,2%. Таким образом, примененные условия экспансии не влияли на соотношение основных субпопуляций – Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток, и приводили к повышению доли клеток памяти, снижению наивных клеток в общей популяции Т-лимфоцитов.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что добавление цитокинов и их комбинации оказывает значительное положительное влияние на качество культур клеток. Уровень продукции IFN-γ допустимо использовать в качестве контроля активности CD8+

Т-клеток, реализующих антиген-специфичную цитотоксичность.

Заключение

В результате проведенных исследований были подобраны оптимальные условия экспансии Т-клеток человека с использованием различных питательных сред и интерлейкинов (IL-2, IL-15). Среда RPMI-1640 с 4% ТЛ позволяет проводить экспансию клеток человека, сопоставимую с таковой на среде ImmunoCult™-XF. Обе культуральные среды дают возможность получить достаточное количество клеток для иммунотерапии с жизнеспособностью более 85%. Показано влияние цитокинов IL-2, IL-15 и их комбинации на эффективность экспансии и субпопуляционный состав Т-лимфоцитов. Так, при добавлении к культуре клеток IL-15 их жизнеспособность была выше на 8%. Для получения большего количества активированных и жизнеспособных Т-лимфоцитов целесообразно выбирать среды с добавлением смеси IL-2/IL-15 в концентрации 10 нг/мл / 50 нг/мл либо с добавлением IL-2 – 10 нг/мл. Экспрессия активационных маркеров CD25 и HLA-DR начинает усиливаться в 2–10 раз с 3-их сут. культивирования. При использовании цитокинов (IL-2, IL-15) наблюдалось снижение доли наивных Т-лимфоцитов (CD45RA) и увеличение клеток памяти (CD45RO). Высокие концентрации INF-γ (10427,19 пг/мл) и низкие IL-4 (3,93 пг/мл) предположительно свидетельствуют о преобладании субпопуляции Th1.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности использования питательной среды RPMI-1640 с 4% ТЛ и IL-2, IL-15 при экспансии CAR-Т клеток в целях проведения адоптивной иммунотерапии.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Омеляновский В.В., Безденежных Т.П., Тепцова Т.С. и др. Регистрация первых CAR-Т технологий в мире: уроки для России // Медицинские технологии. 2020. № 2. С. 18–25. [Omel'yanovsky V.V., Bezdenezhnykh T.P., Teptsova T.S. et al. Registration of the first CAR-T technologies in the world: lessons for Russia. *Medical Technologies*. 2020; 2: 18–25. (In Russ.)] DOI: 10.17116/medtech20204002118.
2. Pavlova A.A., Michael Maschan, Ponomaryov Vladimir. Adoptive immunotherapy with genetically engineered T lymphocytes modified to express chimeric antigen receptors. *Oncohematology*. 2017; 12 (1): 17–32. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-17-32.
3. Абаева В.А., Кантемирова Л.А., Абдулаев Р.М., Кокаев Р.И. Процесс создания CAR-Т лимфоцитов и их применение в лечении онкологических заболеваний // Трибуна ученого. 2022. № 3. С. 1–9. [Abaeva V.A., Kantemirova L.A., Abdulayev R.M., Kokayev R.I. The process of creating CAR-T lymphocytes and their use in the treatment of cancer. *Tribune of the Scientist*. 2022; 3: 1–9. (In Russ.)]
4. Тимофеева С.В., Ситковская А.О., Филиппова С.Ю. и др. Влияние цитокинов (IL-2, IL-7, IL-15) на пролиферацию лимфоцитов в условиях IN VITRO у больных раком молочной железы // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 6. С. 18–25. [Timofeeva S.V., Sitkovskaya A.O., Filippova S.Yu. et al. The influence of cytokines (IL-2, IL-7, IL-15) on lymphocyte proliferation in IN VITRO conditions in patients with breast cancer. *Modern Problems of Science and Education*. 2020; 6: 18–25. (In Russ.)] DOI: 10.17513/spno.30217
5. Yang Zharo, Jiangqing Chen, Massimo Andreatta et al. IL-10-expressing CAR T cells resist dysfunction and mediate durable

clearance of solid tumors and metastases. 2024 Jan 2. DOI: 10.1038/s41587-023-02060-8. PMID: 38168996.

- 6. Литвинова Л.С., Гуцол А.А., Сохоневич Н.А. и др. Основные поверхностные маркеры функциональной активности Т-лимфоцитов // Медицинская иммунология. 2014. Т. 16. № 1. С. 7–26. [Litvinova L.S., Gutsol A.A., Sokhnevich N.A. et al. The main surface markers of the functional activity of T-lymphocytes. *Medical Immunology*. 2014; 16 (1): 7–26. (In Russ.)]
- 7. Sandoval-Montes C., Santos-Argumedo L. CD38 is expressed selectively during the activation of a subset of mature t-cells with reduced proliferation but improved potential to produce cytokines. *Leukocyte Biol*. 2005; (77): 21–513.
- 8. Clausen J., Vergeiner B., Enk M. et al. Functional significance of the activation-associated receptor CD25 and CD69 on human NK-cells and NK-like t-cells. *Immunobiology*. 2003; 207 (2): 85–93.
- 9. Sudarsanam H., Buhmann R., Henschler R. Influence of Culture Conditions on Ex Vivo Expansion of T Lymphocytes and Their Function for Therapy: Current Insights and Open Questions. *Bioeng. Biotechnol*. 2022 June; 10. DOI: 10.3389/fbioe.2022.886637.
- 10. Кузнецова М.С. Фенотипические и функциональные IN VITRO-генерированных цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичных к эпитопам антигена HER2/NEU: автореф. дис. <...> канд. биол. наук. Новосибирск; 2019. [Kuznetsova M.S. Phenotypic and functional IN VITRO-generated cytotoxic T-lymphocytes specific for epitopes of the HER2/NEU antigen. [dissertation] Novosibirsk; 2019. (In Russ.)]
- 11. Litvinova L.S., Sokhnevich N.A., Gutsol A.A. et al. Influence of immunoregulatory cytokines (iL-2, iL-7 and iL-15) in vitro upon

activation, proliferation and apoptosis of immune memory T-cells. *Immunology*. 2013; 55(8): 566–71.

12. Украинская В.М. Изучение влияния опухолевого микроокружения на противоопухолевую активность CAR T-клеток: автореф. дис. <...> канд. биол. наук. Москва; 2021. [Ukrainskaya V.M. Studying the influence of the tumor microenvironment on the antitumor activity of CAR T cells. [dissertation] Moscow; 2021. (In Russ.)]

13. Sun Ruixin, Liu Yifan, Wu Chuanlong, et al. Expressing IL-15/IL-18 and CXCR2 improve infiltration and survival of EGFRvIII-targeting CAR-T cells in breast cancer. 2023 Apr 5. 212. DOI: 10.1016/j.bcp.115536. PMID:37028461.

14. Демидов Л.В., Михайлова И.Н., Синельников И.Е. и др. Проблемы клинического применения ИЛ-2/ЛАК-терапии // Российский биотерапевтический журнал. 2005. Т. 4. № 4. С. 29–37. [Demidov L.V., Mikhailova I.N., Sinelnikov I.E. et al. Problems of clinical application of IL-2/LAK therapy. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2005; 4 (4): 29–37. (In Russ.)]

15. Меняйло М.Е., Малащенко В.В., Шмаров В.А. и др. Роль интерлейкина-8 в непосредственной регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов // Медицинская иммунология. 2017. Т. XIX. № 5. С. 529–536. [Menyailo M.E., Malashchenko V.V., Shmarov V.A. and others. The role of interleukin-8 in the direct regulation of the functional activity of T-lymphocytes. *Medical Immunology*. 2017; XIX (5): 529–536. (In Russ.)]

16. Machura E., Mazur B., Pieniazek W., Karczewska K. Expression of naive/memory (CD45RA/CD45RO) markers by peripheral blood CD4+ and CD8+ T cells in children with asthma. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2008 Feb; 56 (1): 55–62. DOI: 10.1007/s00005-008-0005-6.

17. Волков Д.В., Степанова В.М., Рубцов Ю.П. и др. Тирозинфосфатаза CD45-регулятор иммунитета и потенциальный эффектор CAR-T-терапии // ACTA NATURAE. 2023. Т. XV. № 3 (58). С. 17–26. [Volkov D.V., Stepanova V.M., Rubtsov Yu.P. et al. Protein Tyrosine Phosphatase CD45 As an Immunity Regulator and a Potential Effector of CAR-T therapy. *Acta Naturae*. 2023 Oct; 15 (3): 17–26. (In Russ.)] DOI: 10.32607/actanaturae.25438.

УДК 616.147.3-007.64:618.3:616.151.5

DOI 10.24412/2220-7880-2025-2-61-63

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ БЕРЕМЕННЫХ

¹Юнатов Е. Ю., ²Шарипова А. М.

¹Казанская государственная медицинская академия-филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36), e-mail: evguenii@yahoo.com

²Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, Казань, Россия (420012, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 76, к. 1)

Цель: выявить зависимость эндотелиальной дисфункции от количества и степени окраски десквамированных эндотелиальных клеток у беременных с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей. Проведено исследование десквамированных эндотелиальных клеток у беременных женщин с хроническим заболеванием вен нижних конечностей и у беременных женщин без данного заболевания, которые находились на лечении в отделении патологии беременных перинатального центра ГАУЗ Республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан. Пациентки были поделены на следующие группы: в основную группу были включены 27 беременных с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей на различных стадиях, а группу сравнения составили 32 беременных, не имевшие признаков хронических заболеваний вен. Изучали степень окрашенности десквамированных эндотелиальных клеток. Было выявлено, что у беременных женщин с хроническим заболеванием вен нижних конечностей десквамированные эндотелиоциты имеют гиперхромный тип окрашивания $38,8\% < K_o \leq 100\%$, тогда как у беременных, не имеющих этой патологии, эндотелиоциты имели нормо- или гипохромную окраску $0 \leq K_o < 38,8\%$. Способ определения степени окраски десквамированных эндотелиальных клеток может применяться для выявления дисфункции эндотелия у беременных с хроническими заболеваниями вен.

Ключевые слова: варикозная болезнь, беременные, эндотелий, осложнения беременности, тромбоз, варикоз, хроническое заболевание вен нижних конечностей.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN ASSESSING THE SEVERITY OF CHRONIC VENOUS DISEASE OF THE LOWER EXTREMITIES OF PREGNANT WOMEN

¹Yupatov E. Yu., ²Sharipova A. M.

¹Kazan State Medical Academy Affiliate, Kazan, Russia (420012, Kazan, Butlerov St., 36), e-mail: evguenii@yahoo.com

²Institute of Fundamental Medicine and Biology of KFU, Kazan, Russia (420012, Kazan, K. Marx St., 76, build. 1)

Objective: To identify the relationship between endothelial dysfunction and the number and staining degree of desquamated endothelial cells in pregnant women with chronic venous diseases of the lower extremities. A study of desquamated endothelial cells was conducted in pregnant women with chronic venous disease of the lower extremities and in pregnant women without this disease, who were undergoing treatment in the department of pregnancy pathology of the perinatal center of the State Autonomous Healthcare Institution Republican Clinical Hospital of the Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan. Patients were divided into the following groups: the main group included 27 pregnant women with chronic venous diseases of the lower extremities at various stages,

and the comparison group included 32 pregnant women without any signs of chronic venous diseases. The staining degree of desquamated endothelial cells was studied. It was revealed that in pregnant women with chronic venous disease of the lower extremities, desquamated endothelial cells have a hyperchromic staining type 38.8%. A method for determining the degree of staining of desquamated endothelial cells can be used to detect endothelial dysfunction in pregnant women with chronic venous diseases.

Keywords: varicose veins, pregnant women, endothelium, pregnancy complications, thrombosis, varicose veins, chronic disease of the veins of the lower extremities.

Введение

Распространенность хронических заболеваний вен (ХЗВ) нижних конечностей достигает 15–20% среди взрослого населения, причем женщины страдают от этой патологии в два раза чаще, чем мужчины [1–4]. Зачастую первые признаки венозной недостаточности у женщин (в 70–90% случаев) связаны с периодом беременности. Женщины в целом более подвержены развитию ХЗВ нижних конечностей (до 73%) по сравнению с мужчинами (до 56%), а беременность является фактором, провоцирующим манифестацию ХЗВ более чем у половины будущих матерей [5].

В качестве ключевых факторов, инициирующих развитие ХЗВ, рассматриваются гемодинамические изменения, сопровождающиеся повреждением и дисфункцией эндотелия сосудов [4, 6]. Сочетание увеличенного объема крови, повышенного венозного давления и замедленного кровотока, характерных для беременности, значительно повышает риск развития варикозного расширения вен. Этот эффект потенциально усиливается из-за снижения физической активности, что часто встречается у беременных женщин, особенно на поздних сроках [7–9].

Патогенез ХЗВ – сложный и многогранный процесс [4, 8]. Современное понимание того, как варикозное расширение вен вредит стенкам и клапанам вен, основано на нескольких факторах. Аномальный кровоток в венах ног изменяет напряжение сдвига – силу, действующую по касательной на венозную стенку. Это может привести к застою крови, создавая участки с очень низким напряжением сдвига или без него. Такие изменения влияют на эндотелиальные клетки, вызывая каскад реакций, что приводит к повреждению клеток эндотелия, повышению их способности к адгезии как форменных элементов крови (лейкоциты, тромбоциты), так и белковых молекул [8, 9, 10].

В процессе прогрессирования варикозного расширения вен решающую роль играют активация лейкоцитов и их взаимодействие с эндотелиальными клетками. Воздействие дисфункционального венозного эндотелия на весь организм опосредовано специфическим типом воспалительной реакции, включающей взаимодействие полиморфноядерных лейкоцитов с эндотелием посредством молекул клеточной адгезии [4, 9]. У небеременных женщин это воздействие обычно проявляется в венах нижних конечностей. У беременных женщин, напротив, основной мишенью этого процесса являются фетоплацентарная система и растущий плод. Тяжесть эндотелиальной дисфункции может влиять на течение венозной болезни и исход беременности. Общеизвестно, что эндотелиальная дисфункция лежит в основе различных заболеваний. Кроме того, нарушение функции эндотелия связано с повышенным риском серьезных осложнений во время беременности. Несмотря на важность этого вопроса, определение наиболее точного метода диагностики эндотелиальной дисфункции остается сложной задачей [3, 4, 6, 10].

Цель исследования: изучить возможности метода окраски десквамированных эндотелиальных клеток в диагностике эндотелиальной дисфункции у беременных с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 59 беременных женщин, разделенных на две группы. Основную группу составили 27 пациенток с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ) нижних конечностей различной степени выраженности. В группу сравнения вошли 32 беременные, не имевшие клинических признаков венозной патологии. Целью работы было изучение интенсивности окрашивания отслоившихся эндотелиальных клеток.

Материал для анализа брали из кубитальной вены в начале второго триместра беременности. Образцы крови разводили в 200 раз 0,9%-ным раствором хлорида натрия. Для окрашивания эндотелиоцитов использовался 0,2%-ный раствор метиленового синего.

Микроскопия проводилась с использованием микропеременного микроэлектрофореза с применением прибора «Цито-эксперт» (сертификат соответствия № РОСС RU.МЕ67.Н00362 (№ 0580729); регистрационное удостоверение № ФС 022а2005/1744–05, код ОКП 944350).

Определение степени окрашивания эндотелиальных клеток основывалось на измерении физических параметров, в частности напряжения, генерируемого солнечной батареей. Замеры проводились в двух точках: над областью внеклеточного пространства и внутри цитоплазмы клетки. Коэффициент степени окрашивания (Ko) рассчитывался по формуле:

$$Ro = (1 - U/T) \times 100\%, \text{ где:}$$

Ro – коэффициент степени окрашивания эндотелиальных клеток, %;

U – напряжение, генерируемое солнечной батареей над областью в пределах цитоплазмы клетки (в вольтах);

T – напряжение, генерируемое солнечной батареей над областью вне клеточного поля (в вольтах).

Интерпретация результатов: значения $0 \leq Ko < 20,86\%$ соответствовали гипохромной окраске эндотелиоцитов, значения $20,86\% \leq Ko \leq 38,8\%$ – нормохромной окраске, а значения $> 38,8\%$ – гиперхромной окраске.

Дисфункцию эндотелиальных клеток оценивали по степени окрашивания эндотелиоцитов. Для этого изображение клеток выводили на экран и увеличивали до размера, необходимого для оценки хроматичности. Процедура включала в себя измерение напряжения, вырабатываемого солнечной батареей, например TRONY sc 1022i (преобразующей солнечную энергию в постоянный ток), и мультиметра S – Line DT-7000 D. Измерения проводились как внутри цитоплазмы клетки, так и в окружающей среде, вне клетки. Для этого фотодиод солнечной батареи располагался непосредственно над изображением десквамированной эндотелиальной клетки (ДЭК), отображаемым на экране, и над чистой областью без клеток рядом с ней.

Данные исследования были проанализированы с помощью программ Statistica и MS Office Excel 2019. Статистическая значимость наблюдаемых различий определялась с помощью непараметрических тестов (Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни) с порогом значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Группы не различались по среднему возрасту беременных: 31,6 (6,4) и 27,8 (4,3) года в основной и контрольной группах соответственно ($p=0,06$). В основной группе 5 (18,6%) женщин были первородящими, а 22 (81,4%) – повторнородящими. В контрольной группе эти показатели составили 21 (65,6%) и 11 (34,3%) соответственно.

Показатели окраски десквамированных эндотелиальных клеток в группах

Показатель	Основная группа (n=27)	Группа сравнения (n=32)
Гипохромно окрашенные ДЭК	13,8 (8,0), $p=0,05$	43,0 (12,5), $p=0,01$
Нормохромно окрашенные ДЭК	60,0 (10,1), $p=0,01$	32,4 (9,4), $p=0,05$
Гиперхромно окрашенные ДЭК	86,2 (9,5), $p=0,01$	26,0 (3,5), $p=0,01$
Коэффициент окраски	1,5	4

В динамике интенсивности окрашивания ДЭК в исследуемых группах наблюдались различные закономерности. Для подтверждения этих различий мы использовали коэффициент степени окрашивания (K_o), рассчитанный по формуле $K_o=N/D$ (где N – количество нормально окрашенных ДЭК, а D – количество гиперхромно окрашенных ДЭК). Результаты показывают, что в основной группе значение K_o снизилось с 1,5 до 0,2. Напротив, в контрольной группе значение K_o увеличилось с 4 до 7,5. Основываясь на этих данных, мы считаем, что гиперхромное окрашивание эндотелиальных клеток свидетельствует о стойком хроническом повреждении эндотелия.

С целью выявления взаимосвязи между количеством и окраской ДЭК был проведен корреляционный анализ количества клеток в группе беременных женщин с хроническим заболеванием вен нижних конечностей и в группе женщин без данной патологии, который показал следующее.

Обнаружена прямая взаимосвязь между длительностью ретроградного кровотока и количеством гиперхромно окрашенных ДЭК ($p=0,01$).

Было выявлено, что у беременных женщин с хроническим заболеванием вен нижних конечностей эндотелиоциты имеют гиперхромный тип окрашивания $38,8\% < K_o \leq 100\%$, тогда как у беременных, не имеющих этой патологии, эндотелиоциты имели нормо- или гипохромную окраску $0 \leq K_o < 38,8\%$ (табл.).

Таблица

Заключение

Метод оценки степени окраски ДЭК может быть рекомендован для выявления эндотелиальной дисфункции у беременных с ХЗВ. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования в данном направлении, которые помогут прогнозировать неблагоприятные перинатальные исходы и оценивать эффективность проводимого консервативного лечения у беременных с ХЗВ.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Юпатов Е.Ю., Мальцева Л.И., Зефирова Т.П., Сабиров И.Х. Влияние реологических свойств крови на перинатальные исходы у беременных женщин с хроническими заболеваниями вен // Вятский медицинский вестник. 2021. № 1. С. 69–72. [Yupatov E. Yu., Mal'tseva L. I., Zefirova T. P., Sabirov I. Kh. Influence of blood rheological properties on perinatal outcomes in pregnant women with chronic venous diseases. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2021; (1): 69–72. (In Russ.)]
- Варикозное расширение вен нижних конечностей: клинические рекомендации: утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации. 2020. [Varikoznoe rasshirenie ven nizhnikh konechnostei: Clinical Recommendations, 2021. (In Russ.)]
- Камаев А.А., Булатов В.Л., Вахратьян П.Е. Варикозное расширение вен // Флебология. 2022. Т. 16. № 1. С. 41–108. [Kamaev A. A., Bulatov V. L., Vahratyanyan P. E. Varicose veins. *Flebology*. 2022; (1): 41–108. (In Russ.)]
- Абдуманнопова З.М. Особенности варикозной болезни у беременных женщин // Молодежь, наука, медицина. 2021. С. 4–8. [Abdumannopova Z. M. Features of varicose veins in pregnant women. *Molodezh', nauka, meditsina*. 2021: 4–8. (In Russ.)]
- Шемеровский К.А., Таштемирова З.М., Табаров М.С. и др. Сравнительная характеристика факторов риска варикозной болезни // Вестник Авиценны. 2020. [Shemerovskiy K. A., Toshtemirova Z. M., Tabarov M. S. et al. Comparative characteristics of risk factors for varicose veins. *Avicenna's Vestnik*. 2020. (In Russ.)]
- Бабаджанова Г.С., Хабибуллаева М.Ф. Варикозное расширение вен малого таза у беременных: диагностика и лечение: научное издание // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2018. С. 25–26. [Babadjanova G. S., Khabibullaeva M. F. Varicose veins of the pelvis in pregnant women: diagnosis and treatment: scientific publication. *Novosti dermatovenerologii i reproduktivnogo zdorov'ya*. 2018:25–26. (In Russ.)]
- Ермакова А.А., Ермакова П.А., Максуюкова Е.Н., Шевлюкова Т.П. Беременность как предиктор приобретенных болезней вен // Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов. 2020. С. 32–33. [Ermakova A. A., Ermakova P. A., Maksukova E. N., Shevlyukova T. P. Pregnancy as a predictor of acquired venous diseases. *Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya naibolee rasprostranennykh zabolevaniy vnutrennikh organov*. 2020:32–33. (In Russ.)]
- Хасанова В.В., Загребина М.А., Иванова П.В., Багаутдинова П.К. Беременность как фактор риска прогрессирования варикозной болезни вен нижних конечностей // Заметки ученого. 2021. № 13 с. 145–148. [Khasanova V. V., Zagrebina M. A., Ivanova P. V., Bagautdinova P. K. Pregnancy as a risk factor for the progression of varicose veins of the lower extremities. *Zametki uchenogo*. 2021: 145–148. (In Russ.)]
- Иванова П.В. Факторы риска развития дисфункциональных нарушений вен нижних конечностей у женщин в гестационном периоде // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2021. Т. 1. № 4. С. 14–19. [Ivanova P. V. Risk factors for the development of dysfunctional disorders of the veins of the lower extremities in women in the gestational period. *Vestnik Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti*. 2021; (1): 14–19. (In Russ.)]
- Комилова М.С., Комилов С.О. Изменение маркеров эндотелиальной дисфункции у беременных при варикозной болезни вен нижних конечностей // Новый день в медицине. 2020. № 4. С. 530–532. [Komilova M. S., Komilov S. O. Changing markers of endothelial dysfunction in pregnant women with varicose veins of the lower extremities. *Novyi den' v meditsine*. 2020; (4): 530–532. (In Russ.)]

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, СОЦИОЛОГИЯ И ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 61(091):614.8

DOI 10.24412/2220-7880-2025-2-64-67

80-летию Победы в Великой Отечественной войне посвящается

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ФОРМИРОВАНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ В ХОДЕ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

Живов И. В., Касаткин Е. Н., Жукова Э. К., Букатина У. С., Ведзизева М. Д., Кириченко Н. Е.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, Киров, ул. Карла Маркса, 112), e-mail: madina7199@mail.ru

Опыт советского здравоохранения в годы Великой Отечественной войны свидетельствует о возможности совместной эффективной работы гражданского и армейского медицинских ведомств в составе специальных формирований здравоохранения военного времени (СФЗ). В статье рассмотрены исторические вехи формирования организационных основ лечебно-эвакуационного обеспечения войск и населения. На примере Кировской области, по архивным данным, показаны последовательность развертывания, структура и дислокация уникальных медицинских подразделений, функционирующих в юрисдикции наркомата здравоохранения с целью оказания высококвалифицированной помощи наиболее тяжелым раненым и больным военным, их реабилитации, а также проведения комплекса противозидемических мероприятий в войсках вне боевых действий. Приведены статистические данные структуры заболеваемости, эффективности лечения, уровню специализации эвакогоспиталей.

Ключевые слова: специальные формирования здравоохранения, война, медицинская помощь, доктрина, эвакуация, Киров.

SPECIAL HEALTHCARE FORMATIONS IN KIROV REGION DURING THE GREAT PATRIOTIC WAR

Zhivov I. V., Kasatkin Ye. N., Zhukova E. K., Bukatina U. S., Vedzizheva M. D., Kirichenko N. E.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: madina7199@mail.ru

The experience of Soviet healthcare during the Great Patriotic War testifies to the possibility of effective joint work of civilian and army medical departments as special wartime healthcare formations. The article discusses organization of medical and evacuation support for troops and peaceful population using the example of Kirov Region. Based on the historical data, the sequence of deployment, structure and deployment of special medical service units is shown. The latter were organized to provide highly qualified medical assistance to the seriously wounded and sick soldiers, as well as their recovery, and to carry out epidemic prevention measures in the troops. Statistics on disease morbidity and treatment effectiveness are presented.

Keywords: special healthcare units, war, medical care, doctrine, evacuation, Kirov.

Введение

Специальные формирования здравоохранения (СФЗ) создаются в тылу страны в период мобилизации и в военное время в интересах Вооруженных Сил для специализированного лечения наиболее тяжелых раненых и больных, их реабилитации и проведения противозидемических мероприятий в войсках, не принимающих участие в боевых действиях, в состав армии не передаются и являются, как правило, структурными подразделениями Министерства здравоохранения. К ним относятся органы управления, тыловые госпитали здравоохранения и обсервационные пункты. Социально-географические особенности Кировской области обеспечили возможности развертывания на ее территории обширной сети медицинских учреждений, организационно переведенных в рамках общей мобилизации на работу в условиях военного времени. В целом они показали свою эффективность в лечебно-эвакуационном обеспечении населения и войск, проводимом в парадигме доктрины медицины катастроф. В настоящее время очевидная перестройка деятельности здравоохранения РФ в ходе Специальной военной

операции ставит перед необходимостью обратиться к историческому опыту работы СФЗ в годы Великой Отечественной войны.

Организованная эвакуация раненых и больных в тыл страны начала проводиться еще в войнах прошлых веков как освобождение войск от раненых и больных, затрудняющих их боевые действия. Так, суть медицинского обеспечения еще в Первую мировую войну сводилась к оказанию первой медицинской помощи и сбору раненых в периоды затишья, к пассивной хирургической помощи в прифронтовом районе и эвакуации «во что бы то ни стало». Указанные причины определили довольно низкие показатели деятельности военно-санитарной службы русской армии в Первой мировой войне 1914–1918 гг. 10% раненых и больных умирали, до 20% – становились инвалидами, в строй вернулось только 42% [1]. Первыми документами, которые напрямую регламентировали объединение лечения и эвакуации в единый процесс, стали «Временная инструкция учреждениям и заведениям, ведающим эвакуацией» 1918 г. и «Руководство по санитарной эвакуации в РККА» 1929 г.

Основой эффективности деятельности специальных формирований здравоохранения является обеспечение взаимодействия армейской медицины и гражданского здравоохранения. Такой опыт был приобретен в ходе советско-финляндской войны 1939–1940 годов [2]. По результатам его анализа Наркомздравом СССР в 1940 году было утверждено «Положение о формировании эвакуационных госпиталей, развертываемых органами здравоохранения Союза ССР в военное время». В соответствии с ним эвакуогоспитали (ЭГ) в административном и медицинском отношениях подчинялись органам гражданского здравоохранения по месту их развертывания, а в оперативном – Народному Комиссариату обороны, местные органы которого осуществляли контроль за организацией медицинского обеспечения. При этом несомненной значимости такой постановки дела сопутствовал существенный недостаток – отсутствие четкого разграничения правовых функций органов управления военного и гражданского здравоохранения, что неизбежно приводило к ведомственным противоречиям.

Реформирование системы лечебно-эвакуационного обеспечения на основе анализа результатов деятельности военной и гражданской медицины во время гражданской войны, финской зимней кампании, очаговых конфликтов на Халхин-Голе и озере Хасан показали своевременность принятых мер, что, по итогам Великой Отечественной войны, обеспечило возврат в строй 71,7% раненых и больных [3].

С первых дней войны на всей территории страны начинается создание эвакуационных госпиталей, объединяемых под руководством управлений местных эвакуационных пунктов в госпитальные базы. Наркомат обороны формировал органы управления эвакуацией, Наркомздрав – ЭГ на базе действующих медучреждений и выделял «оперативные койки» для военнослужащих. Первыми начали функционировать управления местных эвакуационных пунктов, которые непосредственно занимались формированием эвакуогоспиталей [4]. В Кирове такая организующая роль была отведена местному эвакуприемнику № 22 (МЭП № 22).

Сегодня стали доступны результаты краеведческих и архивных исследований вклада Кировской области в военно-медицинское обеспечение армии. Особенности организации и деятельности специальных формирований здравоохранения Кировского госпитального гарнизона мы рассматриваем на основе архивных материалов, опубликованных М. Н. Свинцовой [5–8], А. И. Рашковским [9] и С. А. Кусковым [10].

По данным Государственного архива Кировской области, МЭП № 22 под руководством военврача 1-го ранга Н. А. Филиппова приступил к работе в Кирове в октябре 1941 года, куда он был переведен из Полтавской области. Выбор г. Кирова для размещения крупного эвакуопункта объясняется достаточной удаленностью от фронта, развитой сетью железных дорог, возможностью судоходства, наличием удовлетворительно развитой для своего времени системы гражданского здравоохранения. Эвакуопункт располагался в здании вокзала станции Киров-1, сюда прибывали военно-санитарные поезда, их разгружали, при необходимости оказывали медицинскую помощь, проводили сортировку раненых и распределяли по лечебным учреждениям города и области.

В первые годы войны часть санитарных поездов разгружали на пристанской железнодорожной ветке в речном порту. Прибывших раненых передавали в рас-

положенный там сортировочный госпиталь № 3773, где после медицинской сортировки, санитарной обработки и оказания помощи осуществляли распределение и эвакуацию речным и автомобильным транспортом в эвакуогоспитали Кирова и области. В последствии данное эвакуационное направление признали неудобным, трудозатратным и основной прием раненых перевели на товарный перрон городского вокзала. Каждый санитарный поезд доставлял по 450–480 раненых, разгрузку проводили силами сортировочного госпиталя; санитаров-носильщиков не хватало, в связи с чем к работам привлекали учащуюся молодежь и даже домохозяйки.

По количеству принятых раненых и больных, объему выполненных медицинских мероприятий Кировский местный эвакуприемник № 22 можно отнести к числу наиболее крупных эвакуационных организаций страны. В его ведении действовало в отдельные годы до 90 эвакуогоспиталей различной специализации и подчиненности. По мобилизационным планам, Кировский отдел здравоохранения подготовил к развертыванию на случай войны четыре ЭГ на 1700 коек, которые приступили к работе уже в июле 1941 г. В октябре их количество достигло 35. Одни были сформированы на месте, другие переведены из оккупированных территорий. Рост числа ЭГ продолжался до января 1943 г., когда общий объем коечной сети достиг 40 тысяч коек. С этого времени динамика коечного фонда постепенно снижается и к маю 1945 г. достигает 20 тысяч.

Основные трудности при формировании ЭГ были связаны с решением хозяйственных и кадровых проблем. Резко возросли потребности в свободных площадях, оборудовании, медицинских материалах и квалифицированных врачах, особенно хирургах. Состояние дел несколько улучшилось после выхода в свет Постановления Государственного Комитета Обороны № 701 от 22 сентября 1941 года об улучшении медицинского обслуживания раненых бойцов и командиров Красной армии и издания на его основе приказа № 0382/474 от 30.09.1941 о передаче эвакуогоспиталей в полное подчинение Наркомздрава СССР. В этих документах более четко определялись права и обязанности ведомств по управлению ЭГ. Все медицинское обеспечение раненых и больных в тылу возлагалось на Народный Комиссариат здравоохранения, а в армейских и фронтовых районах – на Главное военно-санитарное управление Красной Армии.

Эвакуогоспитали, как правило, размещали в нескольких зданиях на значительном расстоянии друг от друга. Так, госпитали в Опарино и Котельниче занимали по 8 и 10 зданий соответственно. Централизованное водоснабжение имели 19% ЭГ, а канализацию – 5%. Действующие ЭГ были переполнены: в среднем на одну койку приходилось не более 2,5 квадратных метров полезной площади, что практически в два раза меньше санитарной нормы.

В медицинском отчете Кировского МЭП № 22 за первое полугодие 1942 г. отмечалось, что 30% ЭГ, расположенных в районах области, в осенне-зимний период практически бездействовали из-за бездорожья. Госпитали в Шестаково, Санчурске, Шабалино находились на значительном удалении от Кирова и узловых железнодорожных станций (60–200 км) и могли быть доступны только по проселочным дорогам. Серьезным препятствием эвакуационным мероприятиям также было отсутствие моста через реку Вятку, в связи с чем сортировочный госпиталь в слободе Дымково не дей-

ствовал. Принимая во внимание сложившееся положение, руководство ЭП-22 ходатайствовало о передислокации или закрытии ряда госпиталей.

Во второй половине 1942 года в Кировскую область начинают поступать раненные с запущенным течением патологических процессов, неудовлетворительной первичной хирургической обработкой ран, большим числом осложнений. Изменившаяся структура санитарных потерь требовала организации специализированной медицинской помощи, и в первую очередь – хирургической.

В начале войны большинство госпиталей имело общехирургический профиль, специализированные койки составляли только 17% от общего числа. Практически значимая специализация госпиталей началась с 1942 г. Проведение этой важнейшей реорганизации выполняли в соответствии с совместным приказом Наркомздрава и военно-санитарного управления № 310 от 11.06.1942. К концу войны специализация достигла 57,7%.

До октября 1941 г. количество квалифицированных хирургов в ЭГ МЭП № 22 не превышало 20, и почти все они работали в Кирове, большинство госпиталей в районах области располагали лишь единичными хирургами с малым опытом, а в пяти госпиталях их даже не было. Положение несколько улучшилось в 1942 г., после эвакуации в Киров Военно-морской медицинской академии (ВММА) и ряда ЭГ из восточных прифронтовых районов Гомельской, Курской и Харьковской областей.

Благодаря практической работе сотрудников ВММА и их научному сопровождению организации деятельности МЭП № 22 структура специализированной медицинской помощи в Кировском госпитальном гарнизоне становится более четкой, не только открываются новые отделения, но и меняется профиль ЭГ:

- нейрохирургическая помощь оказывается в специализированном отделении ЭГ 1350 на 254 койки под руководством доцента ВММА М. Г. Рамма;
- неврологическая помощь в отделении ЭГ 1350;
- под челюстно-лицевые ранения перепрофилирован ЭГ 1093; развернут в ноябре 1941 г. на 195 коек, февраль 1942 г. – 400 коек, 1943 г. – 600 коек. Научный руководитель госпиталя профессор ВММА В. М. Уваров;
- лечение ранений грудной клетки проводили в специализированном госпитале ВЦСПС № 4017 на 1100 коек. Научный руководитель госпиталя профессор ВММА Ю. Ю. Джанелидзе. Ввиду увеличения количества раненых дополнительно открыто торакальное отделение ЭГ 1321 в г. Котельниче;
- для лечения раненных с ампутированными конечностями сформировали отделение в ЭГ 8444. Руководитель отделения – доцент ВММА И. П. Очкур;
- специализированные отделения для лечения туберкулеза открыли в ЭГ 3154 и ЭГ 3157. Научный руководитель профессор ВММА А. Я. Цигельник;
- кожно-венерологическое отделение на 90 коек действовало в госпитале № 355;
- глазное отделение принимало раненных в ЭГ 1356. Научный руководитель – профессор ВММА Е. Ж. Трон;
- отделение оториноларингологии развернуто в ЭГ 3156 под руководством профессора ВММА Д. М. Рутенберга;
- инфекционных госпиталей сформировано пять: ЭГ № 3156 в Кирове на ул. Дрелевского в школе

№ 11, ЭГ № 1149 в поселке Белая Холуница, ЭГ № 1773 на станции Быстряги, ЭГ № 2074 на станции Пинюг, ЭГ № 3974 в поселке Пищалье;

– в распоряжение ВММА был передан госпиталь военно-морского флота, на базе которого работали академические клиники.

По данным комиссии Наркомата обороны 1944 г., в Кировской области дислоцированы 51 госпиталь Наркомздрава, 1 госпиталь ВЦСПС, 1 гарнизонный госпиталь Наркомата обороны и клинический госпиталь ВМФ ВММА [3]. Уровень специализации коек по ЭП № 22 составлял 43,3%, при этом в Кирове указанный показатель достигает 73,5%, что обусловлено активной работой специалистов ВММА. На 1 марта 1944 г. в ЭГ области проходили лечение 30 тысяч раненных и больных.

Всего за годы войны в эвакуогоспиталях Кировской области прошли лечение около 285 тысяч человек. Из них в действующую армию вернулись 52,6%, уволено в запас 42,8%, выписано на реабилитацию и отдых 3,2%, смертность среди больных составила 1,4%. Обращает на себя внимание, что показатель возврата раненных и больных в строй по МЭП № 22 существенно ниже, чем в целом по стране (71,7%). Объяснить это можно отчасти спецификой госпитального контингента, поскольку в Киров преимущественно направляли тяжелораненных для длительного лечения, а также тем, что санитарные поезда уже после окончания войны продолжали доставлять раненных, вплоть до осени 1945 г.

Начиная с весны 1945 г. в ЭГ Кировской области направляются военнопленные и репатрианты из американской и французской оккупационных зон. Поток раненных и больных поступал из Молотовской и Свердловской областей, где к этому времени уже приступили к расформированию госпиталей для спецконтингента.

Основная масса эвакуогоспиталей работала до конца 1947 г., часть из них после смены лечебного профиля продолжала действовать в интересах инвалидов и ветеранов войн. Так, ЭГ № 1093 не прекращал свою работу, в настоящее время – Кировский областной госпиталь для ветеранов войн, представленный стационаром на 246 коек, принимает пациентов и сегодня.

Следующим элементом системы специальных организаций здравоохранения военного времени являлись обсервационные пункты. Их роль и значение в масштабах страны подтверждается тем, что действующие войска на протяжении всей войны не были признаны источником заражения и распространения инфекционных заболеваний для гражданского населения. Что касается населения Кировской области, то большую озабоченность здесь вызывали вспышки паразитарных тифов, дифтерии, кори, трахомы и туберкулеза.

В оперативном руководстве Кировского МЭП № 22 состоял один обсервационный пункт – № 13 (ОП № 13) в селе Волково Слободского района. Открыт он был в 1942 году, располагался на железнодорожной ветке Киров–Слободской, что обеспечивало возможность перемещения военнотружущих на обсервацию без дополнительных контактов с местным населением. ОП № 13 руководил военврач 3-го ранга А. И. Жилин, по штату числилось 59 человек. В состав пункта входили приемно-диагностическое отделение с изолятором на 50 коек, бактериологическая лаборатория, дезинфекционное отделение и хозяйственные подразделения. Всего оборудовали для обсервации 1428 мест. Парадоксально, но по прямому своему назначению обсервационный пункт использовался только один раз

за всю войну в 1944 г. в отношении группы рабочих из Орловской области, имевших контакт по брюшному тифу и следовавших по железной дороге в Свердловск на оборонные предприятия. По этой причине фактически простаивающее медицинское подразделение перепрофилировали под санаторное отделение для лечения дистрофии на 300 мест [3]. В послевоенные годы направленность деятельности сохранили и в Волково открыли детский санаторий.

Заключение

Опыт отечественной медицины в Великой Отечественной войне показал на практике возможность объединения в масштабах страны гражданского и военного здравоохранения на основе единого понимания цели и задач всеми членами медицинского сообщества. Только такое единство могло обеспечить взаимодействие различных ведомств в формировании и развитии системы этапного лечения раненых и больных с эвакуацией по назначению. Конечным этапом медицинской эвакуации служили эвакуогоспитали Наркомздрава, где,

соблюдая принцип преемственности, завершали лечение и проходили реабилитацию наиболее тяжелые раненые. Кировский эвакуоприемник объединял в разные годы от 90 до 40 ЭГ и входил в число наиболее крупных в стране. Самоотверженная работа медицинских работников области позволила вернуть в строй около 150 тысяч военнослужащих, а 131 тысяче сохранить жизнь. Мобилизационная сущность специальных формирований здравоохранения, обогащенная опытом Великой Отечественной войны, в современных геополитических условиях, несомненно, может претерпеть некие изменения, но в своей основе будет опираться на проверенные временем идеологические принципы доктрины лечебно-эвакуационного обеспечения войск и населения в чрезвычайных ситуациях.

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

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Смирнов Е.И. Война и военная медицина. Мысли и воспоминания. 1939–1945. М., 1976. 496 с. [Smirnov E.I. Voina i voennaya meditsina. Mysli i vospominaniya. 1939–1945. Moscow, 1976. 496 p. (In Russ.)]
2. Живов И.В., Касаткин Е.Н., Ведзизева М.Д. и др. Лечебно-эвакуационное обеспечение боевых действий в Советско-Финляндской войне как исторический этап формирования доктрины медицины катастроф // Вятский медицинский вестник. 2022. № 4. С. 80–84. [Zhivov I.V., Kasatkin E.N., Vedzizheva M.D. et al. Medical evacuation support of military operations in the Soviet-Finnish war as a historical stage in the formation of the doctrine of disaster medicine. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2022; 4: 80–84. (In Russ.)]
3. Медицинское обеспечение Советской армии в операциях Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. / Под ред. Э.А. Нечаева. Том 1. М., 1991. 24 с. [Nechaev E.A., editor. Meditsinskoe obespechenie Sovetskoï armii v operatsiyakh Velikoi Otechestvennoï voiny 1941–1945 gg. Vol. 1. Moscow, 1991. 24 p. (In Russ.)]
4. Государственный архив Кировской области. Ф. Р-2248. Оп. 6. Д. 111. Л. 8–14; Д. 120. Л. 5; Д. 178. Л. 1; Д. 208. Л. 2; Д. 256. Л. 3. [The State Archive of the Kirov region. F. R-2248. Op. 6. D. 111. L. 8–14; D. 120. L. 5; D. 178. L. 1; D. 208. L. 2; D. 256. L. 3. (In Russ.)]
4. Государственный архив социально-политической истории Кировской области (ГАСПИ КО). Ф. П-1290. Оп. 11. Д. 72. Л. 188–188 об, 206 об. [The State Archive of socio-political history of the Kirov region. F. P-1290. Op. 11. D. 72. L. 188–188 ob., 206 ob. (In Russ.)]
5. Свинцова М.Н. Деятельность госпиталей системы Наркомата здравоохранения для спецконтингента во время Великой Отечественной войны // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2015. № 1. С. 61–64. [Svintsova M.N. The activity of hospitals of the People's Commissariat of Health for a special contingent during the Great Patriotic War. *Problems*

of Social Hygiene, Publk Health History of Medicine. 2015; 1: 61–64. (In Russ.)]

6. Свинцова М.Н. Развитие военной медицины в Кировской области в период Великой Отечественной войны 1941–1945 гг.: автореф. дис. <...> канд. ист. наук. Ижевск, 2015. [Svintsova M.N. Razvitiye voennoi meditsiny v Kirovskoi oblasti v period Velikoi Otechestvennoï voiny 1941–1945 gg. [dissertation] Izhevsk; 2015. (In Russ.)]

7. Свинцова М.Н. Военно-медицинское обеспечение Кировской области в период Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. С. 224–231. [Svintsova M.N. Voenno-meditsinskoe obespechenie Kirovskoi oblasti v period Velikoi Otechestvennoï voiny 1941–1945 gg. P. 224–231. (In Russ.)] Доступно по: elar.urfu.ru/bitstream/10995/53976/1/vfmu_2017_030.pdf Ссылка активна на 10.11.2024.

8. Свинцова М.Н. Организация медицинской помощи для спецконтингента на территории Кировской области во время Великой Отечественной войны // Историческая и социально-образовательная мысль. 2015. Том 7. № 2. [Svintsova M.N. Organization of medical care for a special agent on the territory of the Kirov region during the Great Patriotic War. *Historical and Socio-Educational Idea*. 2015; 7 (2). (In Russ.)]

9. Рашковский А. Жизнь и работа эвакуогоспиталей в годы войны [Rashkovsky A. Zhizn' i rabota evakogospitalei v gody voiny. (In Russ.)] Доступно по: newsland.com/post/1978421-zhizn-i-rabota-evakogospitalei-v-gody-voiny. Ссылка активна на 11.10.2024

10. Кусков С.А. Госпитали Кировской области в период Советско-финской войны // Человек. Общество. Государство: научный журнал. 2018. № 1 (4). С. 39–47. [Kuskov S.A. Hospitals of the Kirov region during the Soviet-Finnish war. *Chelovek. Obshchestvo. Gosudarstvo*. 2018; 1 (4): 39–47. (In Russ.)]

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.345/351-089.86

DOI 10.24412/2220-7880-2025-1-68-72

ФАКТОРЫ РИСКА И ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ

¹Белякова Т. С., ²Атаманов К. В., ^{2,3}Вайнер Ю. С.

¹ОАО «Адмиралтейские верфи», Санкт-Петербург, Россия

(190121, г. Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, д. 203), e-mail: tanya_belyako@mail.ru

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия (630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52)

³ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия (630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 6)

Несостоятельность кишечного анастомоза (НА) является дефектом в зоне анастомоза, из-за которого происходит распространение кишечного содержимого вне кишки. Данное осложнение остается актуальной проблемой абдоминальной хирургии, частота составляет 4,1–6,4% при плановых операциях, а при экстренных достигает 25–30%. Несостоятельность является наиболее частой причиной послеоперационного перитонита, у 41,7–78,3% пациентов присоединяются септические осложнения, до 60% погибают из-за полиорганной недостаточности. Проведен анализ научных публикаций отечественных и зарубежных авторов за последние годы по факторам риска и методам интраоперационной профилактики несостоятельности кишечного анастомоза. К общепризнанным факторам риска НА относятся параметры, связанные с состоянием пациента: ожирение, возраст старше 60 лет, мужской пол, гипопротенемия, анемия, гемотрансфузия, некоторые фармакологические препараты, микрофлора кишечника. Неблагоприятные условия для заживления анастомоза возникают в случае операции по экстренным показаниям, в условиях острой кишечной непроходимости и перитонита. У пациентов с опухолями кишечника играют роль локализация и размер опухоли, расстояние до зубчатой линии при раке прямой кишки. Существенное влияние на репарацию анастомоза оказывают кровоснабжение и технические аспекты формирования анастомоза. Эффективными интраоперационными методами профилактики НА являются: выбор участка кишки с достаточным кровотоком, механическое укрепление анастомоза, оценка герметичности, формирование превентивной стомы, методы декомпрессии. Необходимо дальнейшее изучение факторов риска и способов профилактики несостоятельности для улучшения результатов лечения пациентов с кишечными анастомозами.

Ключевые слова: кишечный анастомоз, колоректальный анастомоз, несостоятельность анастомоза, профилактика несостоятельности.

RISK FACTORS AND INTRAOPERATIVE APPROACHES FOR PREVENTION OF INTESTINAL ANASTOMOTIC LEAKAGE

¹Belyakova T. S., ²Atamanov K. V., ^{2,3}Vayner Yu. S.

¹Admiralty Shipyards, St-Petersburg, Russia (190121, St-Petersburg, Fontanka River Emb., 203), e-mail: tanya_belyako@mail.ru

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia (630091, Novosibirsk, Krasny Ave., 52)

³Novosibirsk City Clinical Hospital No 1, Novosibirsk, Russia (630047, Novosibirsk, Zalessky St., 6)

Anastomotic leakage is a defect in anastomosis, which cause spread of intestinal content outside the bowel. This complication is an actual problem in abdominal surgery, the frequency is about 4,1–6,4% in elective surgery, the rate increases to 25–30% in emergency surgery. Leakage is the most common cause of postoperative peritonitis, 41,7–78,3% of patients get septic complications, about 60% die due to multiple organ failure. An analysis of Russian and foreign scientific publications about risk factors and methods of preventing intestinal anastomotic leakage was carried out. Recognized risk factors of patient status are: obesity, age over 60 years, male gender, hypoproteinemia, anemia, blood transfusions, some drugs, gut microbiota. Adverse conditions for anastomosis healing rise in emergency cases, intestinal obstruction and peritonitis. Risk for patients with intestinal tumors depends on tumor size and localization or the distance to anus for low rectal anastomosis. The sufficiency of blood supply for anastomotic area and technical aspects have a great value. Effective methods for leakage prevention are choice of a bowel with sufficient blood flow, strengthening the anastomosis with additional sutures and materials, intraoperative assessment of integrity, diverting stoma and decompression. Further research of risk factors and prophylactic methods of anastomotic leakage is necessary to improve results of treatment for patients with intestinal anastomosis.

Keywords: intestinal anastomosis, colorectal anastomosis, anastomotic leakage, prevention of leakage.

Введение

Несостоятельностью анастомоза (НА) принято называть нарушение целостности кишечных швов, при котором возникает сообщение кишки с брюшной полостью либо с окружающими тканями возле анастомоза. Данная проблема остается крайне актуальной: частота НА не снижается, достигая 25–30% при экстренных операциях [1], а при плановых вмешательствах составляет 4,1–6,4% [2, 3].

Нарушение герметичности анастомоза приводит к распространению кишечного содержимого с патогенной микрофлорой, формированию абсцессов, перитониту, кишечным свищам. Среди всех причин послеоперационного перитонита НА составляет 38–40% [4, 5]. У 41,7–78,3% пациентов с НА и перитонитом развивается сепсис, что в 40–60% случаев приводит к смертельному исходу [4–6]. Другим серьезным осложнением несостоятельности швов анастомоза являются кишечные свищи. При высоких свищах возникают значительные потери жидкости, электролитов и нутриентов, что увеличивает летальность до 90% [7]. У онкологических больных с опухолями кишечника НА ухудшает прогноз заболевания: удлиняется время без адьювантной химиотерапии, возрастает частота локальных рецидивов, ухудшаются показатели общей выживаемости [8].

В связи с вышесказанным продолжается активное изучение факторов риска и методов повышения прочности кишечных анастомозов. Большой спектр предлагаемых методик и их комбинаций требует дальнейшего изучения и подтверждения эффективности в клинической практике.

Цель: изучить и проанализировать литературные источники, содержащие информацию о факторах риска НА и методах профилактики. Авторами были отобраны актуальные публикации в открытых научных базах: РИНЦ, PubMed Central, Cochrane Library. Использованы следующие ключевые фразы для поиска информации: кишечный анастомоз, факторы риска несостоятельности кишечного анастомоза, профилактика несостоятельности анастомоза, повышение прочности анастомоза и аналоги данных словосочетаний в английском языке.

Факторы риска несостоятельности кишечного анастомоза

Факторы риска несостоятельности можно условно разделить на факторы, связанные с состоянием пациента, основным заболеванием и оперативным лечением.

К факторам риска НА, связанным с состоянием пациента, относят ожирение, возраст старше 60 лет, мужской пол [9–12]. Предиктором худшего заживления кишечных анастомозов является снижение уровня сывороточного белка ниже 60 г/л либо снижение альбумина ниже 35 г/л [10, 13]. Анемия с уровнем гемоглобина ниже 99 г/л, как и перитонеальная гемотрансфузия, ухудшает заживление анастомоза [11, 14, 15].

Доказано негативное влияние на репарацию анастомоза употребления следующих веществ: нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, цитостатики, иммунные препараты, блокирующие неоангиогенез, а также никотин-содержащая продукция [11, 16].

Некоторые виды микроорганизмов, колонизирующих ободочную кишку, препятствуют образованию прочного послеоперационного рубца из-за участия в воспалении и влияния на активность коллагеназа. К таким видам относят *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, лактамаз-продуцирующие штаммы *Enterobacteriaceae*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococci*

spp. [17, 18]. По данным Scarborough J.E. и соавт. (2015), при совместном применении пероральной антибиотикопрофилактики и механической подготовки кишечника частота развития НА снижается с 5,7% до 2,8% [19].

Основное заболевание, по поводу которого возникает необходимость резекции кишки, определяет условия формирования и заживления анастомоза. К неблагоприятным факторам относится операция по экстренным показаниям [11, 20, 21]. Риск несостоятельности анастомоза, сформированного в условиях острой кишечной непроходимости, всегда выше, что связано с растяжением и ишемией кишечной стенки, энтеральной недостаточностью, внутрибрюшной гипертензией, присоединением перитонита [4, 5, 22]. Не вызывает сомнений влияние перитонита на развитие несостоятельности кишечных швов из-за бактериального воспаления, изменений микроциркуляторного русла кишки, параза [4, 23]. Частота НА зависит и от места формирования анастомоза: несостоятельность встречается у 3,8–8,1% пациентов с илеотрансверзоанастомозом, в 5,2–6,4% – других резекций ободочной кишки и до 20% – резекций прямой кишки [2, 11, 20].

Дополнительными факторами риска для больных с раком ободочной и прямой кишки является величина опухоли. По результатам исследования Тарасова М. А. (2016), при новообразованиях менее 4 см НА развивается значительно реже по сравнению с более крупными опухолями: 4,5% против 32,1% [9]. При опухолях прямой кишки предиктором НА является расстояние от анастомоза до зубчатой линии. В исследовании Дарбишгаджиева Ш. О. (2020) указано, что при высоте анастомоза менее 4 см частота НА увеличилась с 5,2% до 13,0% [13]. Критическое значение расстояния в 4 см от анастомоза до зубчатой линии подтверждает и Тарасов М. А. [9].

Наиболее перспективным является воздействие на факторы риска, связанные с оперативным вмешательством. Удлинение времени операции повышает вероятность осложнений: по разным данным, риск увеличивается при продолжительности более 180 минут [10] либо 240 минут [11]. Анестезиологическими факторами риска НА являются интраоперационная гипотермия, а также применение эпидуральной анестезии [14].

Опыт и технические навыки хирурга-оператора влияют на выбор места кишки с адекватным тканевым кровотоком: даже технические «идеальный» анастомоз при недостаточном кровоснабжении имеет высокий риск несостоятельности [24]. В работе Marinello F.G. и соавт. (2016) при проведении ретроспективного анализа клинических случаев 1045 пациентов с колоректальным анастомозом независимым фактором риска несостоятельности был признан профессиональный опыт хирурга [2]. От опыта зависит адекватность мобилизации кишки перед формированием анастомоза, которая необходима для достаточного кровоснабжения и заживления анастомоза без натяжения [2, 11, 15].

Любой шовный материал вызывает местную воспалительную реакцию с лейкоцитарной инфильтрацией и формированием микроскопических лигатурных каналов. Несмотря на активные разработки, в настоящее время полностью инертных нитей не найдено [25]. Выбор однорядного или двурядного шва не влияет на риск НА. Однако при однорядном шве достоверно реже развивается нарушение пассажа кишечного содержимого через анастомоз. Необходимо отметить общемировую тенденцию к выбору однорядного шва, который занимает меньше времени и является самодостаточным методом формирования анастомоза [26].

Неоднозначны данные, полученные при сравнении ручного и аппаратного анастомозов. Систематический обзор и мета-анализ Naumann D. N. (2015) сравнивал 1120 пациентов, оперированных по экстренным показаниям, не было выявлено различия между ручным и аппаратным анастомозом по частоте НА [27]. В то же время в исследовании European Society of Coloproctology (2015) при анализе 3208 операций аппаратный анастомоз выявлен как достоверный фактор риска несостоятельности [28].

Интраоперационные методы уменьшения риска несостоятельности кишечного анастомоза

Ключевым условием для заживления анастомоза является выбор участка кишки с хорошим кровотоком, что актуально при формировании любого кишечного анастомоза. Одним из первых инструментальных методов, предложенных для оценки кровотока в кишечной стенке, была доплерография. Однако, в последнее время более широкое клиническое применение получила флюоресцентная перфузионная ангиография [20]. В исследованиях Blanco-Colino R. (2018) и Ris F. (2018) использование данного метода позволило выявить недостаточный кровоток в выбранном ранее «на глаз» участке, что привело к поиску другого места для анастомоза, после операции несостоятельность не наступила [29, 30].

Одним из вариантов профилактики несостоятельности является учет сосудистой архитектоники кишечной стенки. В частности, метод косого пересечения кишки под углом 60° к брыжеечному краю позволяет вовлечь в кровоснабжение среза кишки несколько стволов интрамуральных артерий. Также при косом срезе удаляют наиболее отдаленный от брыжейки участок кишки, который может быть потенциально ишемизирован. При выполнении тонко-толстокишечных анастомозов в стенке толстой кишки на противобрыжеечном крае иссекают овальный сегмент, равноудаленный от брыжейки, преследуя ту же цель [22, 23, 31].

Нижеперечисленные методы профилактики актуальны в случаях высокого риска НА, когда выбрана тактика формирования анастомоза, а не стомы, и необходимо снизить существующий риск осложнений.

При сомнении в герметичности сформированного колоректального анастомоза можно провести тест Дэвиса, при котором нагнетают воздух в прямую кишку, пережимая просвет выше анастомоза. При положительной пробе через дефекты анастомоза будут поступать пузырьки воздуха, видимые при погружении кишки в раствор. Также можно использовать эндоскопическую оценку анастомоза интраоперационно [2].

Применяется укрепление линии шва дополнительными материалами. Ozel S. K. (2006) в эксперименте на крысах хоть и подтвердил эффективность TakhoComb в предотвращении несостоятельности, но отметил, что препарат вызывает выраженную воспалительную реакцию, которая увеличивает время, необходимое для заживления анастомоза [32]. По результатам исследования Горского В. А. (2012), при использовании биополимера TakhoComb прочность швов анастомоза увеличивается в 1,5–3 раза, микробная обсемененность анастомоза уменьшается в 16 раз [33]. Ensari C. O. и соавт. (2010) провели исследование с цианакрилатным клеем, достигнуто укрепление кишечного шва, но отмечалось развитие выраженного спаечного процесса в брюшной полости [34]. Стоит отметить, что интерес к герметизации кишечного анастомоза различными клеевыми субстанциями существенно снизился в последнее десятилетие.

При низких ректальных анастомозах частота НА значительно выше, чем при анастомозах других локализаций. Клинические признаки несостоятельности после передней резекции прямой кишки (ПРПК) с наложением соустья на перитонизированные участки прямой кишки возникают у 8–17% пациентов, но рентгенологически несостоятельность выявляется у 20% пациентов [9]. Формирование превентивной колостомы или илеостомы у пациентов с высоким риском предотвращает контакт анастомоза с каловыми массами, что снижает риск НА и уменьшает тяжесть осложнений, если анастомоз оказался несостоятельным [20, 35]. Не имеет существенного значения уровень стомы – петлевая илеостомия или трансверзостомия. К негативным последствиям превентивной стомы относятся ухудшение качества жизни, парастомальные осложнения (инфекция послеоперационной раны, грыжи), нарушения водно-электролитного баланса, у части пациентов стома не будет закрыта по разным причинам [20, 36].

Для минимизации вышеперечисленных последствий превентивной илеостомии была разработана методика «ghost ileostomy», в русском языке получившая название «скрытая илеостомия». Суть ее состоит в подтягивании кишечной петли для потенциальной стомы к передней брюшной стенке и фиксации «держалок» петли к коже. При возникновении несостоятельности колоректального анастомоза кишка может быть выведена в виде петлевой илеостомы под местной анестезией [37]. В исследование Zenger S. и соавт. (2021) были включены 123 пациента, 42 выполнена «скрытая илеостомия», а 81 выведена превентивная илеостома. Частота повторной госпитализации из-за параколостомальных осложнений была выше во второй группе (4,7% против 22,2%). При расчете общей стоимости с учетом повторных госпитализаций и дополнительных хирургических манипуляций «скрытая илеостомия» менее затратна [38]. Однако в обзор McKechnie T. и соавт. (2023) были включены 359 пациентов со «скрытой илеостомой» и 266 – с петлевой илеостомой, не получено статистически значимых различий в развитии НА и длительности госпитализации [36].

При ОКН, как и при выраженном спаечном процессе, патогенетически оправданным является снижение внутрибрюшного давления за счет ускорения эвакуации содержимого кишечника. Высокоэффективен метод назоинтестинальной интубации: длинный зонд с множественными отверстиями проводят в кишку трансназально на всю длину дилатированного участка, в идеальном случае заводят дистальнее анастомоза. По зонду содержимое кишечника оттекает наружу, что снижает внутрибрюшное давление, уменьшает риск абдоминального компартмент-синдрома и его негативных последствий [39].

При низком ректальном анастомозе могут быть использованы методы, направленные на снижение внутрикишечного давления в зоне анастомоза. В систематическом обзоре и метаанализе Yang Y. и соавт. (2017), в который вошли результаты 1772 ПРПК, трансанальная декомпрессия достоверно снижает риск НА в сравнении с отсутствием декомпрессии. Метод не рекомендован к рутинному применению, но может быть использован при высоком риске несостоятельности ректального анастомоза [39]. Метод трансанального стентирования не подтвердил эффективность в клинической практике [40].

В рандомизированном проспективном исследовании ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им А. Н. Рыжих»

Минздрава России (2018) у 115 пациентов для укрепления низкого ректального аппаратного анастомоза использовали как трансанальные, так и трансабдоминальные дополнительные швы. В результате общая частота несостоятельности составила 7% в группе с укреплением анастомоза против 26% в группе без укрепления, однако группы были неоднородны по наличию превентивной стомы [41]. В 2021 году получены предварительные результаты исследования Altomare D. F., где сравнивали частоту НА в группе с трансанальным укреплением низкого ректального анастомоза и в группе с превентивной илеостомией. Не было получено существенных различий по частоте НА [42].

В дополнение к интраоперационным методам профилактики НА необходимо подчеркнуть необходимость грамотного послеоперационного ведения пациентов. Одним из ключевых направлений является борьба с энтеральной недостаточностью, которая развивается у 85–90% пациентов после резекции кишечника. Основным ее проявлением является парез, обусловленный ослаблением перистальтики, нарушением секреторной и абсорбционной функций, интоксикацией при всасывании застойного кишечного содержимого. Энтеральная недостаточность негативно влияет на репарацию анастомоза из-за развития тканевой ишемии, повышения внутрипросветного и внутрибрюшного давления, транслокации бактерий из просвета кишки [26, 43, 44]. В последние десятилетия широко распространилась концепция Fast Track Surgery (FTS), которая нацелена на скорейшую послеоперационную реабилитацию па-

циентов. Ключевыми моментами программы являются: снижение предоперационной подготовки до необходимого минимума, использование мини-инвазивных методов, щадящее анестезиологическое пособие, ранняя активизация пациентов и раннее начало энтерального питания, достаточная аналгезия, скорейшее удаление катетеров и дренажей. В 2021 году проведены систематический обзор и метаанализ с включением более 27 тысяч пациентов, наблюдалось более раннее появление перистальтики и опорожнение желудка при использовании FTS в сравнении с традиционным ведением пациентов [45]. Однако несмотря на перспективность и патофизиологическую обоснованность метода, в исследовании Catarci M. (2022) не выявлено влияния FTS на частоту НА [46].

Заключение

Знание факторов риска несостоятельности кишечного анастомоза способствует выбору оптимальной тактики при выполнении операции. Накопленный опыт позволяет выбрать индивидуальную стратегию для каждого пациента. Необходимо дальнейшее проведение исследований для совершенствования существующих методов и поиска новых решений в профилактике, диагностике и лечении несостоятельности кишечных анастомозов.

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

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Есипов В.К., Каган И.И., Курмашев А.Р. Морфофункциональные особенности заживления микрохирургических толстокишечных анастомозов в условиях экспериментальной толстокишечной непроходимости // Вятский медицинский вестник. 2022. № 2 (74). С.63–66. [Esipov V.K., Kagan I.I., Kurmashev A.R. Morphofunctional features of microsurgical colonic anastomoses healing: colon obstruction experiment. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2022; 2–74: 63–66. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2220-7880-2022-2-63-66.
- Marinello F.G., Bagueña G., Lucas E., Frasson M. et al. Anastomotic leakage after colon cancer resection: does the individual surgeon matter? *Colorectal Dis*. 2016; 18 (6): 562–569.
- Hüttner F.J., Warschkow R., Schmied B.M. et al. Prognostic impact of anastomotic leakage after elective colon resection for cancer – A propensity score matched analysis of 628 patients. *Eur J. Surg Oncol*. 2018 Apr; 44 (4): 456–462.
- Зубрицкий В.Ф., Осипов И.С., Левчук А.Л. и др. Формирование энтеро-энтероанастомоза в условиях перитонита и повышенного внутрибрюшного давления // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2010. Т. 5. № 2. С. 14–17. [Zubritsky V.F., Osipov I.S., Levchuk A.L. et al. Entero-enteric anastomosis formation under conditions of peritonitis and abdominal hypertension. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2010; 5 (2): 14–17. (In Russ.)]
- Вайнер Ю.С., Бабюк А.Е., Аверкин П.И., Атаманова Э.Р. Профилактика несостоятельности тонко-толстокишечных анастомозов в экстренной хирургии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. № 10 (182) С. 123–128. [Vajner Yu. S., Babyuk A. E., Averkin P. I., Atamanova E. R. Leakage prevention of entero-colonic anastomoses in emergency surgery. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020; 182–10: 123–128. (In Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-123-128.
- Чернядьев С.А., Булаева Э.И., Кубасов К.А. Патогенетические аспекты развития пареза кишечника при перитоните // Проблемы стоматологии. 2016. Т. 12. № 4. С. 84–89. [Chernyad'ev S. A., Bulaeva E. I., Kubasov K. A. Pathogenetic aspects of the development of intestinal paresis in peritonitis. *The actual problems in dentistry*. 2016; 12 (4): 84–89. (In Russ.)]
- Додай В.А., Борисов Д.Л., Терюшкова Ж.И. Опыт применения вакуумной терапии в лечении наружных несформированных кишечных свищей // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б.М. Костюченка. 2016. № 4. С.24–33. [Doday V. A., Borisov D. L., Terushkova Z. I. Experience in vacuum therapy of incomplete intestinal fistula treatment. *Wounds and wound infections. The prof. B. M. Kostyuchenok journal*. 2016; 4: 24–33. (In Russ.)]
- Ha G.W., Kim J.H., Lee M.R. Oncologic Impact of Anastomotic Leakage Following Colorectal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24: 3289–3299.
- Тарасов М.А., Пикун Д.Ю., Зароднюк И.В. и соавт. Факторы риска несостоятельности низких колоректальных анастомозов // Клиническая и экспериментальная хирургия. 2016. Т. 12. № 2. С. 80–88. [Tarasov M. A., Pikunov D. Yu., Zarnodnyuk I. V. et al. Risk factors of low colorectal anastomosis leakage. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya khirurgiya*. 2016; 12 (2): 80–88. (In Russ.)]
- González-Valverde F.M., Vicente-Ruiz M., Gómez-Ramos M.J. Risk factors of anastomotic leakage in colon cancer. *Cir Cir*. 2019; 87 (3): 347–352.
- McDermott F.D., Heeney A., Kelly M.E. et al. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J. Surg*. 2015; 102 (5): 462–479.
- Pommergaard H.C., Gessler B., Burchard J. et al. Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2014; 16: 662–671.
- Дарбишгаджиев Ш.О., Баулин А.А., Ивачева Н.А. и соавт. Роль уровня формирования колоректального анастомоза в развитии несостоятельности и пути улучшения результатов хирургического лечения рака прямой кишки // Вестник новых медицинских технологий. 2020. Т. 27. № 1. С. 21–25. [Darbishgadiev Sh.O., Baulin A. A., Ivacheva N. A. et al. The role of colorectal anastomosis level formation in its failure and ways to improve the results of surgical treatment of colorectal cancer. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2020; 27 (1): 21–25. (In Russ.)] DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16478.
- Ozmen I., Grupa VEM, Bedrikovetski S. et al. Risk Nomogram Does Not Predict Anastomotic Leakage After Colon Surgery Accurately: Results of the Multi-center LekCheck Study. *J. Gastrointest Surg*. 2022; 26 (4): 900–910.
- Morse B.C. Determination of independent predictive factors for anastomotic leak: analysis of 682 intestinal anastomoses. *Am J. Surg*. 2013; 206 (6): 950–955.
- Raptis D., Pramateftakis M.G., Kanellos I. Our 20-year experience with experimental colonic anastomotic healing. *J. Med Life*. 2018; 11 (1): 5–14.

17. Shogan B.D., Belogortseva N., Luong P.M. et al. Collagen degradation and MMP9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak. *Sci Transl Med.* 2015; 286 (7).
18. Hyoju S.K., Klabbers R.E., Aaron M. et al. Oral Polyphosphate Suppresses Bacterial Collagenase Production and Prevents Anastomotic Leak Due to *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Surg.* 2018; 267: 1112–1118.
19. Scarborough J.E., Mantyh C.R., Sun Z., Migaly J. Combined Mechanical and Oral Antibiotic Bowel Preparation Reduces Incisional Surgical Site Infection and Anastomotic Leak Rates After Elective Colorectal Resection: An Analysis of Colectomy-Targeted ACS NSQIP. *Ann Surg.* 2015; 262 (2): 331–337.
20. Meyer J., Naiken S., Christou N. et al. Reducing anastomotic leak in colorectal surgery: The old dogmas and the new challenges. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25 (34): 5017–5025.
21. Gray M., Marland J.R.K., Murray A.F., Argyle D.J., Potter M.A. Predictive and Diagnostic Biomarkers of Anastomotic Leakage: A Precision Medicine Approach for Colorectal Cancer Patients. *J. Pers Med.* 2021 May 25; 11 (6): 471. DOI: 10.3390/jpm11060471. PMID: 34070593; PMCID: PMC8229046.
22. Вайнер Ю.С., Атаманов К.В. Профилактика несостоятельности тонко-толстокишечных анастомозов при острой кишечной непроходимости в эксперименте // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2020. Т. 73. № 2. С. 41–48. [Vajner Yu.S., Atamanov K.V. Prevention of leakage ileo-colonic anastomoses in ileus in an experiment. *Voprosy rekonstruktivnoi i plasticheskoi khirurgii.* 2020; 73 (2): 41–48. (In Russ.)] DOI: 10.17223/1814147/73/05.
23. Вайнер Ю.С., Гусева А.В., Атаманов К.В. Профилактика осложнений тонко-толстокишечных анастомозов в условиях перитонита // Сибирское медицинское обозрение. 2022. № 6 (138). С. 45–50. [Vayner Yu.S., Guseva A.V., Atamanov K.V. Prevention of complications of entero-colonic anastomoses against the background of peritonitis. *Siberian Medical Review.* 2022; 6–138: 45–50. (In Russ.)] DOI: 10.20333/25000136-2022-6-45-50.
24. Власов А.П., Зайцев П.А., Власов П.А. Расстройства трофики тканей регенерирующих структур в отягощенных условиях // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 1. С. 60–61. [Vlasov A.P., Zaytsev P.A., Vlasov P.A. Disorders trophic tissue regenerating structures in conditions burdening. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2017; 1: 60–61. (In Russ.)]
25. Атаманов К.В. Пути улучшения результатов хирургического лечения пациентов с высоким риском возникновения несостоятельности тонкокишечных швов: автореф. дис. <...> д-ра мед. наук. Новосибирск; 2015. 198 с. [Atamanov K.V. Puti uluchsheniya rezultatov khirurgicheskogo lecheniya patsiyentov s vysokim riskom vozniknoveniya nesostoyatel'nosti tonkokishechnykh shvov. [dissertation] Novosibirsk; 2015. 198p. (In Russ.)]
26. Егив В.Н. Однорядный непрерывный шов анастомозов в абдоминальной хирургии. М.: Медпрактика-М, 2002. 98 с. [Egiyev V.N. Odnoryadnyu nepreryvnyu shov anastomozov v abdominalnoy khirurgii. Moscow: Medpraktika-M; 2002. 98 p. (In Russ.)]
27. Naumann D.N., Bhangu A., Kelly M., Bowley D.M. Stapled versus handsewn intestinal anastomosis in emergency laparotomy: A systemic review and meta-analysis. *Surgery.* 2015; 157: 609–618.
28. 2015 European Society of Coloproctology collaborating group. The relationship between method of anastomosis and anastomotic failure after right hemicolectomy and ileo-caecal resection: An international snapshot audit. *Colorectal Dis.* 2017.
29. Blanco-Colino R., Espin-Basany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2018; 22: 15–23.
30. Ris F., Liot E., Buchs N.C. et al. Near-Infrared Anastomotic Perfusion Assessment Network VOIR. Multicentre phase II trial of near-infrared imaging in elective colorectal surgery. *Br J. Surg.* 2018; 105: 1359–1367.
31. Патент РФ на изобретение № 2709253/ 17.12.19. Атаманов К.В., Вайнер Ю.С., Атаманов Д.К., Фёдорова Е.В. Способ формирования тонко-толстокишечного анастомоза в условиях острой кишечной непроходимости и перитонита. [Patent RUS № 2709253/ 17.12.19. Atamanov K.V., Vajner Yu.S., Atamanov D.K., Fyodorova E.V. Sposob formirovaniya tonko-tolstokishechnogo anastomoza v usloviyakh ostroi kishechnoi neproxodimosti i peritonita. (In Russ.)]
32. Ozel S.K., Kazez A., Akpolat N. Does a fibrin-collagen patch support early anastomotic healing in the colon? An experimental study. *Tech Coloproctol.* 2006; 10 (3): 233–236.
33. Горский В.А., Агапов М.А., Сологубов В.В. Использование клеевой субстанции при операциях на толстой кишке // Вестник хирургии. 2012. № 5. С. 78–81. [Gorsky V.A., Agapov M.A., Sologubov V.V. Ispolzovaniye kleyevoy substantsii pri operatsiyakh na tolstoy kishke. *Vestnik khirurgii.* 2012; 5: 78–81. (In Russ.)]
34. Ensari C.O., Genc V., Cakmak A. et al. Effects of N-butyl-2-cyanoacrylate on high-level jejunojejunostomy. *Eur Surg Res.* 2010; 44 (1): 13–16.
35. Wu S.W., Ma C.C., Yang Y. Role of protective stoma in low anterior resection for rectal cancer: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 18031–18037.
36. McKechnie T., Lee J., Lee Y. et al. Ghost Ileostomy Versus Loop Ileostomy Following Oncologic Resection for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Innov.* 2023; 30 (4): 501–516.
37. Каливо Э.А., Манихас Г.М., Ханевич М.Д. и соавт. Метод «скрытой колостомии» при низких передних резекциях прямой кишки // Вестник хирургии. 2016. № 6. С. 52–55. [Kalivo E.A., Manikhas G.M., Khanevich M.D. et al. Metod "skrytoy kolostomii" pri nizkikh perednikh rezektsiyakh prymoy kishki. *Vestnik khirurgii.* 2016; 6: 52–55. (In Russ.)]
38. Zenger S., Gurbuz B., Can U. et al. Comparative study between ghost ileostomy and defunctioning ileostomy in terms of morbidity and cost-effectiveness in low anterior resection for rectal cancer. *Langenbecks Arch. Surg.* 2021; 406 (2): 339–347.
39. Yang Y., Shu Y., Su F. et al. Prophylactic transanal decompression tube versus non-prophylactic transanal decompression tube for anastomotic leakage prevention in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc.* 2017; 31 (4): 1513–1523.
40. Bülow S., Bulut O., Christensen I.J., Harling H. Transanal stent in anterior resection does not prevent anastomotic leakage. *Colorectal Dis.* 2006; 8 (6): 494–496.
41. Балкаров А.А., Рыбаков Е.Г., Пономаренко А.А. и соавт. Укрепление колоректального анастомоза как метод профилактики его несостоятельности // Колопроктология. 2018. № 4. С. 16–24. [Balkarov A.A., Rybakov E.G., Ponomarenko A.A. et al. Reinforcement of staple line of colorectal anastomosis as a method of Aleakeage prevention. *Koloproktologiya.* 2018; (4): 16–24. (In Russ.)]
42. Altomare D.F., Delrio P., Shelgyn Y. et al. Transanal reinforcement of low rectal anastomosis versus protective ileostomy after total mesorectal excision for rectal cancer. Preliminary results of a randomized clinical trial. *Colorectal Dis.* 2021; 23 (7): 1814–1823.
43. Ахметзянов Ф.Ш. Несостоятельность швов колоректального анастомоза (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2016. Т. 15. № 2. С. 107–112. [Akhmetzyanov F.Sh. Nesostoyatel'nost shvov kolorektalnogo anastomoza (obzor literatury). *Sibirskii onkologicheskii zhurnal.* 2016; 15: 107–112. (In Russ.)] DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-107-112.
44. Marjanovic G. Physiology of anastomotic healing. *Chirurg.* 2011; 82 (1): 41–47.
45. Schwenk W. Enhanced recovery after surgery – Does the ERAS concept keep its promises. *Chirurg.* 2021; 92 (5): 405–420.
46. Catarci M., Ruffo G., Viola M.G. et al. ERAS program adherence-institutionalization, major morbidity and anastomotic leakage after elective colorectal surgery: the iCra2 multicenter prospective study. *Surg Endosc.* 2022; 36 (6): 3965–3984.

ОБЗОР СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ТЕХНИЧЕСКОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ПОРЯДКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИЛЬТРОВ ОЧИСТКИ ВОЗДУХА В МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЯХ

Гурин К. И., Лобастов В. С., Сенькин А. В., Филиппов А. В., Войтко Р. Н.

Филиал ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, г. Киров, Россия (610017, Октябрьский проспект, 119), e-mail: fgbu48cnii_kirov@mail.ru

Представлены современные требования к оснащению инженерно-техническими системами биологической безопасности микробиологических лабораторий, осуществляющих работы с патогенными биологическими агентами I–IV групп. Показана необходимость использования высокоэффективных фильтров для очистки воздуха рабочей зоны лабораторий. Приведен обзор нормативной документации по использованию и методам оценки эффективности фильтров очистки воздуха, устанавливаемых в системы приточно-вытяжной вентиляции микробиологических лабораторий, позволяющих достоверно оценить безопасность работ для персонала и окружающей среды. Представлено описание и принципы работы контрольно-измерительных приборов и испытательных комплексов для оценки защитной эффективности фильтров очистки воздуха, эксплуатирующихся в составе систем обеспечения биологической безопасности.

Ключевые слова: фильтры очистки воздуха, патогенные биологические агенты, инженерно-технические системы биологической безопасности.

TECHNICAL REGULATION OF THE USAGE AND EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF AIR FILTERS IN MICROBIOLOGICAL LABORATORIES

Gurin K. I., Lobastov V. S., Sen'kin A. V., Filippov A. V., Voitko R. N.

Branch of the «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Kirov, Russia (610017, Kirov, Oktyabrsky Ave., 119), e-mail: fgbu48cnii_kirov@mail.ru

Modern requirements for equipping microbiological laboratories working with pathogenic biological agents (PBA) of I–IV groups with engineering and technical systems of biological safety are presented. The necessity of using highly efficient filters to purify the air in the laboratory work area is shown. The regulatory documentation on the usage and methods of evaluating the effectiveness of air filters installed in the ventilation systems of microbiological laboratories and allowing for a reliable assessment of the safety of the personnel and the environment is overviewed. The measuring and control devices and test complexes for evaluating the protective effectiveness of high-efficiency air filters produced by the national industry and used as part of biological safety systems are described.

Keywords: air filters, pathogenic biological agents, engineering and technical systems of biological safety.

Введение

Загрязнение воздуха патогенными биологическими агентами (ПБА) в той или иной степени происходит при выполнении диагностических и экспериментальных работ в микробиологических лабораториях, производственных процессов с использованием микроорганизмов, в том числе при производстве иммунобиологических лекарственных и диагностических препаратов, в процессе лечения больных инфекционными заболеваниями и т. д. [1–3].

В соответствии с основным нормативным документом – СанПиН 3.3686–21 [4], регламентирующим организацию работ с ПБА и требования к организационным и профилактическим мероприятиям, ПБА являются «...микроорганизмы, вирусы, белковоподобные инфекционные частицы (прионы), яды биологического происхождения (токсины) и иные биологические агенты, в том числе созданные в результате генетических манипуляций, применения технологий синтетической биологии и другой направленной деятельности, способные вызвать патологический процесс в организме человека или животного, а также биологические материалы, в ко-

торых могут содержаться перечисленные патогены». Вышеуказанный документ для защиты от проникновения в органы дыхания человека взвешенных в воздухе рабочей зоны частиц, содержащих ПБА, и предупреждения их распространения регламентирует использование эффективных в их отношении средств и методов защиты.

Следует отметить, что любые манипуляции с ПБА относятся к лицензируемым видам деятельности; лицензии и санитарно-эпидемиологические заключения для осуществления работ с ПБА выдаются уполномоченными органами Роспотребнадзора после оценки соответствия лабораторной базы лицензионным требованиям.

Комплекс инженерно-технических систем биологической безопасности обеспечивает защиту сотрудников, рабочей зоны и окружающей среды при работах с ПБА и включает системы вентиляции, ограждающие строительные конструкции, системы сбора и обработки сточных вод, передаточные устройства, санитарные пропускники и т. д.

Система вентиляции и очистки воздуха микробиологических лабораторий состоит из взаимосвязанных приточных и вытяжных вентиляционных установок,

включающих вентиляторы, вентиляционные камеры с фильтрами, воздухопроводы, клапаны и иные элементы.

Система вентиляции обеспечивает непрерывное удаление и очистку потенциально загрязненного ПБА воздуха из защитных устройств и рабочей зоны, а также создание и поддержание требуемой величины разрежения и направленности движения воздушных потоков в помещениях «заразной» зоны и иных параметров воздушной среды в обслуживаемой лаборатории. Фильтры очистки воздуха (ФОВ) устанавливаются в приточную и вытяжную системы вентиляции, в венткамеры, которые могут содержать один или несколько фильтров.

Фильтр представляет собой конструкцию, состоящую из корпуса, обеспечивающего жесткость, и фильтрующего материала, герметично закрепленного в корпусе. Для увеличения площади фильтрующего материала его, как правило, складывают (плиссируют). Технология очистки воздуха с использованием фильтрующих материалов основывается на улавливании частиц фильтрующей средой. Чаще всего фильтрующая среда высокоэффективного фильтра выполняется из микротонких стеклянных волокон с диаметром в диапазоне 0,1–10 мкм.

Впервые порядок определения технических характеристик ФОВ, в том числе защитной эффективности, в отечественной нормативной документации был приведен в 1994 году в Санитарных правилах «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности» [5].

Данным документом для оценки защитной эффективности фильтров регламентировалось использование культуры микроорганизмов *Serratia marcescens*, *Escherichia coli* в виде аэрозоля. Распыление жидкой культуры предписывалось осуществлять с помощью распылителя эжекционного типа, отбора проб воздуха – аспирационными устройствами с сорбирующей жидкостью. После отбора проб сорбирующую жидкость следовало высевать на плотную питательную среду в чашках Петри и после инкубирования производить подсчет выросших колоний.

Дальнейшее развитие метод контроля эффективности фильтров по бактериальному аэрозолю получил в санитарно-эпидемиологических правилах СП 1.3.2322–08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней» [6]. В данном документе представлена методика проверки ФОВ по бактериальному аэрозолю, устанавливались требования к условиям проведения испытаний; критерием соответствия требованиям эффективности ФОВ считалось отсутствие роста микроорганизмов в пробах, отобранных после фильтра. Однако в процессе совершенствования методического обеспечения контроля эффективности ФОВ микробиологических лабораторий и с появлением нового класса защитных устройств – боксов микробиологической безопасности – стало очевидно, что метод с использованием бактериального аэрозоля обладает рядом недостатков:

- недостаточная корректность получаемых данных в связи с большим средним диаметром частиц аэрозоля, превосходящих размер бактерий;
- невозможность оценить защитную эффективность фильтра очистки воздуха, обеспечивающего приток в рабочую зону бокса;
- сложность, длительность проведения контроля, необходимость наличия сотрудников, обладающих необходимыми умениями;
- контаминация внутренних поверхностей бокса.

Очередным этапом развития методов оценки защитной эффективности ФОВ стал ГОСТ Р 51251–99, определяющий классификацию фильтров, устанавливаемых в системы очистки воздуха, который был разработан на основе двух европейских стандартов – EN 779 и EN 1822. Данный стандарт ввел две основные группы фильтров очистки воздуха: фильтры общего назначения (классы G1–F9) и фильтры специального назначения (классы E10–U17). Принятие этого стандарта имело важное значение, так как он позволил гармонизировать требования к воздушным фильтрам, принятым в России и Европе, а также достоверно интерпретировать результаты испытаний защитной эффективности импортного технологического оборудования для микробиологических лабораторий, оснащенного системами фильтрации воздуха.

Необходимо отметить, что ГОСТ Р 51251–99 ввел только общую классификацию воздушных фильтров без подробного описания процедуры их испытаний и определения класса эффективности. Позже в России был принят ГОСТ Р EN 779–2007, который учитывал требования действующего на тот момент в Евросоюзе стандарта EN 779. Дальнейшее совершенствование европейских стандартов привело к принятию нового документа – EN 779–2012, изменения в котором были учтены в новой версии стандарта России для фильтров общего назначения – ГОСТ Р EN 779–2014. В России был введен в действие ГОСТ Р EN 1822–1–2010 [7], который отражает положения европейского стандарта EN 1822–1:2009.

Введение данных стандартов позволило систематизировать требования к воздушным фильтрам по их классификации, появилось разделение фильтров на три группы вместо двух. Наряду с фильтрами грубой очистки (класс G1–G4) и тонкой очистки (класс F5–F9) добавлена группа средней очистки (M5–M6). Данное изменение не носит принципиального характера, а лишь подчеркивает различия характеристик фильтров грубой и тонкой очистки.

В связи с тем, что в новые версии стандартов ГОСТ Р EN 779–2014 и ГОСТ Р EN 1822–2–2012 были внесены изменения, не соответствующие положениям ГОСТ Р 51251–99, действие этого документа было отменено в 2014 году.

Необходимо акцентировать внимание на том, что в России в микробиологических лабораториях, выполняющих работы с ПБА, требованиями СанПиН 3.3686–21 в инженерно-технических системах обеспечения биологической безопасности, боксах микробиологической безопасности и ином оборудовании (лабораторное, производственное и т.п.) разрешается использовать высокоэффективные и сверхвысокоэффективные ФОВ классов Н и У.

Правовое регулирование требований к характеристикам ФОВ и их эксплуатации при манипуляциях с ПБА прежде всего определено градацией лабораторий по уровню биологической безопасности (УББ) [4]:

- базовые (УББ 1), разрешены: все виды работ с ПБА IV группы, проведение диагностических работ с ПБА IV группы в боксированном помещении в боксе микробиологической безопасности не ниже II класса;
- УББ 2, все виды работ с ПБА III–IV группы, с ПБА II группы без накопления (культивирования или концентрирования); лаборатории оборудуются автономными системами приточной и вытяжной вентиляции и оснащаются ФОВ класса Н11 на притоке и Н14 на выходе;

– изолированные (УББ 3), все виды работ с ПБА I группы (возбудитель чумы), II группы; проведение работ с вирусами I группы без накопления. Вентиляция оснащается фильтрами класса H14 на притоке и на выходе;

– максимально изолированные (УББ 4), разрешаются манипуляции с вирусами I группы патогенности, с неидентифицированными патогенами, вызывающими заболевания с клиникой, характерной для ПБА I–II групп и не изученной степенью опасности, исследования аэрозолей ПБА I–II групп. В системах вентиляции устанавливаются ФОВ класса H14 на притоке и два последовательно расположенных фильтра класса H14 на выходе.

Классификация, особенности эксплуатации и оценка задерживающей способности фильтров, используемых в микробиологических лабораториях, определяются стандартами, регламентирующими требования к высокоэффективным и сверхвысокоэффективным фильтрам:

– ГОСТ Р ЕН 1822–1–2010 Высокоэффективные фильтры очистки воздуха ЕРА, НЕРА, ULPA. Часть 1. Классификация, методы испытаний, маркировка;

– ГОСТ Р ЕН 1822–2–2012 Высокоэффективные фильтры очистки воздуха ЕРА, НЕРА, ULPA. Часть 2. Генерирование аэрозолей, испытательное оборудование, статистика счета частиц [8];

– ГОСТ Р ЕН 1822–3–2012 Высокоэффективные фильтры очистки воздуха ЕРА, НЕРА, ULPA. Часть 3. Испытания плоского фильтрующего материала [9];

– ГОСТ Р ЕН 1822–4–2012 Высокоэффективные фильтры очистки воздуха ЕРА, НЕРА, ULPA. Часть 4. Испытания фильтров на утечку (метод сканирования) [10];

– ГОСТ Р ЕН 1822–5–2012 Высокоэффективные фильтры очистки воздуха ЕРА, НЕРА, ULPA. Часть 5. Определение эффективности фильтрующих элементов [11].

Данные стандарты определяют эксплуатационные характеристики ФОВ, обеспечивающих особые требования к чистоте воздуха для фармакологических производств, чистых помещений, микробиологических лабораторий, и пр.

ГОСТ Р ЕН 1822–1–2010 устанавливает требования к ФОВ классов E10–U17 и определяет методики оценки эффективности фильтров на предприятии-изготовителе. Фильтры разделены на следующие группы:

– группа E – ЕРА фильтры (Efficient particulate air filter);

– группа H – НЕРА фильтры (High efficient particulate air filter);

– группа U – ULPA фильтры (Ultra-low penetration air filter).

Группы ЕРА и НЕРА отнесены к фильтрам высокой эффективности, группа ULPA – сверхвысокой эффективности.

Фильтры каждой группы разделяют на классы в зависимости от интегрального и локального значений их эффективности.

Группу E подразделяют на следующие классы:

– E10, эффективность $\geq 85\%$;

– E11, эффективность $\geq 95\%$;

– E12, эффективность $\geq 99,5\%$.

Группу H подразделяют на следующие классы:

– H13, эффективность $\geq 99,95\%$;

– H14, эффективность $\geq 99,995\%$.

Группу U подразделяют на следующие классы:

– U15, эффективность $\geq 99,9995\%$;

– U16, эффективность $\geq 99,99995\%$;

– U17, эффективность $\geq 99,999995\%$.

В вышеуказанном ГОСТе изложены общие требования к фильтрам:

– исполнение фильтров должно обеспечивать: удобство при монтаже, герметичность при установке в венткамерах, устойчивость к механическим нагрузкам;

– материалы фильтра должны быть коррозионно-устойчивы, в том числе к дезинфектантам, не должны выделять пыли и опасных соединений.

Фильтры испытываются при номинальной производительности, задерживающая эффективность определяется по счетной концентрации частиц размера, в отношении которых фильтр минимально эффективен. Используемый при этом термин «частицы с наиболее проникающим размером», являющийся дословным переводом определения «Most Penetrating Particle Size» (MPPS), нуждается, по нашему мнению, в уточнении. Он обозначает размер частиц аэрозоля, обладающих максимальной проникающей способностью через фильтр. Для фильтров классов НЕРА и ULPA, изготавливаемых из микростекловолоконистых материалов, размер частиц с максимальной проникающей способностью составляет примерно от 0,12 до 0,25 мкм [8].

Концентрация частиц детектируется до и после фильтра. Среднее значение эффективности и коэффициента проскока по всей рабочей поверхности фильтра называется интегральным. Локальные значения характеризуют показатель проскока в данной точке фильтра. Для определения эксплуатационных характеристик ФОВ, используемых в фильтровентиляционных системах (ФВС) микробиологических лабораторий, репрезентативным является показатель интегрального значения эффективности в связи с конструктивными и эксплуатационными особенностями ФВС.

ГОСТ Р ЕН 1822–2–2012 [8] регламентирует методы генерирования аэрозолей для проверки ФОВ и испытательное оборудование.

В качестве основного метода рекомендуется применять аэрозоль по ГОСТ Р ЕН 1822–1–2010. При испытании сверхвысокоэффективных фильтров классов U16 и U17 необходима высокая производительность генератора аэрозоля по частицам. Следует отметить, что концентрация и размеры частиц аэрозолей должны оставаться неизменными в процессе испытаний.

Жидкость для генерирования аэрозолей должна иметь низкое давление паров, обеспечивая этим незначительное испарение получаемых капель аэрозоля за период от момента их генерации до момента детекции. К возможным материалам для аэрозоля относятся: бис-(2-этилгексил)овый эфир себадиновой кислоты (диэтилгексилсебацинат (DEHS)), парафиновое масло, водный раствор NaCl и полиальфаолефин.

Генерирование аэрозолей для испытаний ФОВ осуществляется методами конденсации (гетерогенной и гомогенной) из парообразного состояния и распылением.

Чаще в практике используются генераторы аэрозоля, работающие по принципу распыления субстанции через двойную форсунку с сепаратором с использованием сжатого воздуха. Размер частиц может снижаться до малых значений при изменении давления газа, подаваемого в распылитель. Уменьшения размера частиц можно достичь растворением детектируемого вещества в растворителе, например пропанол. При аэрозолизации растворитель испаряется и остаются частицы меньшего размера, который зависит от соотношения субстанции к растворителю. Максимальная производительность по частицам у данного типа генераторов – $5 \times 10^{10} \times \text{с}^{-1}$.

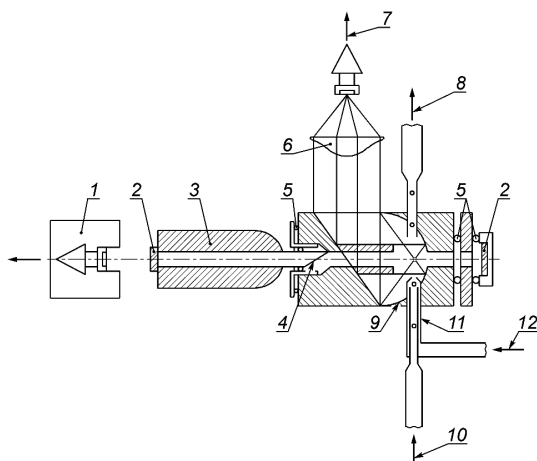


Рис. 1. Схема лазерного оптического счетчика частиц
1 – детектор; 2 – зеркало; 3 – гелий-неоновый лазер;
4 – брестеровское окно; 5 – уплотнительное кольцо;
6 – асферические линзы; 7 – фотоприемник; 8 – выход
аэрозолей; 9 – параболическое зеркало; 10 – вход
аэрозолей; 11 – насадка для аэрозолей; 12 – защитный
поток чистого воздуха

Детекция аэрозолей осуществляется с помощью счетчиков частиц, по принципу действия подразделяющихся на оптические счетчики, счетчики ядер конденсации, дифференциальные анализаторы подвижности.

В наиболее широко применяемом оптическом счетчике аэрозоль проходит через освещаемую измерительную камеру, частицы рассеивают свет и фотоприемник преобразует его в электрический импульс. Величина измеренного импульса определяет размер частиц, число импульсов в единицу времени дает концентрацию частиц в определенном объеме. Оптические счетчики частиц детектируют аэрозоли с размером частиц от 0,3 до 10,0 мкм.

Общая схема лазерного оптического счетчика приведена на рисунке 1.

Счетчики ядер конденсации предназначены для частиц, размер которых не позволяет провести их оптическое измерение. Частицы увеличиваются за счет конденсации паров определенных веществ до размера, при котором полученные капли детектируются фотометрическим методом. Перенасыщение, требуемое для конденсации паров, может быть выполнено двумя способами. При первом аэрозоль сначала насыщается парами при высокой температуре и затем охлаждается в специальной трубке [12]. Схема устройства показана на рисунке 2.

Поток аэрозоля сначала проходит через трубку, в которой он насыщается парами укрупняющего вещества, например, бутанола, затем через конденсационную трубку, где он охлаждается. Полученные капли регистрируются на фотодетекторе. При другом способе аэрозоль смешивается с более теплыми парами укрупняющей субстанции. Смешивание приводит к перенасыщению и последующей конденсации [13], укрупненные частицы определяются с помощью фотодетектора.

Счетчики ядер конденсации позволяют определять концентрацию аэрозолей с размером частиц от 50 нм до 0,8 мкм.

Следующий тип приборов – дифференциальный анализатор подвижности, где частицы классифицируются по их электрической подвижности. Электрическая подвижность частиц является функцией размера частиц

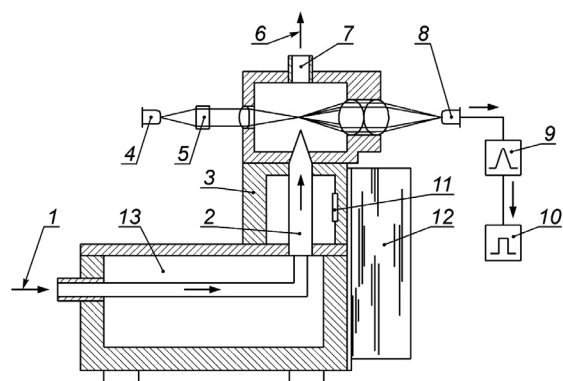


Рис. 2. Схема счетчика ядер конденсации
1 – вход аэрозолей; 2 – конденсационная трубка; 3 – термоизоляция; 4 – лазерный диод; 5 – система линз;
6 – выход аэрозолей; 7 – форсунка; 8 – фотоприемник;
9 – аналоговый сигнал; 10 – цифровой сигнал; 11 – элемент Пельтье; 12 – радиатор для отвода тепла;
13 – трубка насыщения и резервуар с укрупняющим субстратом

и величины их электрического заряда. Принципиальная схема дифференциального анализатора подвижности представлена на рисунке 3.

Анализатор представляет собой два концентрических цилиндрических электрода. Аэрозоль сначала получает электрический заряд путем введения ионизиро-

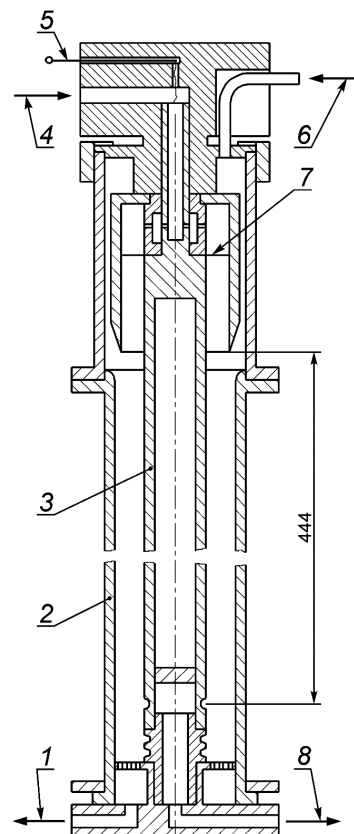


Рис. 3. Схема анализатора подвижности
1 – избыточный воздух; 2 – внешний электрод; 3 – центральный электрод; 4 – защитный воздух; 5 – высокое напряжение; 6 – полидисперсный аэрозоль;
7 – ламинатор потока; 8 – монодисперсный аэрозоль

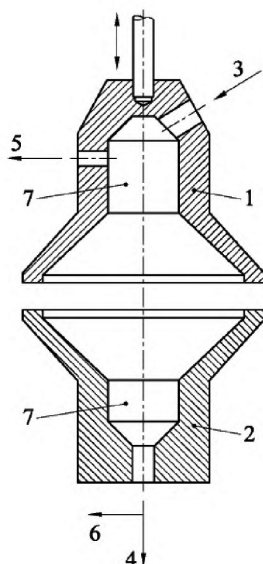


Рис. 4. Схема камеры для фиксации фильтрующего материала

1 – верхняя часть (подвижная); 2 – нижняя фиксированная часть; 3 – вход контрольного аэрозоля; 4 – выход аэрозоля; 5 – отбор проб до фильтра; 6 – отбор проб после фильтра; 7 – точки для измерения перепада давлений

ванного газа, затем подается в анализатор через круговой зазор вдоль электрода. Под влиянием электрического поля между электродами частицы с разной полярностью движутся к разным электродам.

Анализаторы подвижности позволяют проводить измерения аэрозолей частиц от 10 нм до 0,8 мкм.

Каждый прибор для измерения числа частиц аэрозоля имеет предельные допустимые значения концентрации, которые он способен определять. При превышении максимальных значений необходимо использовать системы разбавления, понижающие концентрацию аэрозоля

до заданного уровня добавлением чистого воздуха. Степень разбавления должна быть независимой от размера частиц и постоянной во времени [14].

Необходимо отметить, что счетчики частиц являются высокотехнологичными измерительными приборами и требуют периодического технического обслуживания, калибровки и поверки, которые должны выполняться аккредитованной организацией.

Любой ФОВ изготавливается из фильтрующего материала, представляющего собой полотно (мат). Производитель перед началом использования партии фильтрующего материала для изготовления ФОВ должен проверить его функциональные характеристики, в том числе коэффициент проницаемости. ГОСТ Р ЕН 1822–3–2012 описывает принципы испытания плоского фильтрующего материала высокоэффективных и сверхвысокоэффективных ФОВ.

При испытаниях установленных фильтров следует измерять перепад давления при нормативной скорости потока воздуха через материал и скорость потока воздуха. Анализ совокупности этих данных позволит дать заключение о заявленной производителем эффективности при нормированной производительности; сопротивление материала потоку воздуха при определенной скорости также является важным показателем, имеющим значение как при контроле фильтров, так и при проектировании систем вентиляции.

Расстояние от места введения аэрозоля до точки отбора пробы также имеет большое значение. Данный параметр должен обеспечивать перемешивание аэрозоля с воздухом до гомогенного состояния. При контроле эффективности отбор проб из воздуха выполняют до и после фильтрующего материала. Счетчиком частиц определяется концентрация для различных размеров частиц. Результаты используют для определения эффективности для данного фильтрующего материала и для определения частиц, при котором эффективность достигает минимального значения (MPPS).

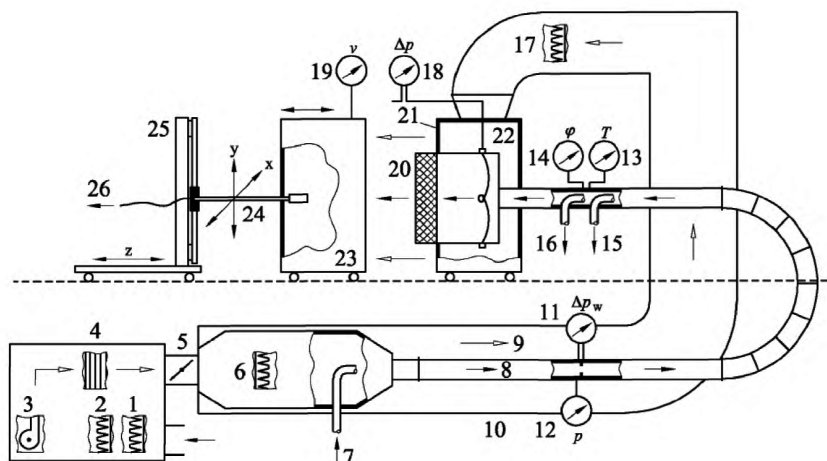


Рис. 5. Схема стенда для проверки фильтров методом сканирования

1 – предфильтр; 2 – фильтр; 3 – вентилятор; 4 – подогреватель; 5 – заслонки для регулирования; 6 – высокоэффективный фильтр для аэрозоля; 7 – ввод аэрозоля; 8 – поток контролируемого воздуха; 9 – поток защитного воздуха; 10 – система контроля давления; 11 – дифференциальный манометр; 12 – датчик атмосферного давления; 13 – датчик температуры; 14 – гигрометр; 15 – отбор проб для оценки размеров частиц; 16 – отбор проб до фильтра; 17 – высокоэффективный фильтр для защитного воздуха; 18 – дифференциальный манометр; 19 – датчик скорости защитного воздуха; 20 – испытуемый фильтр; 21 – выравниватель потока защитного воздуха; 22 – камера фильтра; 23 – камера сканирования; 24 – пробоотборник для контроля воздуха после фильтра; 25 – привод консоли пробоотборника; 26 – отбор проб воздуха после фильтра

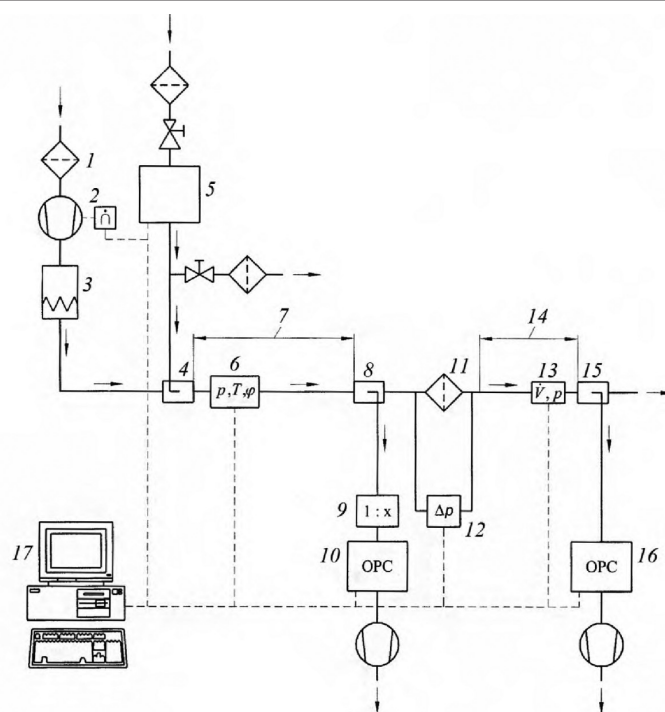


Рис. 6. Схема испытательного стенда для определения интегральной эффективности фильтра
 1 – предфильтр воздуха; 2 – вентилятор; 3 – нагреватель воздуха; 4 – ввод аэрозоля; 5 – генератор аэрозолей;
 6 – датчики температуры, давления и влажности; 7 – секция смешивания; 8 – пробоотбор до фильтра; 9 –
 система разбавления; 10 – счетчик частиц до фильтра; 11 – контролируемый фильтр; 12 – дифференциальный
 манометр; 13 – пробоотбор после фильтра; 14 – секция смешивания; 15 – пробоотборник для счета частиц
 после фильтра; 16 – счетчик частиц после фильтра; 17 – компьютер

Для проверки образца фильтрующего материала используется специальная камера, состоящая из двух секций. Схема камеры представлена на рисунке 4.

Камера фильтра должна обеспечивать возможность испытания образца фильтрующего материала круглой формы площадью 100 см². При выполнении испытаний необходимо обеспечить герметичность при размещении материала в камере. Контрольный аэрозоль направляется через входное отверстие в верхней части, концентрация аэрозоля должна быть равномерной по всей площади.

Перепад давления измеряют дифференциальным манометром, подсоединяемым трубками до и после фильтра.

Следует контролировать соответствие чистоты контролируемого воздуха требованиям ГОСТ Р ЕН 1822-1 и ГОСТ Р ЕН 1822-2 по концентрации частиц до и после фильтра при выключенном генераторе аэрозолей.

После испытаний фильтрующего материала следует провести такие же измерения для эталонного материала того же класса, что и контролируемый материал. Результаты подобных проверок позволяют оценить воспроизводимость результатов контроля.

При измерениях следует вычислять наименее благоприятное значение для доверительного интервала и применять его для расчета. Иными словами, до фильтра следует использовать нижний предел данных, а для измерений после фильтра используют верхний предел.

Оформление протокола является неотъемлемой и важной частью испытаний и регламентируется в соответствующих разделах ГОСТ.

Протокол испытаний плоского фильтрующего материала содержит обозначение типа фильтрующего ма-

териала, количество образцов, скорость потока воздуха, перечень оборудования для замеров, характеристики аэрозоля, перепад давления, размер МРПС, эффективность в точке МРПС, средняя эффективность.

Испытания фильтров методом сканирования описываются в ГОСТ Р ЕН 1822-4-2012. Данный стандарт устанавливает требования к испытаниям фильтрующих элементов. Метод относится ко всем фильтрам классов Н и U. Необходимо уточнить, что вышеуказанный стандарт регламентирует проверку образцов ФОВ в специальном стационарном испытательном комплексе – стенде. Подобным типом оборудования оснащаются испытательные лаборатории, аккредитованные на деятельность, связанную с проверкой ФОВ, входящие, как правило, в состав крупных предприятий по производству фильтров. Принципиальная схема подобного стенда представлена на рисунке 5.

Фильтр устанавливается в камеру, подается контрольный поток воздуха с заданным расходом, измеряется перепад давления. Конструкция пробоотборника должна обеспечивать возможность его перемещения со скоростью 10 см/с относительно поверхности фильтра. Пробоотборник должен перемещаться без пропусков. Зона после фильтра оборудуется кожухом, внутри которого очищенный воздух движется в направлении от фильтра.

В пробоотборнике соотношение сторон не должно превышать 15:1. Площадь пробоотборника – (9±1) см², расстояние между пробоотборником и фильтром от 10 до 50 мм.

Места фильтра с превышением проскока регистрируются. Если при сканировании фильтра сигнал о превышении в течение установленного времени не появился,

то такой фильтр не имеет утечек. При несоответствии значений проскока требованиям ГОСТ Р ЕН 1822–1–2010 фильтр классифицируется как не прошедший испытания. Данный метод позволяет определять незначительные повреждения фильтрующего материала, не определяемые вышеуказанными способами (интегральными).

Метод испытаний на масляную струйку [10] является качественным и предназначен для проверки наличия локальных утечек в ФОВ. Тест относится к визуальным методам контроля, позволяет определять крупные дефекты фильтрующего материала и не обнаруживает незначительные утечки. На испытуемый фильтр подается поток полидисперсного аэрозоля. Зона фильтра освещается сверху белыми (4000 К) люминесцентными или галогеновыми лампами яркостью более 1000 лк в рабочей плоскости. Зона фильтра затемняется, фон должен быть черным. Проскок обнаруживается по видимой струйке в месте утечки.

ГОСТ Р ЕН 1822–5–2014 [11] дополняет предыдущие стандарты данной серии методикой измерения интегральной эффективности. Данная методика основана на счете частиц с размером с наибольшей проникающей способностью. Метод позволяет контролировать ультрамалый проскок частиц ФОВ классов HEPA и ULPA как на месте установки ФОВ, что является необходимым требованием СанПиН 3.3686–21, так и в специальном стенде при проведении испытаний на этапах производственного или входного контроля. Схема данного стенда представлена на рисунке 6.

Отобранные пробы воздуха подаются в счетчики частиц. Между точкой отбора проб после фильтра и фильтром должен быть участок воздуховода для смешивания, обеспечивающий достоверность результата определения концентрации частиц после фильтра.

Заключение

Таким образом, загрязнение воздуха патогенными биологическими агентами, образующееся при выполнении работ в микробиологических лабораториях, осуществлении производственных процессов на предприятиях с использованием микроорганизмов, в инфекционных стационарах при лечении больных особо опасными инфекци-

онными заболеваниями и т.д., в соответствии с действующим законодательством обуславливает необходимость их оснащения системами вентиляции, оборудованными высокоэффективными фильтрами очистки воздуха, обеспечивающими защиту персонала и окружающей среды от патогенов.

Критически важным элементом систем очистки воздуха является фильтр очистки воздуха, обеспечивающий механическое задерживание ПБА в фильтрующей среде фильтра. Неисправность фильтра вследствие нарушения его целостности может привести к выходу патогена за пределы рабочей зоны, поражению персонала и загрязнению окружающей среды, что может повлечь возникновение массовых заболеваний. Для исключения подобных ситуаций ФОВ подлежат проверке для оценки их задерживающей эффективности.

Порядок использования и оценка эффективности фильтров очистки воздуха в микробиологических лабораториях регулируются СанПиН 3.36 86–21 и ГОСТами серии Р ЕН 1822. Указанные нормативные документы содержат указания по периодичности проверки фильтров и описание различных методов испытаний их эксплуатационных характеристик с указанием веществ для генерации тест-аэрозолей, приборного оснащения, состава и характеристик стендов для проверки. Методы проверки предназначены для фильтрующих материалов на этапе подготовки к производству, для ФОВ в специальных стендах, для ФОВ, установленных на место эксплуатации (венткамера, бокс микробиологической безопасности и т.п.).

Современная нормативная база позволяет правильно организовать, выполнить и точно интерпретировать полученные при испытаниях ФОВ результаты, что, в свою очередь, позволяет надежно обеспечивать биологическую безопасность при работах с ПБА.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Буянов В.В., Супрун И.П. Средства индивидуальной защиты для работ в микробиологических и вирусологических лабораториях. Черноголовка: ИПХФ РАН, 2001. 323 с. [Buyanov V.V., Suprun I.P. Sredstva individual'noi zashchity dlya rabot v mikrobiologicheskikh i virusologicheskikh laboratoriyakh. Chernogolovka: IPHF RAS; 2001. 323 p. (In Russ.)]
2. Дроздов С.Г., Гарин Н.С., Джиндоян Л.С., Тарасенко В.М. Основы техники безопасности в микробиологических и вирусологических лабораториях. Москва: Медицина, 1987. 256 с. [Drozdov S.G., Garin N.S., Dzhindoyan L.S., Tarasenko V.M. Osnovy tekhniki bezopasnosti v mikrobiologicheskikh i virusologicheskikh laboratoriyakh. Moscow: Meditsina; 1987. 256 p. (In Russ.)]
3. Мисников О.П. Микробные аэрозоли и ингаляционные технологии в медицине. Уфа: Гилем, 2011. 491 с. [Misnikov O.P. Mikrobnye aerozoli i ingalyatsionnye tekhnologii v meditsine. Ufa: Gilem; 2011. 491 p. (In Russ.)]
4. Санитарные правила и нормы «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»: СанПиН 3.3686–21. Введ. с 01.09.2021. М., 2021. 1092 с. [Sanitarnye pravila i normy «Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya po profilaktike infektsionnykh boleznei»: SanPiN 3.3686–21. Introduction from 01.09.2021. Moscow, 2021. 1092 p. (In Russ.)]
5. Санитарные правила «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности». Введ. с 01.05.1994. М., 1994. 152 с. [Sanitary rules «Safety of work with microorganisms of pathogenicity groups I–II». Introduced on 01.05.1994. Moscow, 1994. 152 p. (In Russ.)]
6. Санитарные правила «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней»: СП 1.3.2322–08. Введ. с 01.05.2008. М., 2008. 56 с. [Sanitarnye pravila «Bezopasnost' raboty s mikroorganizmami I–II grupp patogennosti». Introduced on 05.01.2008. Moscow, 2008. 56 p. (In Russ.)]
7. ГОСТ Р ЕН 1822–1–2010. Высокоэффективные фильтры очистки воздуха ЕРА, HEPA, ULPA. Часть 1. Классификация, методы испытаний, маркировка. Введ. с 29.12.2010. М., 2011. 12 с. [GOST R EN 1822–1–2010. Vysokoeffektivnyye fil'try ochistki vozdukhа ERA, NERA, ULPA. Chast' 1. Klassifikatsiya, metody ispytaniy, markirovka. Introduced on 29.12.2010. Moscow, 2011. 12 p. (In Russ.)]
8. ГОСТ Р ЕН 1822–2–2012. Высокоэффективные фильтры очистки воздуха ЕРА, HEPA, ULPA. Часть 2. Генерирование аэрозолей, испытательное оборудование, статистика счета частиц. Введ. с 08.11.2012. М., 2014. 20 с. [GOST R EN 1822–2–2012. Vysokoeffektivnyye fil'try ochistki vozdukhа ERA, NERA, ULPA. Chast' 2. Generirovanie aerorozolei, ispytatel'noe oborudovanie, statistika scheta chastits. Introduced on 08.11.2012. Moscow, 2014. 20 p. (In Russ.)]
9. ГОСТ Р ЕН 1822–3–2012. Высокоэффективные фильтры очистки воздуха ЕРА, HEPA, ULPA. Часть 3. Испытания плоского фильтрующего материала. Введ. с 08.11.2012. М., 2014. 18 с. [GOST R EN 1822–3–2012. Vysokoeffektivnyye fil'try ochistki vozdukhа ERA, NERA, ULPA. Chast' 3. Ispytaniya ploskogo fil'truyushchego materiala. Introduced on 08.11.2012. Moscow, 2014. 18 p. (In Russ.)]
10. ГОСТ Р ЕН 1822–4–2012. Высокоэффективные фильтры очистки воздуха ЕРА, HEPA, ULPA. Часть 4. Испытания фильтров

на утечку (метод сканирования). Введ. с 08.11.2012. М., 2014. 32 с. [GOST R EN 1822–4–2012. Vysokoeffektivnye fil'try ochistki vozdukha ERA, NERA, ULPA. Chast' 4. Ispytaniya fil'trov na utechku (metod skanirovaniya). Introduced on 08.11.2012. Moscow, 2014. 32 p. (In Russ.)]

11. ГОСТ Р EN 1822–5–2014. Высокоэффективные фильтры очистки воздуха ERA, NERA, ULPA. Часть 5. Определение эффективности фильтрующих элементов. Введ. с 24.10.2014. М., 2014. 24 с. [GOST R EN 1822–5–2014. Vysokoeffektivnye fil'try ochistki vozdukha ERA, NERA, ULPA. Chast' 5. Opredelenie effektivnosti fil'truyushchikh elementov. Introduced from 24.10.2014. Moscow, 2014. 24 p. (In Russ.)]

12. Bricard J., Delattre P., Madelaine G., Pourprix M. Detection of ultrafine particles by means of a continuous flux condensation nuclei counter. In Fine Particles. New York: Press Inc., 1976.

13. Kousaka Y., Niida T. Okuyama K., Tanaka H. Development of a Mixing Type Condensation Nucleus Counter. Journal Aerosol Science. 1982; 13: 231–240.

14. Remiarz R.J., Johnson E.M. A New Diluter for High Concentration Measurements with the Aerodynamic Particle Sizer. *TSI Quarterly*. 1984; 10 (1): 7–12.

УДК 618.33-007.12-07

DOI 10.24412/2220-7880-2025-2-80-84

К ВОПРОСУ О ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

¹Галыевеева А. Р., ²Юпатов Е. Ю.

¹ГАУЗ «Клиника медицинского университета», г. Казань, Россия (420015, г. Казань, ул. Толстого, д. 4), e-mail: adelcaramel96@mail.ru

²Казанская государственная медицинская академия-филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия (420015, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36)

Цель: провести систематический обзор новых исследований, связанных с этиологией, патогенезом, поиском современных маркеров в диагностике задержки роста плода (ЗРП) и методов ее лечения. Проведен поиск по базе данных Pubmed, Cochrane, SpringerLink, проанализировано 30 метаанализов и обзорных статей, опубликованных в течение последних 5 лет по теме «Задержка роста плода». Из них извлечены данные у 6 метаанализов и 14 систематических обзорных статей. Критерии включения: метаанализы, опубликованные в течение последних 5 лет. Критерии исключения: экспериментальные исследования, проводимые на лабораторных животных, оригинальные исследования, метаанализы, опубликованные ранее 2019 года. Одна из основных причин ЗРП – плацентарная недостаточность, которая может быть вызвана материнскими, плодовыми, генетическими, плацентарными факторами. Наиболее часто встречаемым плацентарным заболеванием в сочетании с ЗРП является материнская сосудистая мальперфузия (МСМ). Патогенез поздней ЗРП может быть обусловлен первичной сердечно-сосудистой дезадаптацией матери: сердечно-сосудистая система беременной остается похожей на таковую как у небеременных женщин. Начиная со второго триместра, когда плацента уже развита и увеличивает свой функциональный запрос, гиповолемическое состояние может привести к плацентарной гипоперфузии и измененному созреванию плацентарного ворсинчатого дерева и, следовательно, к измененному росту плода. ЗРП вносит основной вклад в перинатальную заболеваемость и смертность и несет в себе повышенный риск долгосрочных неврологических осложнений и осложнений, связанных с развитием нервной системы. Ультразвуковая доплерометрия и фетометрия в сочетании с биохимическими маркерами ЗРП в плазме беременных повысили бы возможность дифференциальной диагностики плодов с ЗРП от маловесных и соответствующих сроку гестации. Несмотря на активный поиск методов диагностики и лечения ЗРП, на данный момент проблема остается открытой и нуждается в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: ранняя, поздняя задержка роста плода, плацентарная недостаточность.

REVISITING FETAL GROWTH RETARDATION: A CURRENT STATE OF THE PROBLEM

¹Galyaveyeva A. R., ²Yupatov E. Yu.

¹Kazan Medical University Clinic, Kazan, Russia (420015, Kazan, L. Tolstoy St., 4), e-mail: adelcaramel96@mail.ru

²Kazan State Medical Academy Affiliate, Kazan, Russia (420015, Kazan, Butlerov St., 36)

The aim of the study is to study and analyze the latest research on etiology, pathogenesis, new markers for the diagnosis of fetal growth retardation (FGR), as well as treatment options. The electronic databases Pubmed, Cochrane, SpringerLink were used. 30 meta-analyses and review articles on the topic of FGR published over the past 5 years have been analyzed. Data obtained from 6 meta-analyses and 14 systematic review articles were extracted. Exclusion criteria: experimental studies conducted on laboratory animals, original studies, meta-analyses published earlier than 2019. One of the main causes of FGR is placental insufficiency, which can be caused by maternal, fetal, genetic, placental factors. The most common placental disease associated with FGR is maternal vascular malperfusion (MVM). The pathogenesis of late FGR may be due to mother's primary cardiovascular maladaptation. FGR makes a major contribution to perinatal morbidity and mortality and carries an increased risk of long-term neurological complications. Ultrasound dopplerometry and fetometry in combination with biochemical markers in the plasma of pregnant women could increase the possibility of differential diagnosis of small-for-gestational-age

fetuses with FGR and appropriate for gestational age fetuses. Despite an active search for methods of diagnosis and treatment of FGR, at the moment the problem remains unclear and further clinical studies are needed.

Keywords: early/late fetal growth restriction, placental insufficiency.

Введение

Эпидемиология

Задержка роста плода (ЗРП) относится к плодам, которые не достигли генетически заложенного потенциала роста. В настоящее время задержка роста плода является одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности, а также влияет на развитие ребенка и здоровье во взрослом возрасте [1].

По данным J. Kooiman et al., ЗРП осложняет от 8% до 10% беременностей во всем мире и чаще обусловлена плацентарной недостаточностью в высоко и среднеразвитых странах [2]. В исследовании Chew L. C. et al. сообщается, что в слаборазвитых и развивающихся странах частота ЗРП в 6 раз выше, чем в развитых, при том на азиатские континенты приходится 75% всех случаев. У беременных с преэклампсией с ЗРП в анамнезе частота рецидивов при последующих беременностях выше, чем при нормально протекающей беременности и составляет 20% [3]. По мнению Stefanie E. et al., основными факторами, приводящими к ЗРП, являются: статус питания матери до и во время беременности, курение, употребление алкоголя и наркотиков, социально-экономический статус, материнские заболевания, загрязнение воздуха и генетическая структура [4]. Несмотря на интерес исследователей к проблеме ЗРП, до сих пор в этом вопросе многое остается неясным: достоверность прогностических критериев, чувствительность и специфичность методов диагностики, эффективность лечения.

Цель: провести систематический обзор современных исследований, связанных с этиологией, патогенезом, поиском современных маркеров диагностики и лечения ЗРП.

Проведен поиск по базе данных Pubmed, Cochrane, Springer Link, проанализировано 30 метаанализов и систематических обзорных статей, опубликованных в течение последних 5 лет по теме задержки роста плода. Из них извлечены данные у 7 метаанализов и 13 систематических обзорных статей.

Критерии включения: метаанализы, систематические обзорные статьи, опубликованные в течение последних 5 лет. Критерии исключения: экспериментальные исследования, проводимые на лабораторных животных, оригинальные исследования, метаанализы и обзорные статьи, опубликованные ранее 2019 года.

Этиология и патогенез

По современным представлениям, одна из основных причин ЗРП – плацентарная недостаточность, которая может быть вызвана материнскими, плодовыми, генетическими, плацентарными факторами. Общепринято различают раннюю задержку роста плода – до 32 недель и позднюю – после 32 недель.

По мнению Zur R. L. et al., наиболее часто встречаемым плацентарным заболеванием в сочетании с ЗРП является материнская сосудистая мальперфузия (МСМ). По данным авторов, в норме спиральные артерии трансформируются под действием экстравиллезного цитотрофобласта (ЭЦ) на большой площади, занимая до 25% поверхности матки, с максимальной трансформацией в центре плаценты и нормальным ветвлением ворсинок. При МСМ ЭЦ не может нормально взаимодействовать

со спиральными артериями, особенно в центре плацентарного ложа [5].

Материнский кровоток с высокой скоростью поступает в межворсинчатые озера плаценты слишком рано. Это вызывает ее неравномерную и прерывистую перфузию. В результате происходит гипоксия – реоксигенация и активация иммунной системы, что подавляет рост и развитие плаценты и нарушает ее эндокринную и транспортную функции [6].

Поражение центральных спиральных артерий может привести к их окклюзии с образованием центральных, клиновидной формы областей инфаркта [5].

К другим, более редким, причинам плацентарной недостаточности относятся массивное перивиллезное отложение фибрина (МПФ), хронический гистиоцитарный интервиллизит, виллит неясной этиологии и сосудистая мальперфузия плода [7].

По данным Cornish E. F. et al., отличительными чертами этих нарушений являются инфильтрация ткани плаценты материнскими иммунными клетками и разрушение межворсинчатого пространства, где происходит газообмен между матерью и плодом. Виллит неясной этиологии характеризуется деструктивной инфильтрацией материнскими CD8+Т-лимфоцитами, ворсинок хориона, в сочетании с активацией ворсинчатых макрофагов плода. Хронический гистиоцитарный интервиллизит связан с избыточным накоплением материнских CD68+ гистиоцитов в межворсинчатом пространстве, что приводит к неблагоприятным исходам беременности, включая выкидыш в первом триместре, тяжелую задержку роста плода и позднюю внутриутробную гибель плода. МПФ диагностируется, когда более 25% межворсинчатого пространства занято фибрином, и, хотя МПФ само по себе не является воспалительным заболеванием, оно часто наблюдается в сочетании как с виллитом неясной этиологии, так и с хроническим гистиоцитарным интервиллизитом [7].

Сосудистая мальперфузия плода является рекомендуемой терминологией в Амстердамском консенсусном заявлении вместо ранее использовавшихся терминов, таких как тромботическая васкулопатия плода и обструктивные поражения сосудов плода. Этот термин включает в себя несколько состояний, таких как тромбоз, сегментарные аваскулярные ворсинки, ворсинчатый стромально-васкулярный кариорексис, сосудистое интрамуральное отложение фибрина, облитерация основных сосудов и сосудистая эктазия [8].

Патогенез поздней ЗРП может быть обусловлен первичной сердечно-сосудистой дезадаптацией матери: сердечно-сосудистая система беременной остается похожей на таковую как у небеременных женщин. Начиная со второго триместра, когда плацента уже развита и увеличивает свой функциональный запрос, гиповолевическое состояние может привести к плацентарной гипоперфузии и измененному созреванию плацентарного ворсинчатого дерева и, следовательно, к измененному росту плода [9].

В статье Malhotra A. et al. показано, что ЗРП с ранним началом является более тяжелым вариантом, связанным со значительным нарушением плацентарной перфузии, приводящим к хронической гипоксии пло-

да и к последующей сердечно-сосудистой адаптации плода внутриутробно. Такие плоды чаще рождаются недоношенными, их состояние ухудшается в течение нескольких недель, а новорожденные имеют высокий риск заболеваемости или смертности. Поздняя ЗРП является наиболее часто (до 80% случаев ЗРП) и обычно связана с меньшей плацентарной недостаточностью и гемодинамической адаптацией плода. Хотя плацентарная дисфункция является легкой, в этой группе существует высокий риск быстрого ухудшения состояния и мертворождения [10].

По данным Damhuis S.E. et al., ЗРП вносит основной вклад в перинатальную заболеваемость и смертность и несет в себе повышенный риск долгосрочных неврологических осложнений и осложнений, связанных с развитием нервной системы. Более того, дети, рожденные с ЗРП, подвергаются повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой жизни [11], что подтверждается в статье D'Agostin M., где сообщается о наличии нескольких исследований о связи между ЗРП и последующим развитием таких заболеваний, как ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания и рак [12].

Согласно статье D'Agostin M., существует гипотеза, согласно которой плоды, развивающиеся в неблагоприятной внутриутробной среде, адаптируются путем изменения своего эндокринно-метаболического статуса для экономии энергии и перенаправления питательных веществ к жизненно важным органам. Перепрограммирование на уровне печени предрасполагает к будущей дислипидемии, изменения в сосудах вызывают повреждение эндотелия и будущую гипертензию, а инсулинорезистентность способствует развитию метаболического синдрома (дислипидемия, жировая дистрофия печени, артериальная гипертензия и сахарный диабет II типа). На сегодняшний день имеющиеся данные свидетельствуют о том, что хроническая гипоксемия внутриутробно вызывает физиологические изменения функции вегетативной нервной системы, оксидативный стресс, нарушение секреции гормонов, а также функциональные и структурные изменения кровеносных сосудов [12].

Диагностика

В клинических рекомендациях «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» ЗРП обозначается как «замедление прироста показателей предполагаемой массы плода (ПМП) и/или окружности живота (ОЖ) либо значения ПМП и/или ОЖ менее 10 процентиля в сочетании с патологическими показателями кровотока по данным ультразвуковой доплерографии; или значения ПМП и/или ОЖ менее 3 процентиля». Однако согласно клиническим рекомендациям, так же «плод с размером выше 10-го процентиля может иметь ЗРП и повышенный риск неблагоприятного перинатального и отдаленного исхода» [13], что диктует необходимость поиска диагностических маркеров с целью своевременного выявления ЗРП и предотвращения неблагоприятных последствий для матери и плода.

В статье Nüsken E et al. показано, что соотношение растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFLT-1) и плацентарного фактора роста (PlGF) в образцах материнской крови можно использовать для выявления степени тяжести ЗРП при раннем фенотипе. Кроме того, высокий коэффициент соотношения связан с неблагоприятными неонатальными исходами, такими как внутриутробная гибель плода и преждевременные роды. По данным Nüsken E et al., в материнской сыворотке

крови у пациенток с ЗРП провоспалительные маркеры (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-альфа) повышены, тогда как противовоспалительный фактор интерлейкин-10 снижен, что подчеркивает наличие провоспалительного состояния, однако необходимы дальнейшие подтверждающие исследования [14].

МикроРНК (мРНК) – это небольшие некодирующие РНК, состоящие из 18–22 нуклеотидов, которые регулируют стабильность и трансляцию мРНК. мРНК играют роль в регуляции развития плаценты посредством пролиферации клеток трофобласта, апоптоза, миграции, инвазии и ангиогенеза [15].

По данным систематического обзора Kochhar P. et al., miR-374a-5p и miR-191-5p ассоциированы с преждевременными родами, ЗРП и преэклампсией. По мнению авторов, вполне возможно, что miR-374a-5p связана с осложнениями беременности из-за ее роли в подавлении провоспалительных маркеров, а miR-191-5p может участвовать в передаче сигналов клеток или в апоптозе, но точные механизмы, связанные с беременностью или плацентацией, неизвестны [15].

Несмотря на противоречивые результаты в литературе по уровням экспрессии мРНК в крови и тканях плаценты [16], на наш взгляд, это направление является весьма перспективным и значимым в поиске неинвазивных маркеров ЗРП.

По данным Hong J. et al., другие потенциальные биохимические маркеры ЗРП – бета-хорионический гонадотропин человека (β -ХГЧ), ассоциированный с беременностью протеин А плазмы (PAPP-A), дезинтегрин А и металлопротеаза 12 (ADAM12), плацентарный белок 13 (PP13), альфа-фетопроtein (AFP), ингибин А, активин А, фоллистатин, плацентарный гормон роста (PGH), молекула адгезии нервных клеток (N-CAM), фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), белки, связывающие инсулиноподобный фактор роста 1,3,4 (IGFBP-1, IGFBP-3 и IGFBP-4) и ингибитор сериновой протеазы Кунитца типа 1 (SPINT1) – не показали свою эффективность в качестве надежных маркеров для пренатального прогнозирования ЗРП [17], что обуславливает необходимость дальнейших исследований.

Одним из основных методов диагностики ЗРП является УЗИ. Так, в исследовании King V.J. et al. показано, что существует необходимость в ультразвуковых референсных значениях для пульсационных индексов во всех сосудах плода в зависимости от гестационного срока. Авторы предполагают, что ультразвуковая доплерометрия и фетометрия в сочетании с биохимическими маркерами ЗРП в плазме беременных повысили бы возможность дифференциальной диагностики плодов с ЗРП от маловесных и соответствующих сроку гестации [18].

Лечение

В клинических рекомендациях «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери» с целью лечения ЗРП не рекомендованы назначение силденафила, препаратов гепарина, оксигенотерапия, назначение доноров оксида азота и других сосудорасширяющих средств. Таким образом, на данный момент этиопатогенетической терапии ЗРП в российской медицине не существует [13].

Согласно метаанализу Cruz-Lemini M. et al., применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) снижает риск преэклампсии и других плацентарных осложнений у беременных из группы высокого риска и при начале терапии до 16 недель беременности. Комбинированное

использование НМГ и низких доз аспирина было связано со значительным снижением риска преэклампсии по сравнению с монотерапией низкими дозами аспирина. По данным авторов, при тяжелых и ранних формах плацентарных осложнений антикоагулянты потенциально могут улучшать плацентарную перфузию за счет увеличения притока крови к месту имплантации и уменьшения тромботических поражений, однако новые данные свидетельствуют о том, что НМГ могут также способствовать дифференцировке и инвазии трофобласта *in vivo*, предотвращать адгезию моноцитов, ингибировать фактор некроза опухоли, уменьшать сосудистую резистентность и влиять на функцию эндотелия. Однако существует важная клиническая и статистическая неоднородность, и эти результаты нуждаются в подтверждении в крупных клинических исследованиях [19].

Перспективными направлениями в лечении ЗРП, по данным Claartje Bruin et al., являются генная терапия сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF), антиоксидантная терапия L-аргинином, однако данные методы лечения нуждаются в дальнейшем изучении в крупных клинических исследованиях перед внедрением в клиническую практику [20].

Согласно статье Maki S. et al., тадалафил является перспективным терапевтическим средством для лечения ЗРП, которое может улучшить плацентарную функцию

с точки зрения маточно-плацентарной перфузии и обмена питательных веществ. Лекарственный препарат является ингибитором фосфодиэстеразы-5 с длительным периодом полувыведения и высокой селективностью. По данным авторов, тадалафил безопасен для беременных, плодов и новорожденных. Для более полного понимания роли тадалафила в лечении ЗРП необходимы дополнительные исследования [21].

По данным Mesacci F. et al., лечение правастатином 40 мг/день у беременных с ранней ЗРП было связано со значительно лучшим ангиогенным профилем, улучшая соотношение sFLT-1/PIGF. На фоне терапии правастатином время от постановки диагноза «ранняя ЗРП» до родоразрешения увеличивалось с более высоким весом новорожденных при рождении [9].

Заключение

Несмотря на активный поиск методов диагностики и лечения ЗРП, на данный момент проблема остается открытой и нуждается в дальнейшем изучении.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Шамугия В.В., Кузнецов П.А., Доброхотова Ю.Э. Влияние непрерывного профилактического приема ацетилсалициловой кислоты на гистологическую картину плаценты у беременных группы высокого риска развития задержки роста плода // ПМЖ. Мать и дитя. 2024. Т. 7. № 1. С. 12–17. [Shamugiya V.V., Kuznetsov P.A., Dobrokhotova Yu.E. Effect of the continuous prophylaxis with acetylsalicylic acid on the placental histological image in pregnant women at high risk of fetal growth restriction. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2024; 7 (1): 12–17. (In Russ.)] DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-2.
2. Kooiman J., Terstappen F., van Wagenveld L. et al. Conflicting Effects of Fetal Growth Restriction on Blood Pressure Between Human and Rat Offspring: A Meta-Analysis. *Hypertension*. 2020 Mar; 75 (3): 806–818. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14111. Epub 2020 Jan 27. PMID: 31983304.
3. Chew L.C., Verma R.P. Fetal Growth Restriction. 2023 Aug 8. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 32965939.
4. Stefanie E. Damhuis; Wessel Ganzevoort; Sanne J. Gordijn. (2021). Abnormal Fetal Growth. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.*, DOI: 10.1016/j.ogc.2021.02.002.
5. Zur R.L., Kingdom J.C., Parks W.T., Hobson S.R. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2020 Mar; 47 (1): 81–98. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.10.008. Epub 2019 Dec 18. PMID: 32008673.
6. Kamphof Hester D., Posthuma Selina, Gordijn Sanne J. Ganzevoort Wessel. Fetal Growth Restriction: Mechanisms, Epidemiology, and Management. *Maternal-Fetal Medicine* 4 (3): p 186–196, July 2022. | DOI: 10.1097/FM9.0000000000000161.
7. Cornish E.F., McDonnell T., Williams D.J. Chronic Inflammatory Placental Disorders Associated With Recurrent Adverse Pregnancy Outcome. *Front Immunol*. 2022 Apr 22; 13: 825075. DOI: 10.3389/fimmu.2022.825075. PMID: 35529853; PMCID: PMC9072631.
8. Spinillo A., Dominoni M., Mas F.D. et al. Placental fetal vascular malperfusion, neonatal neurologic morbidity, and infant neurodevelopmental outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2023 Dec; 229 (6): 632–640.e2. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.06.014. Epub. 2023 Jun 12. PMID: 37315755.
9. Mecacci F., Avagliano L., Lisi F. et al. Fetal Growth Restriction: Does an Integrated Maternal Hemodynamic-Placental Model Fit Better? *Reprod. Sci*. 28, 2422–2435 (2021). DOI: 10.1007/s43032-020-00393-2.
10. Malhotra A., Allison B.J., Castillo-Melendez M. et al. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Feb 7; 10: 55. DOI: 10.3389/fendo.2019.00055. PMID: 30792696; PMCID: PMC6374308.
11. Damhuis S.E., Ganzevoort W., Gordijn S.J. Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2021 Jun; 48 (2): 267–279. DOI: 10.1016/j.ogc.2021.02.002. PMID: 33972065.
12. D'Agostin M., Di Sipio Morgia C., Vento G., Nobile S. Long-term implications of fetal growth restriction. *World J. Clin. Cases*. 2023 May 6; 11 (13): 2855–2863. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i13.2855. PMID: 37215406; PMCID: PMC10198075.
13. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» М.: 2020.71с. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical recommendations. «Nedostatochny rost ploda, trebuyshchiy predostavleniya meditsinskoy pomoshi materi(zaderzka rosta ploda)». (In Russ.)]
14. Nüsken E., Appel S., Saschin L. et al. Intrauterine Growth Restriction: Need to Improve Diagnostic Accuracy and Evidence for a Key Role of Oxidative Stress in Neonatal and Long-Term Sequelae. *Cells*. 2024 Mar 13; 13 (6): 501. DOI: 10.3390/cells13060501. PMID: 38534344; PMCID: PMC10969486.
15. Kochhar P., Vukku M., Rajashekhar R., Mukhopadhyay A. microRNA signatures associated with fetal growth restriction: a systematic review. *Eur J. Clin Nutr*. 2022 Aug; 76 (8): 1088–1102. DOI: 10.1038/s41430-021-01041-x. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34741137.
16. Tagliaferri S., Cepparulo P., Vinciguerra A. et al. miR-16–5p, miR-103–3p, and miR-27b–3p as Early Peripheral Biomarkers of Fetal Growth Restriction. *Front Pediatr*. 2021 Mar 11; 9: 611112. DOI: 10.3389/fped.2021.611112. PMID: 33777862; PMCID: PMC7991078.
17. Hong J., Kumar S. Circulating biomarkers associated with placental dysfunction and their utility for predicting fetal growth restriction. *Clin Sci (Lond)*. 2023 Apr 26; 137 (8): 579–595. DOI: 10.1042/CS20220300. PMID: 37075762; PMCID: PMC10116344.
18. King V.J., Bennet L., Stone P.R. et al. Fetal growth restriction and stillbirth: Biomarkers for identifying at risk fetuses. *Front Physiol*. 2022 Aug 19; 13: 959750. DOI: 10.3389/fphys.2022.959750. PMID: 36060697; PMCID: PMC9437293.
19. Cruz-Lemini M., Vázquez J.C., Ullmo J., Llurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J. Obstet Gynecol*. 2022 Feb; 226 (2S): S1126–S1144.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.11.006. Epub 2021 Apr 20. PMID: 34301348.
20. Claartje Bruin; Stefanie Damhuis; Sanne Gordijn; Wessel Ganzevoort; (2021). Evaluation and Management of Suspected Fetal

УДК 340.6

DOI 10.24412/2220-7880-2025-2-84-87

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ПРОТЕОМИКИ В СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЕ

¹Макарова Е. А., ^{1,2}Аверкин Н. С.

¹ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия (440026, г. Пенза, ул. Красная, д. 40), e-mail: anns-m@mail.ru

²Областное бюро судебно-медицинской экспертизы, Пенза, Россия (440013, г. Пенза, ул. Светлая, стр. 1д)

Протеомика является одной из актуальных тем современной науки. Преимущества использования протеомики были подтверждены во многих клинических исследованиях, в ходе которых были открыты новые биомаркеры различных заболеваний. В области судебной медицины протеомика еще находится на стадии экспериментального применения. Цель: анализ литературных источников, посвященных перспективе применения методов протеомики в судебной медицине, в том числе для определения давности наступления смерти. Поиск материалов произведен в открытых научных базах данных (Google Scholar, PubMed Central, РИНЦ). В последние годы было опубликовано несколько статей с пилотными исследованиями, посвященными определению времени, в течение которого происходит деградация белков в тканях животных. В результате исследований были определены несколько белков, которые показали лучшую корреляцию с давностью наступления смерти. На основании проведенного анализа литературы сделан вывод, что со временем протеомика сможет найти широкое применение в судебной медицине. Для достижения этой цели необходимо дальнейшее углубленное изучение метода протеомики на тканях как животных, так и полученных от человека.

Ключевые слова: протеомика, судебно-медицинская экспертиза, масс-спектрометрия, белок, давность наступления смерти.

PROSPECTS FOR THE APPLICATION OF PROTEOMICS IN FORENSIC MEDICINE

¹Makarova E. A., ^{1,2}Averkin N. S.

¹Penza State University, Penza, Russia (440026, Penza, Krasnaya St., 40), e-mail: anns-m@mail.ru

²Regional Bureau of Forensic Medical Examination, Penza, Russia (440013, Penza, Svetlyaya St., build. 1d)

Proteomics is one of the most relevant topics of modern science. The benefits of using proteomics have been confirmed in many clinical studies, during which new biomarkers of various diseases have been discovered. In the field of forensic medicine, proteomics is still at the stage of experimental application. Objective: to analyze literary sources devoted to the prospects of using proteomics methods in forensic medicine, as well as to determine the prescription of death. The materials were searched in open scientific databases (Google Scholar, PubMed Central, RSCI). Several articles have been published with pilot studies of protein degradation time in animal tissues. As a result of the studies, several proteins were identified that showed a better correlation with determine the prescription of death. Based on the literature analysis, it was concluded that over time, qualitative and quantitative protein analysis may find wide application in both forensic medicine. To achieve this goal, further in-depth study of the proteomics method is necessary both on animal tissues and those obtained from humans.

Keywords: proteomics, forensic medical examination, mass spectrometry, protein, prescription of death.

Введение

Протеомика – это наука, являющаяся областью молекулярной биологии и занимающаяся изучением белкового состава биологических объектов, идентификацией отдельных белковых молекул и анализом их структурно-функциональных свойств. Наиболее часто используется анализ при помощи масс-спектрометрии с последующей обработкой [1, 2].

Цель: анализ литературных источников, посвященных перспективе применения методов протеомики

в судебной медицине, в том числе для определения давности наступления смерти (ДНС). Поиск материалов произведен в открытых научных базах данных (Google Scholar, PubMed Central, РИНЦ).

Основной задачей протеомики является количественный анализ экспрессии клеточных белков, постоянно изменяющихся под воздействием различных внешних условий. Эта наука также дает возможность произвести сравнительный анализ различных групп белков – от отдельных протеинов до полного протеома организма [3].

Перспективность методов протеомики уже была подтверждена в клинических исследованиях, например, открытие новых биомаркеров заболеваний, выявление белков, связанных с определенными заболеваниями, а также разработка новых лекарственных мишеней [4, 5]. В области судебной медицины протеомика еще находится на стадии экспериментального применения.

Согласно анализируемой литературе, протеомика может широко применяться в судебной медицине для оценки давности наступления смерти (ДНС), а также в криминалистике для анализа жидкостей и тканей организма, определения их индивидуальной принадлежности. Во время исследования анализируемые белки в образцах тканей идентифицируются и сравниваются с базой данных, показывающей скорость, с которой они деградируют с течением времени.

Преимуществом использования протеомики является ее способность обеспечить более полный анализ образца, чем геномный анализ [6, 7]. Следует отметить, что белок по своей структуре более стабилен, чем ДНК.

Стабильность белка делает применение протеомической масс-спектрометрии в судебно-медицинской экспертизе более удобным инструментом для анализа скомпрометированных образцов. Например, белки костной ткани способны сохраняться в окружающей среде в течение длительного периода времени [8]. Это подтверждается большим количеством работ, посвященных использованию протеомики в идентификации археологических видов [9–11]. Таким образом, протеомика позволяет установить личность человека не только в первые часы после смерти, но и через несколько столетий [12]. Имеются данные об успешном идентифицировании в США нескольких людей, умерших более 250 лет назад.

Объекты и методы исследования в протеомике

В настоящее время выделяют два подхода к проведению исследования в протеомике: «снизу вверх» [13] и «сверху вниз» [14]. Первый метод представляет собой анализ сложной группы пептидов, состоящей из интересующих исследователя белков, находящихся в образце. Затем данная смесь анализируется с целью идентификации отдельных белков. Второй подход заключается в отдельном исследовании конкретных белков, находящихся в образце, независимо друг от друга.

Объектами исследования в протеомике могут быть различные биологические жидкости (кровь, моча [15], слюна, спинномозговая жидкость), ткани, культуры клеток [16, 17].

Основными методами исследования в протеомике являются двумерный электрофорез в полиакриламидном геле и масс-спектрометрия (МС).

Протеомное исследование состоит из нескольких этапов:

1. Экстрагирование белка. Задачей первого этапа является выделение белка из исследуемого образца. При этом материал для исследования может быть в жидком (плазма крови, спинномозговая жидкость, моча, слюна и т.д.) или твердом виде (биопсии, клеточные культуры). При работе со вторым видом материала необходимо проведение экстракции, которая выполняется, как правило, при помощи различных протеаз, расщепляющих белки.

2. Разделение белков. Процесс разделения белков может основываться на различных параметрах (растворимости, размере, электрическом заряде и т.п.). Одним из таких методов, наиболее часто используемых в протеомике, является двумерный электрофорез [18]. Стоит отметить, что именно этот метод дал начало развитию

протеомики. В 1975 году учеными было предложено комбинировать денатурирующий электрофорез с изoeлектрическим фокусированием (ИЭФ) белков. Для ИЭФ используют стеклянную трубку, которая заполняется полиакриламидным гелем, содержащим специфические компоненты – амфолиты, создающие соответствующий градиент pH. Также существуют уже готовые полоски (стрипы) с нанесенным на них гелем. Каждый белок останавливается на участке pH, равном его изоэлектрической точке [19].

Затем стрипы или гель из трубки наносятся на готовую гелевую пластину для обычного электрофореза, где проводится разделение белков по молекулярной массе. В итоге получают двумерную белковую карту, где каждый белок представлен в виде пятнышка, размер и интенсивность которого пропорциональны его концентрации.

3. Идентификация белков. Наиболее часто для идентификации искомого белка используется измерение его ферментативной или иной активности. Основным методом в протеомике является масс-спектрометрия [20]. Современные масс-спектрометры позволяют решать большое количество задач, включая и идентификацию белка [21–23]. Основой процесса является сравнение измеренных пептидных масс в ходе электрофореза с массами известных пептидов из баз данных [24].

Спектр целевых белков для оценки давности наступления смерти еще ограничен, но уже сейчас в публикациях встречаются сведения о начале создания биобанков биологических объектов (кровь, моча, волосы, ногти и т.д.) в различных зарубежных странах. Данные биобанки могут служить эталонами для сравнения при выполнении последующих исследований [25].

Перспективы применения протеомики в судебной медицине и для определения давности наступления смерти

Оценка давности наступления смерти (ДНС) является важным аспектом деятельности судебно-медицинской экспертизы, но представляет собой сложную задачу. Сложность обусловлена тем, что после смерти тела подвергаются большому количеству физических, биологических и химических изменений, которые модифицируются в зависимости от действующих эндогенных и экзогенных факторов. Определение ДНС традиционно проводится с помощью анализа выраженности трупных изменений. Однако данные методы обладают невысокой точностью, что требует их совершенствования с целью повышения качества экспертиз [26, 27]. В настоящее время для оценки ДНС применяются несколько методов, часть из которых используется на практике, а остальные находятся лишь на стадии исследований.

Диагностика ДНС базируется на оценке трупных изменений (охлаждения трупа, трупного окоченения, сульфидных реакций) и степени их выраженности [28].

К новым методам определения ДНС можно отнести биохимическое исследование и молекулярно-генетические методы.

Биохимические методы показывают наибольшую достоверность при исследовании материала, взятого в первые часы после смерти. В более поздние сроки достоверность исследований снижается.

Биологические объекты, которые чаще всего встречаются на месте преступления, – кровь, сперма, слюна, влагалищные выделения – рутинно определяются при помощи специфичных биохимических тестов. Однако недостатком их применения является разрушение

ДНК, что приводит к непригодности объектов для дальнейшего молекулярно-генетического исследования. Поскольку судебно-медицинские образцы часто встречаются в малом количестве, применение биохимических тестов не всегда целесообразно. Поэтому в настоящее время подробно изучаются возможности использования протеомики на основе масс-спектрометрии для идентификации жидкостей и тканей организма, а также протеомное генотипирование [29].

Методы молекулярной диагностики находятся на стадии изучения, поэтому пока не нашли широкого применения на практике.

Определяя в образце ткани конкретные белки, данный метод является более надежным для оценки ДНС, в отличие от других методов, которые могут иметь большую погрешность.

Масс-спектрометрия, применяемая в протеомике, позволяет проводить качественный и количественный анализ белков, их идентификацию и секвенирование. Данный метод применялся к скелетной мышце (человека и крысы), печени (человека и мыши) и кости (человека и свиньи). Стоит отметить, что все исследования образцов мягких тканей проводились только при постоянной лабораторной температуре (20–25 °C) [30, 31, 32].

В 2023 году была опубликована статья, в которой было представлено пилотное исследование [33], основанное на протеомном подходе масс-спектрометрии для оценки кинетики деградации белков скелетных мышц свиньи при двух разных температурах, 21 °C и 6 °C, с последовательным отбором проб из образцов через 5 минут (T0) после смерти и затем через 24 (T1), 48 (T2), 72 (T3), 96 (T4) и 120 ч (T5) инкубации при 21 °C. Затем белковые экстракты из образцов были проанализированы с помощью жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (МС) с количественным определением. В результате дифференциального анализа протеома было выявлено 91 изменение из 680 идентифицированных белков в моменты времени T1, T3 и T5 по сравнению с T0.

Протеомный анализ на основе масс-спектрометрии позволил идентифицировать 22 белка, которые продемонстрировали 3 различных профиля деградации (кластера). Из тех белков, которые показали лучшую корреляцию с ДНС, 3 были подтверждены с помощью иммуноблоттинга.

Таким образом, протеомное исследование с использованием масс-спектрометрии является перспективным в потенциальном использовании белковых маркеров для оценки ДНС. Полученные результаты исследований позволяют предположить возможность применения данного метода к скелетной ткани человека.

Исследования, опубликованные в различных источниках, показывают, что протеомика может использо-

ваться для определения не только давности наступления смерти, но и ее причины. В 2020 году было опубликовано пилотное исследование по возможности применения протеомики в диагностике смерти от утопления [34]. В настоящее время диагноз утопления в большей степени основан на результатах вскрытия, за исключением других причин смерти, интерпретируемых в контексте обстоятельств смерти. Недавние исследования в области биохимии, гистологии и иммуногистохимии показали очень интересные результаты по посмертной диагностике смерти от утопления, дополняющие классические результаты вскрытия.

В данном исследовании определялись уровни белков аполипопротеина А1 (апоА1) и альфа-1 антитрипсина. Уровни апоА1 преобладали в группе утопления, в то время как уровни белка альфа-1 антитрипсина показали противоположную тенденцию. Таким образом, авторы предлагают аполипопротеин А1 и α -1 антитрипсин в качестве ценных биомаркеров утопления. Это говорит о том, что протеомика также может быть использована для определения причины смерти. Кроме того, в литературе описываются другие потенциальные варианты использования протеомики. Например, при помощи протеомного анализа фрагментов ткани на поверхности пули возможно определить органы, через которые прошла конкретная пуля. Однако для внедрения данного метода в практическую деятельность необходимо создание базы данных белковых паттернов органов [35, 36].

Исследования показывают, что протеомика в перспективе сможет применяться не только для определения ДНС, но и для анализа отпечатков пальцев [37–39], идентификации видов животных, оценке биологического возраста скелетных образцов [40], что может способствовать дальнейшему развитию данной области.

Заключение

Таким образом, в настоящее время протеомика является перспективной областью исследований и со временем сможет найти широкое применение в судебной медицине. В частности, было доказано, что протеомное исследование является надежным и хорошо работает на моделях тканей животных. Безусловно, дальнейшие исследования с тканями человека будут необходимы для подтверждения возможности использования протеомики в рамках судебной экспертизы.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Гришин Е. М. Оценочные методы в протеомике // Управление большими системами: сборник трудов. 2022. № 95. С. 47–61. [Grishin E. M. Evaluation methods in proteomics. *Upravlenie bol'shimi sistemami: sbornik trudov*. 2022; (95): 47–61. (In Russ.)]
2. Сучков С. В., Гнатенко Д. А., Костюшев Д. С. и др. Протеомика как фундаментальный инструмент доклинического скрининга, верификации анализов и оценки применяемой терапии // Вестник РАМН. 2013. № 1. С. 65–71. [Suchkov S. V., Gnatenko D. A., Kostyushev D. S. et al. Proteomics as a fundamental tool for preclinical screening, verification of analyses and evaluation of applied therapy. *Vestnik RAMN*. 2013; (1): 65–71. (In Russ.)]
3. Sacco M. A., Aquila I. Proteomics: A New Research Frontier in Forensic Pathology. *Int J. Mol. Sci.* 2023; 24 (13): 10735. DOI: 10.3390/ijms241310735.

4. Zhao M. et al. A comparative proteomics analysis of five body fluids: plasma, urine, cerebrospinal fluid, amniotic fluid, and saliva. *Proteomics Clinical Applications*. 2018; 12 (6): 1800008. DOI: 10.1002/prea.201800008.
5. Смирнова Е. С., Кожушко Ю. С., Абасс Л. Применение протеомных технологий в отрасли медицины // Вестник науки и образования. 2021. № 118. [Smirnova E. S., Kozhushko Yu. S., Abass L. Application of proteomic technologies in the field of medicine. *Vestnik nauki i obrazovaniya*. 2021; (118). (In Russ.)]
6. Zapico S. C., Adserias-Garriga J. Postmortem Interval Estimation: New Approaches by the Analysis of Human Tissues and Microbial Communities' Changes. *Forensic Sci.* 2022; 2: 163–174. DOI: 10.3390/forensicsci2010013.
7. Pittner S., Ehrenfellner B., Zissler A. et al. First application of a protein-based approach for time since death estimation. *International*

- journal of legal medicine*. 2017; 131 (2): 479–483. DOI: 10.1007/s00414-016-1459-4.
8. Mason K.E., Anex D., Grey T. et al. Protein-based forensic identification using genetically variant peptides in human bone. *Forensic Sci Int*. 2018; 288: 89–96. DOI: 10.1016/j.forsciint.2018.04.016.
 9. Cappellini E., Prohaska A., Racimo F. et al. Ancient biomolecules and evolutionary inference. *Annu Rev. Biochem.* 2018; 87: 1029–1060. DOI: 10.1146/annurev-biochem-062917-012002.
 10. Briggs D.E., Evershed R.P., Lockheart M.J. The biomolecular paleontology of continental fossils. *Paleobiology*. 2000; 26: 169–193.
 11. Torti A., Lever M.A., Jorgensen B.B. Origin, dynamics, and implications of extracellular DNA pools in marine sediments. *Mar. Genom.* 2015; 24: 185–196. DOI: 10.1016/j.margen.
 12. Wadsworth C., Buckley M. Proteome degradation in fossils: investigating the longevity of protein survival in ancient bone. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2014; 28 (6): 605–615. DOI: 10.1002/rcm.6821.
 13. Di Silvestre D., Brambilla F., Agnetti G., Mauri P. Bottom-Up Proteomics. Agnetti G., Lindsey M., Foster D. (eds) *Manual of Cardiovascular Proteomics*. 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-31828-8_7.
 14. Pamreddy A., Agender R.P. Top-down proteomics: applications, recent developments and perspectives. *Journal of Applied Bioanalysis*. 2016; 2 (2): 52–75.
 15. Bastos P., Trindade F., Ferreira R.L.-M. A. et al. EDTA-functionalized magnetic nanoparticles: A suitable platform for the analysis of low abundance urinary proteins. *Talanta*. 2017; 170: 81–88. DOI: 10.1016/j.talanta.2017.03.087.
 16. Blackburn K., Bustamante-Marin X., Yin W. et al. Quantitative Proteomic Analysis of Human Airway Cilia Identifies Previously Uncharacterized Proteins of High Abundance. *Journal of Proteome Research*. 2017; 16 (4): 1579–1592. DOI: 10.1021/acs.jproteome.6b00972.
 17. Kwasnik A., Tonry C., Ardlie A.M., Butt A.Q., Inzitari R., Pennington S.R. Proteomes, Their Compositions and Their Sources. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 919: 3–21. DOI: 10.1007/978-3-319-41448-5_1.
 18. O'Farrell P.H. High resolution two-dimensional electrophoresis of proteins. *J. Biol Chem.* 1975 May 25; 250 (10): 4007–21.
 19. Moshkovskii S.A., Serebryakova M.V., Kuteykin-Teplyakov K.B. et al. Ovarian cancer marker of 11.7 kDa detected by proteomics is a serum amyloid A1. *Proteomics*. 2005; 5 (14): 3790–7. DOI: 10.1002/pmic.200401205.
 20. Писарев Д.И. Классические и современные методы масс-спектрометрии // Актуальные проблемы медицины. 2012. № 10. [Pisarev D.I. Classical and modern methods of mass spectrometry. *Aktual'nye problemy meditsiny*. 2012; (10). (In Russ.)]
 21. Sajic T., Yansheng L., Aebersold R. Using data-independent, high-resolution mass spectrometry in protein biomarker research: Perspectives and clinical applications. *Proteomics Clin. Appl.* 2015; 9: 307–321. DOI: 10.1002/prca.201400117.
 22. Shi T., Song E., Nie S. et al. Advances in targeted proteomics and applications to biomedical research. *Proteomics*. 2016; 16 (15–16): 2160–2180. DOI: 10.1002/pmic.201500449.
 23. Aebersold R., Mann M. Mass-spectrometric exploration of proteome structure and function. *Nature*. 2016; 537 (7620): 347–55. DOI: 10.1038/nature19949.
 24. Baker E.S., Liu T., Petyuk V.A. et al. Mass spectrometry for translational proteomics: progress and clinical implications. *Genome Med.* 2012; 4 (8): 63. DOI: 10.1186/gm364.
 25. Malm J., Fehniger T.E., Danmyr P. et al. Developments in biobanking workflow standardization providing sample integrity and stability. *Journal of Proteomics*. 2013; 16 (95): 38–45.
 26. Пиголкин Ю.И., Золотенкова Г.В. Внедрение современных достижений нейрогистологии в судебно-медицинскую практику // Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. № 2. С. 49–53. [Pigolkin Yu.I., Zolotenkova G.V. The introduction of modern achievements of neurohistology into forensic practice. *Tikhookeanskii zhurnal*. 2016; (2): 49–53. (In Russ.)]
 27. Madea B. Methods for determining time of death. *Forensic science, medicine, and pathology*. 2016; 12: 451–485. DOI: 10.1007/s12024-016-9776-y.
 28. Бердник Ю.А. Современные методы установления давности наступления смерти // Актуальные проблемы современной медицины и фармации. 2021. С. 1050. [Berdnik Yu.A. Modern methods of determining the prescription of death. *Aktual'nye problemy sovremennoi meditsiny i farmatsii*. 2021; 1050p. (In Russ.)]
 29. Bonicelli A., Mickleburgh H.L., Chighine A. et al. The 'ForensOMICS' approach for postmortem interval estimation from human bone by integrating metabolomics, lipidomics, and proteomics. *Elife*. 2022; 11: e83658. DOI: 10.7554/eLife.83658.
 30. Procopio N., Williams A., Chamberlain A.T., Buckley M. Forensic proteomics for the evaluation of the post-mortem decay in bones. *J. Proteomics*. 2018; 177: 21–30. DOI: 10.1016/j.jprote.2018.01.016.
 31. Choi K.M., Zissler A., Kim E. et al. Postmortem proteomics to discover biomarkers for forensic PMI estimation. *Int J. Legal Med.* 2019; 133 (3): 899–908. DOI: 10.1007/s00414-019-02011-6.
 32. Foditsch E.E., Saenger A.M., Monticelli F.C. Skeletal muscle proteins: a new approach to delimitate the time since death. *International journal of legal medicine*. 2016; 130 (2): 433–440. DOI: 10.1007/s00414-015-1204-4.
 33. Battistini A., Capitano D., Bailo P. et al. Proteomic analysis by mass spectrometry of postmortem muscle protein degradation for PMI estimation: A pilot study. *Forensic Sci Int*. 2023; 349: 111774. DOI: 10.1016/j.forsciint.2023.111774.
 34. Hernández-Romero D., Sánchez-Rodríguez E., Osuna E. et al. Proteomics in Deaths by Drowning: Diagnostic Efficacy of Apolipoprotein A1 and α -1Antitrypsin, Pilot Study. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10 (10): 747. DOI: 10.3390/diagnostics10100747.
 35. Dammeier S., Nahnsen S., Veit J. et al. Mass-Spectrometry-Based Proteomics Reveals Organ-Specific Expression Patterns To Be Used as Forensic Evidence. *J. Proteome Res.* 2016; 15 (1): 182–92. DOI: 10.1021/acs.jproteome.5b00704.
 36. Hanson E., Ballantyne J. Human Organ Tissue Identification by Targeted RNA Deep Sequencing to Aid the Investigation of Traumatic Injury. *Genes (Basel)*. 2017; 8 (11): 319. DOI: 10.3390/genes8110319.
 37. Parker G.J., McKiernan H.E., Legg K.M., Goecker Z.C. Forensic proteomics. *Forensic Sci Int Genet.* 2021; 54: 102529. DOI: 10.1016/j.fsigen.2021.102529.
 38. Duong V.A., Park J.M., Lim H.J., Lee H. Proteomics in forensic analysis: Applications for human samples. *Applied Sciences*. 2021; 11 (8): 3393. DOI: 10.3390/app11083393.
 39. Francese S. Techniques for fingerprint analysis using MALDI MS: a practical overview. *Advances in MALDI and Laser-Induced Soft Ionization Mass Spectrometry*. 2016.
 40. Johnston E., Buckley M. Relative protein abundances and biological ageing in whole skeletal elements. *J. Proteome Res.* 2020; 20 (1). DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c00555.0.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.344-007.64-006.48

DOI 10.24412/2220-7880-2025-2-88-90

НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ОПУХОЛЬ В ДИВЕРТИКУЛЕ МЕККЕЛЯ

¹Ачинович С.Л., ²Нестерович Т.Н., ¹Ганусевич О.Н.

¹Учреждение «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», г. Гомель, Республика Беларусь (246041, Гомель, ул. Медицинская, 2), e-mail: ser.achinowitch2017@yandex.ru

²УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь (246144, Гомель, ул. Ланге, 5)

Дивертикул Меккеля (ДМ) – редкое врожденное заболевание тонкой кишки, поражающее около 2% населения. Частота нейроэндокринных опухолей (НЭО) в ДМ достигает 3%. По данным литературы, НЭО в ДМ считаются агрессивными из-за возможности раннего метастазирования; поэтому при хирургическом лечении опухолей размером более 0,5 см рекомендовано выполнение резекции прилежащего сегмента подвздошной кишки с брыжейкой. Патогистологическая диагностика включает стандартную окраску гематоксилином и эозином и иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) для подсчета индекса пролиферации Ki67, определения хромогранина А и синаптофизина. Исследование ИГХ-маркеров важно для определения прогноза и дальнейшей тактики лечения пациента. Несмотря на редкость НЭО, в целом отмечается увеличение частоты их обнаружения, однако сохраняется недостаточный уровень знаний отдельных аспектов этой патологии врачами хирургических и терапевтических стационаров. В данной статье нами представлен клинический случай НЭО в ДМ. Пациенту выполнено хирургическое лечение, учитывая данные морфологического исследования и инструментальных обследований, системная терапия не показана, проводится динамическое наблюдение. Данных по прогрессированию опухолевого процесса за время наблюдения нет.

Ключевые слова: дивертикул Меккеля, нейроэндокринная опухоль, хирургическое лечение.

NEUROENDOCRINE TUMOUR IN MECKEL'S DIVERTICULUM

¹Achinovich S.L., ²Nesterovich T.N., ¹Ganusevich O.N.

¹Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary, Gomel, Republic of Belarus (246041, Gomel, Meditsinskaya St., 2), e-mail: ser.achinowitch2017@yandex.ru

²Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus (246144, Gomel, Lange St., 5)

Meckel's diverticulum (MD) is a rare congenital disease of the small intestine affecting about 2% of the population. The incidence of neuroendocrine tumours (NET) in DM is about 3%. According to the published studies, NETs in the DM are considered aggressive due to early metastasis; therefore, resection of the adjacent segment of the ileum and the corresponding mesentery is recommended for tumours larger than 0.5 cm. Haematoxylin and eosin staining are necessary for morphological confirmation of the diagnosis of NET; immunohistochemistry is used to determine Ki67 proliferation index, chromogranin A and synaptophysin. Immunohistochemical markers are important for determining the patient's prognosis and treatment plan. Although NETs are rare, there is an increase in the frequency of their detection, in general. However, there is still an insufficient level of knowledge of this pathology by doctors of surgical and therapeutic specialties. In this article we present a clinical case of NET in DM. The patient underwent surgical treatment. Taking into account the findings of morphological and instrumental examination, systemic therapy wasn't not indicated. The patient is undergoing a dynamic follow-up. There is no evidence of tumour progression during the follow-up period.

Keywords: Meckel's diverticulum, neuroendocrine tumor, surgical treatment.

Введение

Дивертикул Меккеля (ДМ) – редкое врожденное заболевание тонкой кишки, поражающее около 2% населения. Чаще всего дивертикул образуется на расстоянии около 100 сантиметров проксимальнее илеоцекального клапана в результате неполной облитерации вителлинового (омфаломезентериального) протока на 5–8-й неделе беременности. ДМ состоит из трех слоев нормальной кишечной стенки: слизистого, мышечного и серозного. Этот истинный дивертикул иногда может содержать эктопическую ткань, чаще всего слизистую оболочку желудка (80–85%), в редких случаях является местом расположения нейроэндокринных опухолей (НЭО) [1]. Частота НЭО в ДМ достигает 3% [2]. Средний возраст

пациентов составляет 55 лет, при этом заболеваемость в 2,5 раза выше у мужчин, чем у женщин [3].

Считается, что НЭО, локализованные в аппендиксе или в толстой кишке, характеризуются менее агрессивным течением, чем локализованные в бронхах или тонкой кишке [2]. Частота метастазирования НЭО зависит от размера новообразования, опухоли более 2 см метастазируют в 80% случаев [3]. Наиболее часто метастазы выявляются в печени, реже – в костях и легких. У женщин метастазы встречаются в два раза чаще, чем у мужчин, что, скорее всего, связано с гормональными факторами [3]. Несмотря на редкость НЭО, в целом отмечен рост частоты их обнаружения, при этом сохраняется недостаточный уровень знания отдельных аспектов

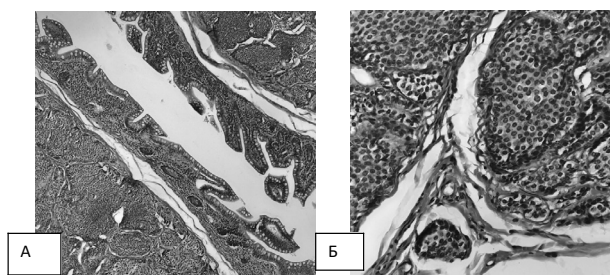


Рис. 1. Нейроэндокринная опухоль G1 в дивертикуле Меккеля. Окраска: гематоксилин и эозин. А – увеличение: окуляр 10×, объектив 4×. Б – увеличение: окуляр 10×, объектив 40×

этой патологии врачами хирургических и терапевтических стационаров [4]. Ранняя диагностика НЭО является сложной задачей, поскольку в большинстве случаев данные опухоли протекают бессимптомно или имеют неспецифические симптомы, а карциноидный синдром встречается лишь у 20–30% пациентов при генерализации опухолевого процесса [5].

Цель: провести краткий обзор данных клинических исследований и обсудить интересный клинический случай НЭО в ДМ.

Клиническое наблюдение

Пациент, 60 лет, поступил в хирургическое отделение общесоматического стационара для планового оперативного лечения: пластики паховой грыжи справа. 15.11.2022 выполнено хирургическое вмешательство. При интраоперационной ревизии в грыжевом мешке выявлена петля подвздошной кишки с ДМ, в стенке которого уплотнение до 1 см с учетом выявленной патологии, произведены клиновидная резекция участка подвздошной кишки с дивертикулом Меккеля и запланированное изначально грыжесечение по Лихтенштейну справа.

Макропрепарат фиксировался в 10%-ном нейтральном забуференном формалине и подвергался стандартной парафиновой проводке. Иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) проведено с использованием визуализирующей системы Master Polymer Plus Detection System (Испания). В качестве хромогена применен диаминобензидин. Использованы первичные антитела: синаптофизин, клон EP158, хромогранин А, клон LK2H0 (Vitro Master Diagnostica, Испания). При гистологическом и ИГХИ выявлена нейроэндокринная опухоль G1 (типичный карциноид) с вовлечением слизистого и подслизистого слоев ДМ (Хромогранин А+, Синаптофизин+, рСК+, Ki-67=1%) (рис. 1, 2).

12.01.2023 пациенту выполнено исследование крови на онкомаркер хромогранин А=42,5 мкг/л (норма <100).

Выставлен диагноз: Нейроэндокринная опухоль подвздошной кишки в дивертикуле Меккеля рT1N0M0G1 I стадия.

Пациент консультирован онкологом; на выполненных КТ грудной и брюшной полости признаков метастазирования не выявлено. С учетом данных морфологического исследования (инвазия до подслизистого слоя, низкий уровень пролиферативной активности, отсутствие опухоли в краях резекции, низкий уровень онкомаркера хромогранина А в крови, отсутствие данных по регионарным и отдаленным метастазам), в послеоперационном периоде проведение системного лечения не показано.

Обсуждение

По данным литературы, НЭО в ДМ считаются агрессивными из-за возможности раннего метастази-

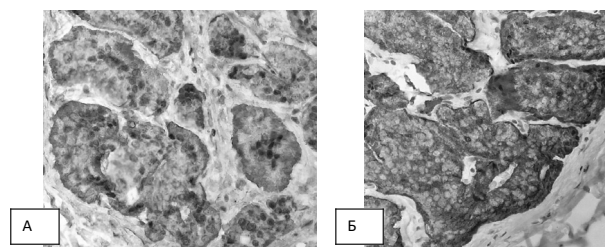


Рис. 2. А – нейроэндокринная опухоль G1 в дивертикуле Меккеля. Иммуногистохимическая реакция с хромогранинном А, клон LK2H0, (Vitro Master Diagnostica, Испания). Б – нейроэндокринная опухоль G1 в дивертикуле Меккеля. Иммуногистохимическая реакция с синаптофизинном, клон EP158, (Vitro Master Diagnostica, Испания). Контрокраска – гематоксилином Майера. Увеличение: окуляр 10×, объектив 40×

рования; поэтому при хирургическом лечении опухолей размером более 0,5 см рекомендовано выполнение резекции прилегающего сегмента подвздошной кишки с брыжейкой [3, 5, 6, 7]. Предполагаемый риск злокачественной трансформации ДМ в 70 раз выше, чем других неизмененных отделов подвздошной кишки, и риск увеличивается с возрастом. Таким образом, оптимальная тактика ведения пациентов с инцидентальным ДМ – хирургическое лечение в объеме резекции подвздошной кишки с дивертикулом.

Определение нейроэндокринной дифференцировки опухоли, по данным рутинного гистологического исследования, возможно только в 30% случаев [4]. Патогистологическая оценка включает стандартную окраску гематоксилином и эозином [8]. Выполняется подсчет количества митотических клеток на 10 полей увеличения микроскопа 400×. ИГХИ используют для подсчета индекса пролиферации Ki67, а также определения хромогранина А и синаптофизина. Другие маркеры, например цитокератин, используются для дифференциальной диагностики НЭО от феохромоцитомы или параганглиомы [8].

Исследование ИГХ-маркеров важно для определения прогноза и дальнейшей тактики лечения пациента. Например, НЭО со степенью дифференцировки G3 имеют худший прогноз по сравнению с G1/ G2 опухолями. Повышенный уровень хромогранина А ассоциируется с худшим прогнозом [9, 10].

Заключение

Частота НЭО в ДМ достигает 3%, из-за возможности раннего метастазирования данные опухоли считаются агрессивными. Поэтому при хирургическом лечении опухолей размером более 0,5 см целесообразно выполнение резекции прилегающего сегмента подвздошной кишки с брыжейкой. По данным рутинного гистологического исследования, определение нейроэндокринной дифференцировки опухоли возможно только в 30% случаев. Необходимо ИГХИ с определением индекса пролиферации Ki67, хромогранина А и синаптофизина. Исследование ИГХ-маркеров позволяет определить прогноз и дальнейшую тактику лечения пациента.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Chan C.K., Pham T., Bhagat Y.V. et al. Incidental Meckel's diverticulum with neuroendocrine tumor. *Cureus*. 2022; 14 (8): e27625. DOI: 10.7759/cureus.27625.
2. Белобородов В.А., Пинский С.Б., Батороев Ю.К. et al. Особенности морфологической диагностики нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // XXI век. Техносферная безопасность. 2017. Т. 2. № 3. С. 69–80. [Beloborodov V.A., Pinsky S.B., Batoroyev Yu.K. et al. Features of morphological diagnostics of neuroendocrine tumours of a digestive tract. XXI century. *Technosphere Safety*. 2017; 2 (3): 69–80. (In Russ.)]
3. Kabira S.A., Razab S.A., Kabirb S.I. Malignant neoplasms of Meckel's diverticulum; an evidence based review. *Annals of Medicine and Surgery*. 2019; 43: 75–81. DOI: 10.1016/j.amsu.2019.05.017.
4. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Диагностика и хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта // Анналы хирургической гепатологии. 2016. Т. 21. № 1. С. 13–20. [Maistrenko N.A., Romashchenko P.N., Lysanyuk M.V. Diagnosis and surgical treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. *Annals of HPB Surgery*. 2016; 21 (1): 13–20. (In Russ.)] DOI: 10.16931/1995-5464.2016113-20.
5. Canakis A., Lee L.S. Current updates and future directions in diagnosis and management of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2022; 14 (5): 267–290. DOI: 10.4253/wjge.v14.i5.267.
6. Gonzáles-Yovera J.G., Roseboom P.J., Concepción-Zavaleta M., et al. Diagnosis and management of small bowel neuroendocrine tumors: A state-of-the-art. *World J. Methodol.* 2022; 12 (5): 381–391. DOI: 10.5662/wjm.v12.i5.381.
7. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Орлова Р.В., Лысанюк М.В. Обоснование лечебно-диагностической тактики у больных с нейроэндокринными опухолями тонкой кишки // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2018. Т. 177. № 4. С. 28–37. [Romashchenko P.N., Maistrenko N.A., Orlova R.V., Lysanyuk M.V. The rationale for diagnostic and treatment tactics in patients with neuroendocrine tumor of the small intestine. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018; 177 (4): 28–37. (In Russ.)] DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-4-28-37.
8. Dillon J.S. Workup of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2020; 29 (2): 165–183. DOI: 10.1016/j.soc.2019.10.002.
9. Clift A.K., Kidd M., Bodei L., et al. Neuroendocrine Neoplasms of the Small Bowel and Pancreas. *Neuroendocrinology*. 2020; 110 (6): 444–476. DOI: 10.1159/000503721.
10. Лысанюк М.В., Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А. и др. Результаты диагностики и лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей // Практическая медицина. 2019. Том 17. № 4. С. 123–132. [Lysanyuk M.V., Romashchenko P.N., Maistrenko N.A. et al. Results of diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Practical Medicine*. 2019; 17 (4): 123–132. (In Russ.)] DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-123-132.

УДК 616.681-002.6

DOI 10.24412/2220-7880-2025-2-90-93

ПОЗДНИЙ (ТРЕТИЧНЫЙ) СИФИЛИС ЯИЧКА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Давидов М.И., Кислицын К.Г., Шерстобитова Е.П.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера», Пермь, Россия (614990, Пермь, Петропавловская, 26), e-mail: urasinovae@gmail.com

В статье рассмотрены вопросы распространенности, симптоматики, диагностики, лечения и профилактики сифилиса яичка на основе клинического наблюдения 65-летнего мужчины и анализа 38 случаев сифилиса яичка, описанных в мировой литературе. В клинику экстренно поступил мужчина, который 20 лет назад заразился сифилисом и неадекватно лечился. Изменения в левом яичке развивались постепенно в течение последних 2 лет. Госпитализирован с температурой 38°C, незначительными болями в яичке, которое было уплотнено и увеличено. При ультразвуковом исследовании в яичке обнаружено неправильной формы не-обычное яичное образование. Выполнена левосторонняя орхифуниктуэктомия с последующим назначением цефтриаксона. Удаленное яичко имело размеры 8×5×4 см, на разрезе содержало две гуммы диаметром 3 см каждая, окруженные плотной фиброзной тканью. Диагноз сифилиса подтвержден специалистом-венерологом. Наступило выздоровление. Профилактика сифилиса яичка заключается в адекватном лечении свежего сифилиса и качественной диспансеризации больных.

Ключевые слова: сифилис, яичко, гумма, сифилитический орхит, диагностика, оперативное лечение.

SYPHILITIC TESTES (A CASE REPORT)

Davidov M.I., Kislitsyn K.G., Sherstobitova E.P.

E.A.Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia (614990, Perm, Petropavlovskaya, 26), e-mail: urasinovae@gmail.com

The article discusses prevalence, symptoms, diagnosis, treatment and prevention for testicular syphilis based on the clinical observation of a 65-year-old man and analysis of 38 cases of testicular syphilis described in the world literature. The man who had contracted syphilis 20 years ago and received inadequate treatment has been urgently admitted to the clinic. Changes in the left testicle have developed gradually over the past 2 years. He was hospitalized with a temperature of 38°C and pain in the testicle, which was hardened and enlarged. Ultrasound examination revealed an irregular shaped cell formation in the testicle. A left orchidectomy was performed followed by ceftriaxone administration. The removed testicle measured 8×5×4 cm. When cut, it contained two gummas, each 3 cm in diameter, surrounded by a dense fibrous tissue. Recovery. Prevention of testicular syphilis consists of adequate treatment of early syphilis and regular high-quality check ups.

Keywords: syphilis, testis, gumma, syphilitic orchitis, diagnosis, surgical treatment.

Введение

Проблема диагностики и лечения сифилиса для России весьма актуальна [1]. В 1990-х годах заболеваемость сифилисом в стране увеличилась в 15,8 раза [2] и сохраняется на высоком уровне. Ломка прежней системы здравоохранения, появление большого числа частнопрактикующих врачей привели к тому, что в обществе увеличивается число больных сифилисом, которые не лечились или не прошли в полном объеме адекватного стационарного лечения. В связи с этим увеличилось число больных с поздними формами заболевания, приводящими к поражению сердечно-сосудистой системы, печени, почек и других внутренних органов. Поэтому в научном мире усилился интерес к изучению позднего висцерального сифилиса [3].

Достаточно редкой и малоизученной формой висцерального сифилиса третичного периода является сифилис яичка [2, 4, 5].

Клиническое наблюдение

Больной М., 65 лет, поступил в урологическую клинику Пермского медицинского университета на базе ГКБ № 2 г. Перми в экстренном порядке с жалобами на тупые неинтенсивные боли (3 балла по 10-балльной Визуальной аналоговой шкале) в левом яичке, увеличение яичка в размерах, повышение температуры тела. Неприятные ощущения в левой паховой области и левом яичке беспокоили в течение 2 лет, около года назад яичко стало увеличиваться в размерах, в последние 3 месяца периодически отмечал субфебрильную температуру тела, легкое покраснение кожи мошонки. Однако боли в яичке практически отсутствовали. К врачам урологического и венерологического профиля не обращался. Лечился у терапевта и эндокринолога в связи с жалобами на боли в правом подреберье и области сердца, легкую одышку, повышение артериального давления и уровня глюкозы крови. Стационарное лечение не получал, сифилис врачами не подозревался, соответствующие пробы на сифилис не выполнялись. Врачи поликлиники выставляли ему следующие диагнозы: сахарный диабет II типа, хронический гепатит, атеросклероз коронарных сосудов с нарушением сердечного ритма, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия. Накануне поступления повысилась температура тела, появились несильные боли в левом яичке. При госпитализации больной утаил, что около 20 лет назад перенес сифилис. В разводе с женой около 16 лет. В последние 10 лет не живет половой жизнью, ибо вследствие сопутствующих заболеваний у него возникла эректильная дисфункция. Туберкулез у себя и родственников отрицает, ежегодно проходит флюорографию. Объективно: состояние удовлетворительное. Температура тела 38,0°C. На кожных покровах высыпаний нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. В легких дыхание везикулярное. Выслушивается систолический шум и акцент 2 тона на аорте. Пульс 79 ударов в минуту, определяется экстрасистолия. АД 170/90 мм рт. ст. Пальпаторно отмечена болезненность в правом подреберье. Печень увеличена, край ее определяется на 3 см ниже реберной дуги, плотный, слегка болезненный. Склеры желтушные. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются, симптом Пастернацкого отрицательный. Половой член без патологии. Рубчиков и других следов перенесенного сифилиса на гениталиях не обнаружено (что не исключает наличие эрозий в прошлом). Кожа левой половины мошонки слегка гиперемирована, складки сглажены. Левое яичко размером 8×6×5 см, увеличенное, «тяжелое», бугристое, болезненное. Оно имеет неравномерную

плотность – участки плотноэластической консистенции чередуются с зоной повышенной (деревянистой) плотности; в одном участке определено размягчение. Придаток левого яичка утолщен, уплотнен, безболезнен. Правое яичко без патологии. При физикальном осмотре не обнаружено четкообразного семявыносящего протока, свищей и других признаков туберкулеза яичка и придатка. Паховые лимфоузлы не пальпируются. Ректальное пальцевое исследование: предстательная железа 4×3×2 см, без патологии. Ультразвуковое исследование (УЗИ) (рис. 1, а, б): левое яичко значительно увеличено и содержит неправильной формы большое ячеистое образование с эконегативными структурами (эхографическая картина своеобразна и не соответствует признакам неспецифического орхита и эпидидимоорхита, а также опухоли яичка; ретроспективно она расценена как признак сифилитической гуммы). Анализ крови: эритроциты $3,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 106 г/л, лейкоциты $7,9 \times 10^9/л$, нп. 4%, нс. 82%, лимфоциты 9%, моноциты 5%, СОЭ 38 мм/ч. Анализ мочи: белок 0,5 г/л; лейкоциты до 150, эритроциты 5–6 в поле зрения. Бакпосев мочи: *E. coli* с низким микробным числом – 102 в 1 мл мочи. Биохимический анализ крови: глюкоза 7,6 ммоль/л, билирубин общий 20,6 мкмоль/л (непрямой – 17,0), АСАТ 58 ед./л, АЛАТ 34 ед./л, мочевины 6,1 ммоль/л, креатинин 80 мкмоль/л. Электрокардиография: нарушение внутрипредсердной проводимости. Рентгенограмма грудной клетки и легких без патологии, признаков туберкулеза легких нет, на обзорной урограмме тени кальцинатов в простате. По результатам УЗИ диффузное увеличение печени; в почках, мочевых путях и простате признаков туберкулеза и другой патологии не обнаружено.

С диагнозом «острый эпидидимоорхит слева» через 2 часа после госпитализации больной оперирован под эпидуральной анестезией. Скотомия. Мобилизовано тупым и острым путем левое яичко, которое значительно увеличено и имеет очень необычный вид, а нижняя половина его – деревянистой плотности. После консилиума у операционного стола в связи с подозрением на злокачественную опухоль яичка выполнена левосторонняя орхифунгулектомия. Макропрепарат (рис. 2, 3): яичко имеет размеры 8×5×4 см, на разрезе содержит 2 узла диаметром по 3 см каждый губчатого вида мягкой консистенции. Один зеленовато-желтый, второй – коричневатый-розовый. Оба гуммозных узла с периферии окружены плотной фиброзной тканью. Гистологическое исследование: в ткани яичка в центре каждой гуммы расположен массивный участок влажного некроза, окруженный диффузно лимфоплазматическими клетками, с крупными плазматическими клетками типа Маршалко–Унна, а также гистиоцитами, эпителиоидными и гигантскими клетками. Просветы сосудов сужены, стенки сосудов пролиферированы. С периферии каждая гумма окружена пролиферирующей соединительной тканью. Семенные каналы атрофированы. Гистологически нет признаков туберкулеза и рака яичка, в том числе опухолей из зародышевых клеток.

Заключение: хроническое специфическое продуктивное воспаление, гистологические признаки сифилитической гуммы. Послеоперационный период протекал без осложнений. Больному был назначен цефтриаксон внутримышечно, в дозе 1 г, 1 раз в день. В послеоперационном периоде больной признался, что имел сифилис около 20 лет назад, но не раскрыл, от кого заразился, как и где лечился от него. Вероятнее всего, он лечился не в венерологическом стационаре, а амбулаторно у частнопрактикующего врача и не получил полного курса

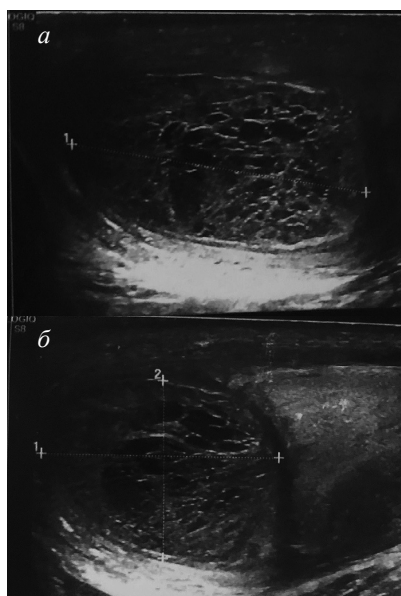


Рис. 1, а, б. Эхограмма левого яичка больного М., 65 лет



Рис. 2. Удаленные единым блоком у больного М. увеличенное бугристое неправильной формы яичко, придаток яичка (виден снизу) и семенной канатик



Рис. 3. Пораженное сифилисом яичко на разрезе. Видны две сифилитические гуммы

терапии. Больному была выполнена, согласно инструкции для соматических стационаров [3], реакция микропреципитации (РМП) с плазмой и инактивированной сывороткой. Она оказалась слабоположительной, что нередко бывает у больных с третичным сифилисом [3]. Произведенная следом реакция связывания комплемента (РСК) Вассермана была положительной. Через 9 сут. после операции рана зажила первичным натяжением, к этому сроку анализы мочи нормализовались, а проведенными рентгеноурологическими и функциональными методами сифилитический нефрит отвергнут. Больной был осмотрен венерологом, установлен диагноз позднего (третичного) сифилиса яичка и было рекомендовано лечение продолжить в профильном учреждении. Больной был выписан из урологического отделения и на следующий день продолжил лечение в венерологическом диспансере. Диагноз сифилиса был подтвержден трепонемными тестами ИФА (иммуноферментным анализом) и РИФ (реакцией иммунофлюоресценции), в соответствии с клиническими рекомендациями [6] пациент получил 2 курса цефтриаксона по 1,0 г 1 раз в сутки внутримышечно: первый в течение 20 суток и через 2 недели второй курс препарата в течение 10 суток. Консультирован в онкодиспансере – рак яичка полностью исключен путем проведения повторного изучения гистологических препаратов и отрицательных результатов на онкомаркеры рака яичка – альфа-фетопротеин и бета-хорионический гонадотропин человека. Наступило выздоровление.

Обсуждение

Предметом нашего анализа является сифилис яичка как проявление приобретенного сифилиса у взрослых. Значительно реже встречается специфическое поражение яичка у мальчиков и даже грудных детей при врожденном сифилисе, что требует отдельного исследования. По данным N. Yogo et al. [7], в мировой литературе описано только 20 достоверных случаев сифилиса яичка третичного периода заболевания. В действительности, нам удалось отыскать в отечественной и зарубежной литературе за последние сто лет 36 случаев сифилиса яичка у мужчин в возрасте от 18 до 89 лет. К этим 36 случаям мы добавили два собственных. Первый из них в 1980 г. наблюдал один из авторов статьи при работе в военном

госпитале – сифилитический орхит был диагностирован у 35-летнего прапорщика; после неэффективного лечения пенициллином выполнена орхифуникулэктомия, в удаленном яичке обнаружена 4-сантиметровая гумма. Анализ этих 38 наблюдений свидетельствует, что поражение яичек, как правило, происходит в сроки от 3 до 35 лет от момента проникновения в организм бледной трепонемы (*Treponema pallidum*), чаще всего через 6–15 лет после заражения. Средний возраст больных составляет 47,5 года. Правое и левое яичко поражаются с одинаковой частотой, в 2 случаях отмечен двухсторонний специфический орхит. Анализируя эти 38 случаев, мы отмечаем, что специфический сифилитический орхит клинически часто протекает под маской неспецифического подострого или хронического орхоэпидидимита или злокачественной опухоли яичка. Очень характерны медленное развитие заболевания яичка (от 3–4 месяцев до 2–3 лет от появления первых тестикулярных симптомов), слабая выраженность болевого симптомокомплекса (у многих больных долго отмечается полная безболезненность!), преобладание субфебрильной температуры тела над гектической; пальпаторно характерно наличие плотного очага в увеличенном яичке. Две трети анализируемых больных первоначально по различным причинам отрицали перенесенный сифилис, а почти 80% не лечили его. Следует отметить, что сифилис яичка по клинической картине многолик и у каждого больного может протекать по-своему. Весьма интересно одно из последних наблюдений тайваньских венерологов [4]. Мужчина в возрасте 33 лет, не имевший признаков сифилиса на коже и слизистых, в течение 3 месяцев отмечал слабые боли в правой паховой области, периодически наблюдалась незначительная лихорадка. При осмотре выявлены припухлость и уплотнение в безболезненном правом яичке. Установлен диагноз правостороннего эпидидимоорхита и проведено лечение цефалексином, оказавшееся неэффективным. При компьютерной томографии и УЗИ определены увеличение правого яичка и неомогенное образование в нем. С диагнозом «опухоль яичка» выполнена операция орхифуникулэктомия. Гистологически в удаленном яичке обнаружены признаки сифилиса, а проведенный ИНС-тест с кроличьим поликлональным антителом против *Treponema pallidum*

обнаружил спирохеты в цитоплазме гистиоцитов. При всем многообразии клинического течения можно условно выделить две клинко-морфологические формы сифилиса яичка: фиброзно-инфильтративную и гуммозную. При обеих формах процесс начинается со специфического воспаления сосудов яичка и образования периваскулярных инфильтратов в ответ на миграцию, размножение и внедрение *Treponema pallidum* в ткани яичка. При фиброзно-инфильтративной форме прогрессирующий хронический воспалительный процесс приводит к диффузному разрастанию соединительной ткани. Семенные канальца атрофируются и запустевают. Яичко несколько увеличивается в размерах, становится плотным и бугристым, на разрезе имеет вид однородной фиброзной массы белесоватого цвета. При гуммозной форме в яичке формируются одна или несколько гумм, вокруг них также разрастается соединительная ткань. Гуммы подвергаются казеозному распаду, могут сливаться между собой, в редких случаях спаиваются с кожей мошонки и вскрываются наружу с образованием кожно-тестикулярных свищей. В отличие от туберкулезного и неспецифического эпидидимоорхитов, при которых процесс начинается с придатка яичка, при сифилитическом орхите в первую очередь поражается яичко, а придаток остается малоизмененным и вовлекается вторично. При сифилисе яичка вследствие трудности получения биологического материала, пригодного для прямой идентификации *T. pallidum*, прямые методы диагностики (микроскопия в темном поле зрения и ПЦР) весьма затруднены. Подтвердить люэс у больного с сифилитическим орхитом можно современными методами серологической диагностики. К сожалению, указанная выше РМП при третичном сифилисе дает положительные результаты только у 50–60% больных. Наилучшие результаты у пациентов с поздним висцеральным и скрытым сифилисом имеют ИФА (иммуноферментный анализ), РИФ (реакция иммунофлюоресценции) и РИБТ (реакция иммобилизации бледных трепонем), причем при позднем висцеральном сифилисе РИБТ дает положительные результаты в 95–100% случаев, а РИФ в 100% [3, 8]. Гистологически характерным признаком сифилиса яичка является инфекционная гранулема, состоящая из большого числа плазматических клеток, а также лимфоцитов, гистиоцитов, фибробластов, эпителиоидных и гигантских клеток. Микроскопически гумма состоит из центральной зоны казеозного некроза, окруженной перечисленными выше клетками. Стенки сосудов специфического инфильтрата пролиферированы, просветы сосудов сужены. На периферии воспалительного инфильтрата наблюдаются

выраженные фиброзные изменения. Семенные канальцы атрофированы. Большинство специалистов-венерологов считают целесообразным начинать терапию с неинвазивных методов лечения (курсы пенициллина, цефалоспоринов, тетрациклина или макролидов), а в случае отсутствия эффекта от проводимой консервативной терапии применить радикальное оперативное вмешательство. Ярким примером такого подхода с полным излечением сифилиса яичка с использованием одних только антибиотиков является случай S. Y. Тео и соавт. [9]. Мужчина в возрасте 47 лет имел подтвержденный сифилис яичка с небольшим узлом в 2 см. После месячного лечения доксициклином УЗИ показало полное разрешение образования, через 10 месяцев при контрольном обследовании зафиксировано излечение от сифилиса. Другие авторы на фоне антибактериальной терапии рекомендуют применение оперативного лечения [4, 5, 7]. Методом выбора при хирургическом лечении считается орхифуникулектomia, учитывая, что при сифилисе яичка наблюдаются тяжелые и необратимые изменения семенных канальцев, атрофия паренхимы яичка, отсутствие или резкое снижение сперматогенеза.

Заключение

Приведенное наблюдение и анализ описанных в литературе случаев позволяют установить особенности клиники, диагностики и лечения сифилиса яичка. К этой патологии, как правило, приводит недостаточное и неадекватное лечение свежего сифилиса. Заболевание развивается медленно, характеризуется слабовыраженным болевым симптомокомплексом, субфебрильной температурой тела, увеличением и уплотнением яичка. Специфический сифилитический орхит часто протекает под маской неспецифического подострого или хронического орхоэпидидимита и злокачественной опухоли яичка. Морфологически следует выделять фиброзно-инфильтративную и гуммозную формы. Лечение целесообразно начинать с неинвазивных методов, при тяжелых изменениях в яичке показано оперативное лечение – орхифуникулектomia. Профилактика сифилитического орхита заключается в адекватном лечении сифилиса и качественной организации последующего диспансерного наблюдения.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Черешнев В. А., Патрушева Н. Б., Бейкин Я. Б. Сифилис: Иммунология и лабораторная диагностика. Екатеринбург: УрО РАН, 2006. 405 с. [Chereshnev V. A., Patrusheva N. B., Beikin Ya. B. Syphilis: Immunology and laboratory diagnostics. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 2006. 405p. (In Russ.)]
- Родионов А. Н. Сифилис: руководство для врачей. СПб.: Питер Пресс, 1997. 288 с. [Rodionov A. N. Syphilis: Guide for doctors. St. Petersburg: Peter Press; 1997. 288p. (In Russ.)]
- Фриго Н. В., Ротанов С. В., Манукян Т. В. и др. Лабораторная диагностика сифилиса: вчера, сегодня, завтра // Вестник дерматологии и венерологии. 2012. № 4. С. 16–23. [Frigo N. V., Rotanov S. V., Manoukian T. V. et al. The laboratory diagnostics of syphilis: yesterday, today, tomorrow. *Vestnik dermatologii i Venerologii*. 2012; 4: 16–23. (In Russ.)]
- Chu C. Y., Chen V. Y., Yeh S. D. et al. Syphilitic orchitis mimicking a testicular tumor in a clinically occult HIV-infected young man: a case report with emphasis on a challenging pathological diagnosis. *Diagnostic Pathology*. 2016; 11: 4. DOI: 10.1186/s13000-016-0454-x.
- Varma R., Baithun S., Alexander S., Goh B. T. Acute syphilitic interstitial orchitis mimicking testicular malignancy in an HIV-1 infected man diagnosed by *Treponema pallidum* polymerase chain reaction. *Int J. STD AIDS*. 2009; 20(1): 65–66. DOI: 10.1258/ijsa. 2008. 008253.
- Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Сифилис, 2022 г. [Clinical guidelines. Syphilis. 2022. (In Russ.)]
- Yogo N., Nichol A. C., Campbell T. B., Erlandson K. M. Syphilis presenting as retinal detachment and orchitis in a young man with HIV. *Sex Transm Dis*. 2014; 41(2):114–116.
- Sokolovskiy E., Frigo N., Rotanov S. Guidelines for laboratory diagnosis of syphilis in East-European countries. *JEADV*. 2009; 23 (6): 623–632.
- Teo S. Y., Morris G., Fairley I. The great mimic: syphilis mimicking testicular tumour. Conservative management using antibiotics alone with testicular sparing. *Int J. STD AIDS*. 2013; 24(5): 415–418. DOI: 10.1177/0956462412472833.

ПРИМЕНЕНИЕ ГИБРИДНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

¹Иваненко А. А., ¹Попивненко Ф. С., ¹Коняшин А. А., ^{1,2}Глебова А. Э.

¹ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака» Минздрава России, Донецк, Россия (283045, ДНР, г. Донецк, пр-т Ленинский, 47), e-mail: aaivanenko@gmail.com

²ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия (283003, ДНР, г. Донецк, пр-т Ильича, 16)

Цель: оптимизация лечения пациентов с острой ишемией нижних конечностей (ОИНК) путем выполнения гибридных операций у пациентов с артериальным тромбозом (эмболией) магистральных сосудов на примере клинического случая. Представлен клинический случай применения гибридной операции у пациентки с острой ишемией конечности. Представлены результаты применения подобных вмешательств у 29 больных. После гибридных вмешательств в 93,1% случаев были достигнуты хорошие технические и клинические результаты. У 11 (37,93%) пациентов через три года после оперативного вмешательства был сохранен магистральный кровоток на всех уровнях без рецидива ишемии. 4 (13,79%) больным через год потребовалось повторное эндоваскулярное вмешательство. 1 (3,45%) пациенту была выполнена ампутация левой ноги на уровне с/3 бедра. У 1 (3,45%) больного возникла послеоперационная гематома в области бедренного доступа. Гибридные операции при ОИНК целесообразны у пациентов с сопутствующими декомпенсированными патологиями в целях уменьшения объема операционной травмы и периоперационного риска.

Ключевые слова: острая ишемия нижних конечностей, артериальный тромбоз, эмболия магистральных сосудов, гибридные хирургические операции.

HYBRID SURGERY FOR ACUTE LIMB ISCHEMIA. CASE REPORT

¹Ivanenko A. A., ¹Popivnenko F. S., ¹Konyashin A. A., ^{1,2}Glebova A. E.

¹V.K. Gusak Institute of Emergency and Restorative Surgery, Donetsk, Russia (283045, Donetsk People's Republic, Donetsk, Leninsky Ave., 47), e-mail:aaivanenko@gmail.com

²Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia (283003, Donetsk People's Republic, Donetsk, Ilyich Ave., 16)

Objective: to optimize the treatment of patients with acute lower limb ischemia (ALLI) through hybrid surgery in patients with arterial thrombosis (embolism) of major vessels, using a clinical case as an example. A clinical case of hybrid surgery in a patient with acute limb ischemia is presented. The results of similar interventions in 29 patients are presented. Good technical and clinical outcomes were achieved in 93.1% of cases after hybrid interventions. In 11 (37.93%) patients, three years after surgery, main blood flow was preserved at all levels without ischemia recurrence. 4 (13.79%) patients required a repeat endovascular intervention after one year. 1 (3.45%) patient underwent amputation of the left leg at the mid-thigh level. 1 (3.45%) patient developed a postoperative hematoma at the femoral access site. Hybrid operations for ALLI are advisable in patients with concomitant decompensated pathologies to reduce the extent of surgical trauma and perioperative risk.

Keywords: acute lower limb ischemia, arterial thrombosis, embolism of major vessels, hybrid surgical operations.

Введение

Лечение острых артериальных тромбозов конечностей представляет собой значимую клинко-хирургическую проблему в современной ангиологии [1]. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что распространенность острой ишемии конечностей достигает 140 случаев на 1 млн. населения в год, при этом артериальные тромбозы доминируют в структуре этиологических факторов [2].

Прогностически благоприятные исходы в снижении частоты ампутаций коррелируют с активным применением реваскуляризационных методик при критической ишемии [3]. Тем не менее показатели больших ампутаций остаются стабильно высокими, сопровождаясь 30-дневной летальностью в диапазоне 4–30% [3].

Реабилитационные осложнения у пациентов пожилого возраста после ампутаций существенно ухудшают долгосрочные клинические результаты и уровень адаптации [4].

Острая ишемия конечности, обусловленная тромботической окклюзией или эмболией магистральных сосудов, относится к жизнеугрожающим состояниям, требующим экстренного вмешательства [5].

Традиционный подход к лечению острой ишемии конечности включает в себя медикаментозную терапию, антикоагулянты, тромболитизис и хирургическую реваскуляризацию. Однако в современных клинических протоколах отмечается тенденция к внедрению гибридных оперативных технологий, интегрирующих преимущества открытых и эндоваскулярных методов [6].

Гибридные операции сочетают в себе хирургическую и эндоваскулярную технику и проводятся в специальных гибридных операционных. Они позволяют более точно диагностировать причины ишемии, а также выполнять максимальную реваскуляризацию в одной процедуре, что позволяет достичь более высокого уровня успешности и снизить риск осложнений [7].

Одним из основных преимуществ гибридных операций является возможность комбинировать различные

методы лечения. Врач может дополнить тромбэктомии ангиографией, что позволяет точно определить уровень стеноза или окклюзии артерий [8]. После этого можно немедленно приступить к необходимому лечению, такому как баллонная ангиопластика или стентирование сосуда, для восстановления нормального кровотока. При технической неэффективности механической тромбэктомии применяется селективный тромболизис с катетерной доставкой фибринолитиков в зону окклюзии [9]. Последующая ангиографическая верификация позволяет своевременно выполнить эндоваскулярную или открытую коррекцию резидуальных стенозов [10].

Гибридные операции также позволяют снизить риск осложнений по сравнению с традиционным открытым хирургическим вмешательством [11]. Они менее инвазивны и имеют меньшую вероятность инфекций, кровотечений и тромбоэмболии. Даже пациентам с высоким риском для хирургического вмешательства можно провести гибридное вмешательство с минимальным риском осложнений и более быстрым восстановлением [12].

Цель исследования: на основе имеющегося клинического материала показать возможность и эффективность гибридных операций при острой ишемии конечностей (ОИНК).

Клиническое наблюдение

Женщина, 73 года, поступила в отделение сосудистой хирургии ФГБУ «ИНВХ им. В.К. Гусака» Минздрава России в экстренном порядке с жалобами на выраженную боль в левом бедре, голени и стопе, похолодание, чувство «ползания мурашек», онемение, слабость в левой ноге, одышку при ходьбе до 30–50 м, которая купируется в покое, повышение АД.

Со слов пациентки, заболела внезапно 30 января 2024 г., когда возникли онемение и острая боль в левой ноге. Бригадой СМП была экстренно доставлена в сан-пропускник ИНВХ и госпитализирована в отделение хирургии сосудов для оперативного лечения в экстренном порядке с предварительным диагнозом: Эмболия бедренной артерии слева. Острая артериальная недостаточность ПА ст. левой ноги.

Анамнез жизни: тиф, паратиф, гепатиты, малярию, кожно-венерические заболевания, ВИЧ отрицает. Гемо-

трансфузий, со слов пациента, не проводилось. Аллергологический анамнез не отягощен. Длительно страдает ИБС, гипертонической болезнью. В 2012 году перенесла ОИМ нижней стенки ЛЖ.

Физикальное исследование: на момент осмотра общее состояние больной средней степени тяжести. По шкале Глазго (15б) – ясное сознание, продуктивному контакту доступна. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски, без патологических высыпаний. Отеков нет. Лимфатические узлы не пальпируются. Температура тела – 36,7. Перкуторно над легкими ясный легочный звук, аускультативно в легких везикулярное дыхание. ЧДД 17 в минуту. SpO₂ = 96–97%. Деятельность сердца аритмичная, тоны сердца приглушены, без патологических шумов. АД – D=S=145/85 мм рт.ст., ЧСС = 70. Живот симметричный, участвует в акте дыхания, при поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. При глубокой пальпации отрезки кишечника обычных пальпаторных свойств. Печень у края реберной дуги. Селезенка и почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул самостоятельно. Диурез сохранен.

Локальный статус: кожные покровы от н/3 левого бедра до стопы – бледно-цианотичные, холодные на ощупь; правого бедра – теплые на ощупь, обычного цвета. Волосистой покров редуцирован на обеих ногах, ногтевые пластины не деформированы. Поверхностная и глубокая чувствительность сохранена на обеих ногах. Активные движения в ногах сохранены в полном объеме. Пальпация икроножных мышц умеренно болезненна слева.

Пульс на периферических артериях верхних конечностей справа и слева сохранен на всем протяжении. Пульсация на магистральных артериях нижних конечностей: справа – сохранена на бедренной, подколенной артериях стопы, слева – сохранена на бедренной, дистальнее – не определяется. Систолический шум над магистральными артериями не выслушивается. Пульсация сонных артерий слева и справа удовлетворительная, систолический шум не выслушивается.

Результаты медицинского обследования

Общий анализ крови											
Дата	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, 10 ¹² /л	Гематокрит, %	Тромбоциты, 10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	П, %	С, %	Э, %	Л, %	М, %
30.01.2024	151	4,95	45,2	298	4	16,2	1	93	1	2	3

Биохимический анализ крови								
Дата	Глюкоза, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	Общий белок, г/л	АСТ/АЛТ, Ед/л	Билирубин общий, ммоль/л	Билирубин прямой, ммоль/л	Билирубин не прямой, ммоль/л
30.01.2024	8,4	128	10,33	77,6	31,3/28,3	30,7	17,8	12,9

ЭКГ от 30.01.2024 – ритм синусовый, нерегулярный. Желудочковая бигемения. ЧСС – 100 в мин. ЭОС отклонена влево. Рубцы нижней стенки. Депрессия сегмента ST до 3–4 мм в отведениях V4–V6.

Консультация кардиолога от 30.01.2024 – ИБС: стенокардия напряжения, ФК 3. Постинфарктный и атеросклеротический коронарный кардиосклероз. Митральная недостаточность 3 ст. Гипертоническая болезнь 3 ст., риск 4. СН2А со сниженной фракцией выброса. ФКIII. Желудочковая бигемия.

Учитывая прогрессирование острой ишемии левой ноги, больной показано гибридное оперативное вмеша-

тельство: эмболэктомия из бедренной, подколенной, берцовых артерий слева + РЭД передней большеберцовой и подколенной артерий слева. Анестезиологическое пособие: спинно-мозговая анестезия.

Протокол операции.

После обработки операционного поля раствором бетадина медиальным доступом в в/3 левой голени выделена дистальная порция ПоА с ПББА и ТПС. Подколенная артерия тромбирована, не пульсирует. Выполнена косо-поперечная артериотомия По А. При введении катетера Фогарти в дистальном направлении в ТПС пройти не удалось, в ПББА удастся пройти до 10 см, получен хо-

роший ретроградный кровоток. При тракции катетером Фогарти 6F из проксимального отдела артерии извлечен плотный, серый тромб длиной 3 см, получен пульсирующий магистральный кровоток. Артериотомный разрез ушит отдельными узловыми швами нитью пролен 6/0. Пущен кровоток. Пульсация ПоА удовлетворительная. Гемостаз. Кровопотеря до 50 мл. Рана послойно ушита, дренирована резиновым выпускником. Бетадин. Асептическая повязка. Больная переведена в операционную ретгенэндоваскулярной хирургии для выполнения контрольной ангиографии.

В контексте диагностической точности ангиография считается золотым стандартом обследования при острой ишемии конечности [13]. В современной практике возможность ее проведения следует рассматривать в сочетании с эндоваскулярным хирургическим вмешательством.

Протокол бедренной ангиографии слева.

ПБА проходима, зона тромбэктомии в ГК проходима без выраженных диссекций, дистальный стеноз ПоА 80%, окклюзия ЗББА на протяжении, эмболия МБА фрагментами тромба/эмбола, хроническая окклюзия ПББА от в/3, коллатерально единственная ПББА в н/3 (рис. 1, 2).

Согласно рекомендациям Общероссийской общественной организации ангиологов и сосудистых хирургов (2022) по лечению пациентов с острой артериальной недостаточностью после открытой реваскуляризации при острой ишемии конечности следует рассмотреть возможность проведения одновременного эндоваскулярного вмешательства, устраняющего стенотическое поражение дистального артериального русла [14].

Вторым этапом пациентке была выполнена РЭД передней большеберцовой и подколенной артерий слева (рис. 3, 4).

После проведения операции и дообследования был установлен заключительный диагноз: сахарный диабет, тип II. Нейроишемическая диабетическая стопа слева. Диабетическая макро-, микроангиопатия. Стеноз-окклюзия берцовых артерий слева. Осложнение основного заболевания: тромбоз бедренной, подколенной и берцовых артерий слева. ОАН ПА ст.

Сопутствующее заболевание: ИБС: стенокардия напряжения ФКЗ. Постинфарктный и атеросклеротический кардиосклероз. ФК III ст., желудочковая бигимения. ГБ III ст., риск 4. СНПА.

В послеоперационном периоде состояние больной удовлетворительное, ишемия регрессировала, болевой синдром купирован. Пульсация на магистральных артериях нижних конечностей: справа сохранена на бедренной, подколенной, артериях стопы, слева сохранена на бедренной, подколенной, ПББА. Рана заживает первичным натяжением.

Обсуждение

Несмотря на то, что гибридные операции обрели большую популярность в XXI веке, существует не так много данных, оценивающих их потенциальную пользу при ОИК. Недавнее мультицентровое ретроспективное исследование проанализировало результаты 1480 пациентов после проведения открытого хирургического, эндоваскулярного или гибридного лечения ОИК [14]. Эндоваскулярное лечение было связано со снижением частоты ампутаций по сравнению с открытыми и гибридными операциями. Однако отсутствовали различия в 30-дневном периоде без повторных вмешательств или смертности. Другое исследование оценивало 380 паци-

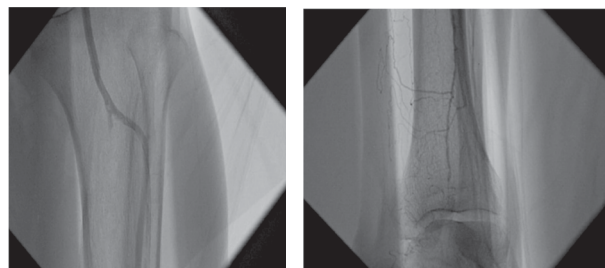


Рис.1. Стеноз ПоА, окклюзия ПББА и ЗББА.

Рис.2. Коллатерально заполняется ПББА в н/3.

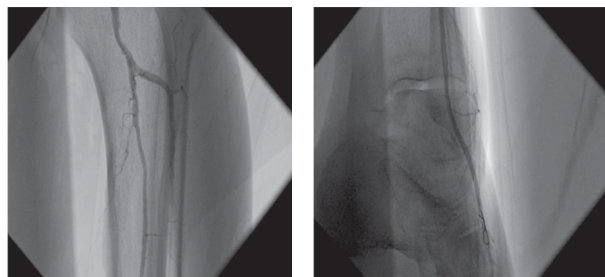


Рис. 3, 4. ПоА и ПББА после баллонной вазодилатации

ентов с острой ишемией нижних конечностей и обнаружил, что у пациентов, которым проводилась интраоперационная ангиография после эмболектomie, была выше частота повторных интраоперационных вмешательств, чаще проводились дополнительные вмешательства из-за остаточного стеноза/окклюзии и была ниже частота повторной окклюзии после 24 месяцев [15].

В нашей клинике за 2014–2022 гг. выполнено 29 гибридных операций при ОИНК. Прооперировано 25 мужчин и 4 женщины. Средний возраст пациентов 72 года. По степени ишемии: I степень – 11 пациентов, ПА степень – 14 пациентов, ПВ степень – 4 пациента. (классификация И. И. Затевахиной). Сопутствующие заболевания: фибрилляция предсердий на фоне атеросклеротического кардиосклероза – 9 пациентов; постинфарктный кардиосклероз – 4; сахарный диабет – 14; артериальная гипертензия у всех больных.

Выполнены следующие операции: эмболектomie из общей и поверхностной бедренных артерий + эндоваскулярная ангиопластика берцовых артерий – 8 пациентов; тромбэктомия из поверхностной бедренной, подколенной артерий + эндоваскулярная ангиопластика берцовых артерий – 15 пациентов; стентирование обеих подвздошных артерий + бедренно-глубокобедренное протезирование справа протезом + пластика левой общей бедренной артерии синтетической заплатой – 1 больной; эндартерэктомия из общей бедренной артерии, тромбэктомия из поверхностной бедренной артерии + стентирование подколенной артерии – 1 пациент; эндартерэктомия из общей бедренной артерии, тромбэктомия из поверхностной бедренной артерии + стентирование поверхностной бедренной артерии – 4 пациента. В 4 случаях у больных с ишемией ПВ степени выполнена фасциотомия мышц голени. В послеоперационном периоде все больные получали гепарин + клопидогрель 75 мг 1 р/д 3 дня, в последующем всем назначен клопидогрель 75 мг 1 р/д длительно. Больным с ишемией II ст. перед пуском кровотока артериальное русло заполнялось 5%-ным р-ром гидрокарбоната Na в объеме 100 мл для профилактики реперфузионного синдрома. Больным с фибрилляцией предсердий, помимо клопидогреля, назначено ксарелто 10 мг 1 р/д.

У 27 больных регрессировала ишемия. В одном случае за время ишемии развились необратимые изменения мышц левой голени, в связи с чем больному выполнена ампутация левой ноги на уровне с/з бедра. В одном случае возникла гематома в области бедренного доступа, последняя была эвакуирована, выполнен гемостаз. Отдаленные результаты прослежены у 16 больных, которые наблюдаются на протяжении трех лет. У 11 больных сохраняется магистральный кровоток без рецидива ишемии. 4 больным через год потребовалось повторное эндоваскулярное вмешательство, в настоящее время у данных больных имеется окклюзия берцового сегмента с ишемией не выше IIБ степени (классификация А. В. Покровского).

Литература/References

1. Казаков Ю. И., Казаков А. Ю., Нефедов В. И. и др. Хирургическая тактика ведения пациентов с острой артериальной ишемией нижних конечностей на фоне атеросклеротического поражения артерий // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7. № 1. С. 86–92. [Kazakov Yu. I., Kazakov A. Yu., Nefedov V. I. et al. Surgical tactics in managing patients with acute lower extremity arterial ischemia against a background of atherosclerotic arterial disease. *Science of Young Researchers (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7 (1): 86–92. (In Russ.)] DOI: 10.23888/HMJ20197186-92.
2. Небылицин Ю. С., Лазуко С. С., Кутько Е. А. Синдром ишемии-реперфузии нижних конечностей // Вестник ВГМУ. 2018. Т. 17. № 6. С. 18–31. [Nebylytsin Yu. S., Lazuko S. S., Kut'ko E. A. Lower extremity ischemia-reperfusion syndrome. *Bulletin of VSMU*. 2018; 17 (6): 18–31. (In Russ.)] DOI: 10.22263/2312-4156.2018.6.18.
3. Konstantinou N., Dammer F., Bisdas T. et al. Hybrid and open repair for patients with acute limb ischemia of the lower extremities. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2023 Jun; 64 (3): 255–261. DOI: 10.23736/S0021-9509.23.12672-3. PMID: 37260153.
4. Hage A. N., McDevitt J. L., Chick J. F. B., Vadlamudi V. Acute Limb Ischemia Therapies: When and How to Treat Endovascularly. *Semin. Intervent. Radiol.* 2018 Dec; 35 (5): 453–460. DOI: 10.1055/s-0038-1676321. Epub 2019 Feb 5. PMID: 30728661; PMCID: PMC6363543.
5. Gilliland C., Shah J., Martin J. G. et al. Acute Limb Ischemia. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2017; 20 (4): 274–280. DOI: 10.1053/j.tvir.2017.10.008
6. Konstantinou N., Argyriou A., Dammer F. et al. Outcomes After Open Surgical, Hybrid, and Endovascular Revascularization for Acute Limb Ischemia. *J. Endovasc Ther.* 2023 Nov. 27:15266028231210232. DOI: 10.1177/15266028231210232. Epub ahead of print. PMID: 38009372.
7. Lukasiewicz A. Treatment of acute lower limb ischemia. *Vasa*. 2016; 45 (3): 213–221. DOI: 10.1024/0301-1526/a000527

Заключение

Гибридные операции при острой ишемии конечности представляют собой новую и перспективную методику лечения. Она позволяет более точно диагностировать и лечить причины ишемии в одной процедуре, а также комбинировать различные методы для достижения наилучших результатов. Этот подход может снизить риск осложнений и улучшить реабилитацию пациентов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

8. Genovese E. A., Chaer R. A., Taha A. G. et al. Risk Factors for Long-Term Mortality and Amputation after Open and Endovascular Treatment of Acute Limb Ischemia. *Ann. Vasc. Surg.* 2016 Jan; 30: 82–92. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.10.004. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26560838; PMCID: PMC4698794.
9. Galyfos G., Chamzin A., Intzes N. et al. Acute limb ischemia. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2023 Aug; 64 (4): 396–405. DOI: 10.23736/S0021-9509.22.12536-X. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36762508.
10. de Athayde Soares R., Matielo M. F., Brochado Neto F. C. et al. Analysis of the results of endovascular and open surgical treatment of acute limb ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2019 Mar; 69 (3): 843–849. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.07.056. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30679009.
11. Vorwerk D., Triebe S., Ziegler S. et al. Percutaneous mechanical thromboembolectomy in acute lower limb ischemia. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2019; 42 (2): 178–185. DOI: 10.1007/s00270-018-1219-3
12. Poursina O., Elizondo-Adamchik H., Montero-Baker M. et al. Safety and efficacy of an endovascular-first approach to acute limb ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2021 May; 73 (5): 1741–1749. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.10.002. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33068768.
13. Weiss C. R., Azene E. M., Majdalany B. S. et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Sudden Onset of Cold, Painful Leg. *J. Am. Coll. Radiol.* 2017; 14: S307e13.
14. Davis F. M. et al. Early Outcomes following Endovascular, Open Surgical, and Hybrid Revascularization for Lower Extremity Acute Limb Ischemia. *Ann. Vasc. Surg.* 2018; 51: 106–112.
15. de Donato G., Pasqui E., Setacci F. et al. Acute on chronic limb ischemia: From surgical embolectomy and thrombolysis to endovascular options. *Semin. Vasc. Surg.* 2018 Jun-Dec; 31 (2–4): 66–75. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2018.12.008. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30876643.

УДК 616.981.21/958.7

DOI 10.24412/2220-7880-2025-2-97-101

КРИПТОКОККОВЫЙ МЕНИНГИТ У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

¹Ивкина Т. А., ¹Колчина А. А., ^{1,2}Леонтьева О. Ю., ²Тропина Ю. П.

¹ФБГОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия (163000, г. Архангельск, Троицкий пр-т, 51), e-mail: info@nsmu.ru.

²ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница», Архангельск, Россия (163045, г. Архангельск, пр-т Ломоносова, 292)

Криптококковая инфекция занимает одно из значимых мест в структуре оппортунистических инфекций у больных СПИДом. Частота встречаемости криптококкоза у пациентов, не принимающих антиретровирусную терапию (АРВТ), составляет 4–30%. При своевременном лечении летальность составляет от 10% до 25%, а в развивающихся странах достигает 90%. В статье представлены два клинических случая церебрального криптококкоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний 4А (во втором случае 4В), фазе прогрессирования на фоне отсутствия АРВТ. Представленные клинические случаи подчеркивают

важность осведомленности о криптококкозе как об угрожающей жизни оппортунистической инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов, необходимости своевременного назначения АРВТ, настороженности врачей в отношении церебральной формы криптококкоза у иммунокомпрометированных пациентов, в связи с тем, что у трети больных могут вовсе отсутствовать менингеальные симптомы, нередко возможно присоединение диссеминированной грибковой инфекции или развитие вторичных злокачественных новообразований ЦНС с метастазированием в другие органы на фоне глубокого иммунодефицита.

Ключевые слова: криптококкоз, криптококковый менингит, ВИЧ, оппортунистические инфекции.

CRYPTOCOCCAL MENINGITIS IN IMMUNOCOMPROMINATED PATIENTS: CLINICAL CASES

¹Ivkina T.A., ¹Kolchina A.A., ^{1,2}Leontieva O.Yu., ²Tropina Yu.P.

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia (163000, Arkhangelsk, Troitsky Ave., 51), e-mail: info@nsmu.ru

²Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia (163045, Arkhangelsk, Lomonosov Ave., 292)

Cryptococcal infection occupies one of the significant places in the structure of opportunistic infections in AIDS patients. The incidence of cryptococcosis in such patients who do not take antiretroviral therapy (ART) is 4–30%. With timely treatment, mortality is from 10% to 25%, and in developing countries it reaches 90%. The article presents two clinical cases of cerebral cryptococcosis in patients with HIV infection at the stage of secondary diseases 4A (in the second case 4B), the phase of progression in the absence of ART. With timely treatment, mortality ranges from 10% to 25%, and in developing countries it reaches 90%. The article presents two clinical cases of cerebral cryptococcosis in patients with HIV infection at the stage of secondary diseases 4A (in the second case 4B), the progression phase in the absence of ART. The presented clinical cases emphasize the importance of awareness of cryptococcosis as a life-threatening opportunistic infection in HIV-infected patients, timely prescription of ART, alertness of doctors regarding the cerebral form of cryptococcosis in immunocompromised patients, due to the fact that a third of patients may have no meningeal symptoms at all, often possible addition of disseminated fungal infection or development of secondary malignant neoplasms of the central nervous system with metastasis to other organs against the background of profound immunodeficiency.

Keywords: cryptococcosis, cryptococcal meningitis, HIV, opportunistic infections.

Введение

Криптококкоз – это сапронозный микоз, вызванный условно-патогенным одноклеточным дрожжеподобным грибом семейства *Cryptococcaceae*, рода *Cryptococcus*, вида *Cryptococcus neoformans*, с преимущественно аспирационным механизмом передачи возбудителя, и характеризующееся поражением кожи, слизистых оболочек полости рта и носа, ЦНС и других органов [1–3]. Возбудитель обладает значительной устойчивостью во внешней среде, долго сохраняясь в почве. Принято считать, что патогенным для человека из всех видов криптококков является вид *Cryptococcus neoformans* [3].

Из всех инвазивных микозов криптококковая инфекция занимает одно из значимых мест в структуре оппортунистических инфекций у больных СПИДом. При своевременном лечении летальность составляет от 10% до 25%, а в развивающихся странах достигает 90% [2]. Вероятность развития криптококкоза определяется степенью выраженности иммунодефицита. Так, частота встречаемости криптококковой инфекции у больных СПИДом, не принимающих антиретровирусную терапию (АРВТ), составляет 4–30%, соответственно, этот показатель снижается у пациентов при эффективной АРВТ [4].

Особенностью течения диссеминированного криптококкоза при ВИЧ-инфекции является развитие манифестного поражения ЦНС при отсутствии каких-либо клинических признаков нарушения со стороны внутренних органов. Наиболее частой клинической формой является церебральный криптококкоз, который в 80–90% протекает в форме менингоэнцефалита [2]. В большинстве случаев клинические признаки развиваются постепенно, но при выраженном иммунодефиците возможно острое начало заболевания. Для криптококкового менин-

гоэнцефалита характерно подострое прогрессирующее течение с периодическими обострениями [4]. Доминирующая жалоба – постоянная головная боль диффузного характера, интенсивность которой постепенно нарастает. Вторыми по частоте встречаемости симптомами являются тошнота, рвота [2, 5–8]. Лихорадочная реакция непостоянна, температура тела колеблется в широких пределах от 37,2 до 39,5 °C [1, 8, 9]. Менингеальные симптомы при криптококковом менингите чаще отсутствуют или бывают сомнительными, в лучшем случае возникают у трети пациентов [1, 7]. Это отличает криптококковый менингит от менингита бактериальной этиологии. Судороги, нарушение сознания встречаются в единичных случаях [7, 9, 10] и, как правило, на поздних стадиях заболевания. У некоторых больных выявляется очаговая неврологическая симптоматика [6, 9]. Стоит отметить, что при поражении ЦНС, помимо криптококка, при проведении ПЦР у пациентов верифицировались и другие патогенные агенты: вирус Эпштейна–Барр, ЦМВ, ВПГ 6-го типа и ДНК кандид [7].

В статье представлены два клинических случая церебрального криптококкоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний 4А (во втором случае 4В), фазе прогрессирования на фоне отсутствия АРВТ.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка, 40 лет, поступила 29.10.2023 в Центр инфекционных болезней Архангельской областной клинической больницы (ЦИБ ГБУЗ АО «АОКБ») с жалобами на выраженную головную боль, снижение аппетита, ухудшение зрения и повышение температуры тела до 39 °C. Из анамнеза заболевания известно, что пациентка в течение трех недель наблюдалась и лечилась амбулаторно по поводу острой респираторной вирусной

инфекции с симптомами сильного сухого кашля, лихорадки и головной боли. На фоне проводимой терапии (кагоцел, муколитики, нестероидные противовоспалительные средства) положительной динамики в состоянии пациентки не отмечалось, а 29.10.2023 присоединились неадекватное поведение, тошнота и рвота. Бригадой скорой медицинской помощи пациентка была доставлена в Новодвинскую городскую клиническую больницу, откуда 29.10.2023, с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения, была переведена в специализированное неврологическое отделение.

Результаты лабораторных исследований, проведенных при первичном обращении в неврологическое отделение: общий анализ крови (лейкоциты $8,8 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $6,4 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $0,9 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $145 \times 10^9/\text{л}$), биохимический анализ крови (калий $2,6 \text{ ммоль/л}$), люмбальная пункция (лактат $3,7 \text{ ммоль/л}$, повышение уровня белка в цереброспинальной жидкости до $0,8 \text{ г/л}$ и плеоцитоз ($73 \times 10^6/\text{л}$) с преобладанием нейтрофилов (64%). На основании полученных данных был установлен предварительный диагноз: менингит неуточненной этиологии.

В связи с тяжестью состояния пациентка в этот же день была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ЦИБ ГБУЗ АО «АОКБ» для проведения интенсивной терапии и дальнейшей диагностики. При поступлении в ОРИТ пациентка находилась в состоянии психомоторного возбуждения, отмечалась сенсорная афазия (нарушение понимания речи). Менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц) были положительными. При объективном осмотре обращали на себя внимание сухие, ярко-красного цвета слизистые оболочки с белым творожистым налетом на слизистой щек, увеличение лимфатических узлов подмышечной группы и гепатомегалия (+2 см). Сатурация кислорода составляла 89% при оксигенотерапии (5 л/мин.). Спиральная компьютерная томография головного мозга (СКТ ГМ) по cito 29.10.2023: очаговых изменений не выявлено, миндалины мозжечка располагаются на уровне большого затылочного отверстия. Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) по cito 29.10.2023: выявлены участки снижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла», преимущественно в прикорневых отделах, а также полостное образование в верхней доле правого легкого. Мазок со слизистой носоглотки ПЦР-исследование 29.10.2023: SARS coronavirus 2-ИТ РНК положительный. Обнаружены антитела методом ИФА к HCV core и NS3, IgM+IgG.

Лечение, проведенное в ОРИТ ЦИБ: инфузионная терапия (стерофундин 1000 мл, солевые растворы 250 мл + цитофлавин 20 мл, реамберин 500), антибактериальная терапия (меропенем $0,002 \text{ г/д}$ в/в), глюкокортикостероиды (дексаметазон 4 мг в/м), для обезболивания и седации (пропofол 1%-ный 50 мл в/в, анальгин 50% 2 мл 3 раза в сутки, галоперидол 0,5%-ный 2 мл в/м, морфин 1%-ный 2 мл п/к). 30.10.2023 после стабилизации состояния была переведена в инфекционное отделение для дальнейшего наблюдения и лечения с диагнозом: менингит неуточненной этиологии. Коронавирусная инфекция, внебольничная двусторонняя вирусная пневмония (COVID-19), дыхательная недостаточность I степени. Фоновое заболевание: ВИЧ-инфекция, стадия 4А, фаза прогрессирования на фоне отсутствия АРВТ. Сопутствующие заболевания: кандидозный стоматит. Хронический вирусный гепатит С.

Результаты лабораторно-инструментальных методов исследования, проведенных в инфекционном отделении в динамике: ОАК (нарастание абсолютной ($0,56 \times 10^9$) и относительной лимфопении (6,04%), увеличение относительных (80%) и абсолютных ($11,4 \times 10^9$) нейтрофилов, анемия средней степени тяжести (гемоглобин до 83 г/л), тромбоцитопения незначительная (до 125×10^9), биохимическое исследование крови (повышение ЛДГ 602 ед./л (195–450), СРБ (повышение до 121 г/л), транзитное повышение АЛТ и АСТ, менее чем в 2 раза, люмбальная пункция от 7 ноября 2023 (цереброспинальная жидкость: мутная, белок $0,7 \text{ г/л}$, лимфоциты 6%, цитоз незначительный – 2 клетки в мкл, обнаружены элементы грибка *Cryptococcus neoformans*, лактат 2,8), СКГ ГМ 08.11.2023: в динамике без изменений, КТ ОГК 08.11.2023: незначительное разрешение участков пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла». Проведенные исследования позволили поставить следующий окончательный диагноз: криптококковый менингит. Внебольничная двусторонняя пневмония, вероятнее всего, грибковой этиологии, средней степени тяжести, дыхательная недостаточность I степени. Фоновое заболевание: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования на фоне отсутствия АРВТ. Сопутствующие заболевания: кандидозный стоматит. Хронический вирусный гепатит С.

С 06.11.2023 (на 9 день от начала заболевания) отрицательная динамика в состоянии пациентки: жалобы на сильную головную боль в височной области на фоне нормотермии, головокружение при вертикализации, тошноту, повторную рвоту 3 раза за утро на фоне головной боли, заложенность ушей, нечеткость зрения. Несмотря на проводимую терапию, включавшую противовирусные препараты (молнупиравир), антибиотики (меропенем, левофлоксацин, бисептол), противогрибковые препараты (флуконазол, амфотерицин В), глюкокортикостероиды (дексаметазон), разгрузочные пункции (с 08.11.2023), инфузионную терапию и симптоматическое лечение, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось. Наблюдались нарастание неврологической симптоматики, прогрессирование дыхательной недостаточности и развитие полиорганной недостаточности. К сожалению, 29.11.2023 (на 32-й день от начала заболевания), несмотря на все предпринятые меры, пациентка скончалась.

При патологоанатомическом вскрытии было установлено, что причиной смерти стала сердечно-легочная недостаточность, развившаяся на фоне отека головного мозга, вследствие грибкового менингоэнцефалита (*Cryptococcus neoformans*), двусторонней полисегментарной пневмонии и развившегося острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

При сборе анамнеза жизни пациентки было установлено, что она работала сушильщиком на целлюлозно-бумажном комбинате, регулярно проходила медицинские осмотры. До февраля 2023 года имела постоянного полового партнера. По результатам иммуноблота, в 2020 году в Архангельском клиническом центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями пациентке был поставлен следующий клинический диагноз: ВИЧ-инфекция, субклиническая стадия. Пациентка не поверила в достоверность результатов проведенного исследования, поэтому отказалась от АРВТ и не наблюдалась в центре по поводу своего заболевания.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует важность своевременного начала АРВТ после лабораторного подтверждения ВИЧ-

инфекции. Прогрессирование заболевания у пациентки привело к развитию глубокого иммунодефицита, что, в свою очередь, обусловило возникновение оппортунистических инфекций (церебральная форма криптококкоза и грибковая пневмония), которые для здорового человека не представляют угрозу для жизни. Кроме того, наличие хронического вирусного гепатита С также могло внести свой вклад в развитие полиорганной недостаточности.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Д. В. С., 36 лет, поступил 08.02.2023 в ЦИБ ГБУЗ АО «АОКБ» с жалобами на повышение температуры до 37,3, кашель, слабость, сильную головную боль, периодически рвоту и значительную потерю веса (20 кг с декабря 2022 г.). При первичном обследовании был выявлен положительный результат экспресс-теста на ВИЧ. Из анамнеза известно о самолечении анальгетиками и отсутствии АРВТ. Переболел сифилисом в 2009 году, беспорядочные половые связи не отрицал. От гриппа, пневмококковой инфекции, COVID-19 не был привит. При объективном осмотре на коже лица были обнаружены высыпания под геморрагической корочкой, лимфоаденопатия (увеличение заднешейных лимфатических узлов до 1 см, плотные, переднешейные, единичные – до 1 см), на слизистой оболочке щек, мягкого неба, корня языка визуализировались обильные кандидозные высыпания, менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптомы Брудзинского, Кернига) положительные. Также отмечалась очаговая симптоматика: легкая сглаженность носогубной складки слева, S-девиация языка, положительный хоботковый рефлекс. В связи с тяжестью состояния 09.02.2023 был переведен в ОРИТ ЦИБ с диагнозом: менингоэнцефалит неуточненной этиологии, предположительно цитомегаловирусной. СКТ ГМ по cito 09.02.2023: выявлен гиподенсивный очаг в области головки хвостатого ядра слева, генез которого оставался неясным (ишемия?). В связи с прогрессирующей неврологической симптоматикой (судорожный синдром) было проведено МРТ ГМ по cito 09.02.2023, где были выявлены обширные зоны повышения МР-сигнала в T2-ВИ и FLAIR в области базальных ядер с обеих сторон, что соответствовало картине энцефалита, требовалось проведение дифференциальной диагностики с лимфомой, также были обнаружены признаки нарастающего отека головного мозга – локализация миндалин мозжечка на уровне большого затылочного отверстия.

Лечение, проведенное в ОРИТ ЦИБ: инфузионная терапия (солевые растворы 250 мл + цитофлавин 20 мл), антибактериальная терапия (цефтриаксон 2.0 2 раза в сутки в/в), противовирусная (ацикловир 500 мг 3 р/д), для обезболивания (анальгин 50%-ный 4 мл 3 раза в сутки в/м, при необходимости кеторол 30 мг в/м), противосудорожная терапия (депакин по 500 мг 3 раза в сутки), противогрибковая (флуконазол 150 мг по схеме), глюкокортикостероиды (дексаметазон 4 мг). 21.02.2023, после стабилизации состояния, был переведен в инфекционное отделение для дальнейшего наблюдения и лечения.

Люмбальную пункцию удалось выполнить лишь спустя несколько недель (01.03.2023) из-за выраженной тромбоцитопении ($25 \times 10^9/\text{л}$), несмотря на то, что пациенту 3-кратно переливали тромбоконцентрат 150 мл. В анализе ликвора был выявлен *Cryptococcus neoformans* (при этом отсутствовали воспалительные изменения в ликворе), что подтвердило диагноз криптококкового менингоэнцефалита. Были начаты противогрибковая терапия амфотерицином В по схеме и АРВТ. Таким образом, пациенту был поставлен окончательный клинический диагноз: Основной диагноз: менингоэнцефалит

с поражением базальных ядер, вызванный *Cryptococcus neoformans*. Фоновое заболевание: ВИЧ-инфекция, стадия 4А, фаза прогрессирования на фоне отсутствия АРВТ. Сопутствующие: объемное образование головки хвостатого ядра с распространением в левый боковой желудочек. Орофарингеальный кандидоз.

Несмотря на проводимое лечение, состояние пациента прогрессивно ухудшалось. Развились панцитопения, когнитивные нарушения, прозопарез и другие проявления очаговой симптоматики. В дальнейшем у пациента развилась тяжелая дыхательная недостаточность, и он был переведен на искусственную вентиляцию легких. ПЦР-диагностика выявила COVID-19.

Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, 10.03.2023 (на 31-й день от начала заболевания) года была констатирована смерть.

Патологоанатомическое исследование подтвердило клинический диагноз и позволило выявить лимфому ЦНС (участки инфильтрации расположены за задними рогами боковых желудочков с 2 сторон), не диагностированную при жизни. Кроме головного мозга, очаги инфильтрации были обнаружены в селезенке, почках. В легких выявлены признаки диффузного альвеолярного повреждения, характерного для COVID-19. Также были обнаружены признаки осложнения криптококкового менингоэнцефалита, отека головного мозга – вклинение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, височных долей в среднюю черепную ямку.

Данный клинический случай демонстрирует сложность ведения пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией и множеством сопутствующих заболеваний. Развитие оппортунистических инфекций (криптококковый менингоэнцефалит), вторичных злокачественных новообразований (лимфома ЦНС) и COVID-19 на фоне выраженного иммунодефицита привело к полиорганной недостаточности и летальному исходу. Хочется отметить, что на исход заболевания повлиял тот факт, что пациенту не было возможности провести разгрузочные люмбальные пункции из-за тромбоцитопении, чтобы снизить внутричерепное давление, предотвратить развитие грозного осложнения – отека головного мозга. Кроме этого, невозможным представилось и исследование ликвора, проведение его микроскопии, что привело к позднему выявлению возбудителя менингоэнцефалита, отсроченному назначению этиотропной терапии.

Заключение

Таким образом, представленные клинические случаи подчеркивают важность осведомленности о криптококкозе как об угрожающей жизни оппортунистической инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов. Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции, немедленное начало АРВТ и своевременное выявление и лечение криптококкового менингита имеют решающее значение для улучшения прогноза. Необходимо повышать настороженность врачей в отношении криптококкового менингита у пациентов с иммунодефицитом (у трети больных менингеальные симптомы могут отсутствовать или быть выраженными незначительно, а воспалительные изменения в ликворе могут отсутствовать при наличии клинической картины менингита или менингоэнцефалита), а также разрабатывать и внедрять стратегии, направленные на раннее выявление и эффективное лечение данного заболевания. Кроме того, важно помнить о профилактике других оппортунистических инфекций и вторичных заболеваниях у ВИЧ-инфицированных пациентов, включая вакцинацию от управляемых инфекций.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Шкарин В.В., Саперкин Н.В. Эпидемиология оппортунистических микозов // Вестник дерматологии и венерологии. 2017. № 3. С. 21–31. [Shkarin V.V., Saperkin N.V. Epidemiology of opportunistic mycoses. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2017; (3): 21–31. (In Russ.)]
2. Волкова О.Е., Венгеров Ю.Я. Криптококкоз центральной нервной системы // Лечащий врач. 2013. № 10. С. 40–40. [Volkova O.E., Vengerov Yu. Ya. Cryptococcosis of the central nervous system. *Lechaschi vrach*. 2013; (10): 40–40. (In Russ.)]
3. Ярыгин В.Н. Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4-х томах. Том 4: руководство / Под ред. В.Н. Ярыгина, А.С. Мелентьева. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 528 с. [Yarygin V.N. *Rukovodstvo po gerontologii i geriatrii*. V 4-x tomax. Tom 4: Manual. Yarygin V.N., Melent'yev A.S., editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 528p. (In Russ.)]
4. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд. перераб. и доп. М.: Ви Джи Групп, 2008. 336 с. [Klimko N.N. *Mikozy: diagnostika i lechenie*. Guide. 2-nd ed. rev. and add. Moscow: Vi Dzhii Grupp; 2008. 336p. (In Russ.)]
5. Чарушина И.П., Зотова Н.В. Клинико-морфологическая характеристика криптококкоза при ВИЧ-инфекции // Журнал инфектологии. 2014. Т. 4. № 4. С. 65–70. [Charushina I.P., Zotova N.V. Clinical and morphological characteristics of cryptococcosis in HIV infection. *Zhurnal infektologii*. 2014; 4 (4): 65–70. (In Russ.)]
6. Конькова-Рейдман А.Б. и др. Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционных поражений центральной нервной системы у ВИЧ-позитивных пациентов // Журнал инфектологии. 2014. Т. 6. № 4. С. 33–38. [Kon'kova-Reydmann A.B. et al. Clinical and epidemiological aspects of infectious lesions of the central nervous system in HIV-positive patients. *Zhurnal infektologii*. 2014; 6 (4): 33–38. (In Russ.)]
7. Волкова О.Е. и др. Клинико-патогенетические особенности криптококкового менингоэнцефалита у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. № 4. С. 25–29. [Volkova O.E. et al. Clinicopathogenetic features of cryptococcal meningoencephalitis in HIV-infected patients. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2014; 4: 25–29. (In Russ.)]
8. Чарушина И.П. Оппортунистические инвазивные микозы у ВИЧ-инфицированных пациентов // Пермский медицинский журнал. 2015. Т. 32. № 1. С. 71–77. [Charushina I.P. Opportunistic invasive mycoses in HIV-infected patients. *Permskii meditsinskiy zhurnal*. 2015; 32 (1): 71–77. (In Russ.)]
9. Леонова О.Н., Степанова Е.В., Шеломов А.С. Криптококковая инфекция у больных ВИЧ-инфекцией // Вестник гематологии. 2020. Т. 16. № 3. С. 45–46. [Leonova O.N., Stepanova E.V., Shelomov A.S. Cryptococcal infection in patients with HIV infection. *Vestnik gematologii*. 2020; 16 (3): 45–46. (In Russ.)]
10. Плахотников А.В. и др. Клинические и морфологические проявления генерализованного криптококкоза у пациента с ВИЧ-инфекцией // Сибирское медицинское обозрение. 2019. № 3. С. 84–88. [Plakhotnikov A.V. et al. Clinical and morphological manifestations of generalized cryptococcosis in a patient with HIV infection. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; (3): 84–88. (In Russ.)]

УДК 616.995.428-052:616.89-008.6

DOI 10.24412/2220-7880-2025-2-101-104

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НОРВЕЖСКОЙ ЧЕСОТКИ У БОЛЬНОГО С СИНДРОМОМ ДАУНА

^{1,2}Кошкин С.В., ¹Сыччина Ю.Ю., ¹Касаткина М.А., ¹Жантлю Р.Н., ¹Рябова В.В., ¹Евсеева А.Л.

¹ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf11@kirovgma.ru

²КОГБУЗ «Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Киров, Россия (610030, г. Киров, ул. Семашко, 2а)

Чесотка (scabies, акариозный дерматит) – повсеместно распространенное заболевание, социально значимое в связи с высокой контагиозностью и известное медицине более 4 тысяч лет. В некоторых случаях клиническая картина приобретает тяжелое нетипичное течение. Коморбидные состояния (туберкулез, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, прием иммуносупрессоров и химиотерапевтических препаратов, а также снижение когнитивных функций на фоне психоневрологических патологий) приводят к развитию норвежской чесотки. В настоящей статье представлено описание клинического случая норвежской чесотки у пациента 26 лет с синдромом Дауна, сопровождавшегося поражением кожи туловища, конечностей (преимущественно кистей и стоп, а также ногтей пластин). Давность заболевания у пациента составила более 3 лет, при этом он предпринимал попытки самостоятельного лечения этиотропными препаратами, получил специализированную квалифицированную амбулаторную помощь, но в связи со сниженными навыками самообслуживания справиться с чесоткой не смог. С учетом особенностей пациента назначение своевременного стационарного лечения, вероятно, смогло бы предотвратить развитие тяжелой осложненной формы заболевания. Таким образом, подобной группе пациентов с полиморбидной патологией следует уделять повышенное внимание со стороны медицинского персонала.

Ключевые слова: чесотка, норвежская чесотка, синдром Дауна.

NORWEGIAN SCABIES IN A PATIENT WITH DOWN SYNDROME: A CASE REPORT

^{1,2}Koshkin S. V., ¹Sykchina Yu. Yu., ¹Kasatkina M. A., ¹Zhantlu R. N., ¹Ryabova V. V., ¹Evseeva A. L.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, Karl Marx St., 112), e-mail: kf11@kirovgma.ru

²Kirov Regional Clinical Dermatovenereological Dispensary, Kirov, Russia (610030, Kirov, Semashko St., 2a)

Scabies (ascariasis dermatitis) is a widespread, socially significant disease due to its high contagiousness. It has been known for over 4 thousand years. In some cases, the clinical picture takes on a severe atypical course. Some comorbid conditions, such as tuberculosis, diabetes mellitus, HIV infection, as well as immunosuppressants and chemotherapeutic drugs, decreased cognitive functions against the background of psychoneurological pathologies, can increase the risk of Norwegian scabies development. This article describes a clinical case of Norwegian scabies in a 26-year-old patient with Down syndrome who presented with skin lesions on the trunk and the limbs (mainly hands and feet, as well as nail plates). The patient has had the disease for more than 3 years. He attempted self-treatment with etiotropic drugs and received specialized, outpatient care. Due to reduced self-care abilities, the patient was unable to cope with scabies. Timely and appropriate inpatient treatment could probably prevent the development of a severe form of the disease. Thus, this group of polymorbid patients should be given increased attention by medical personnel.

Keywords: scabies, Norwegian scabies, Down syndrome.

Введение

Чесотка – высококонтагиозная паразитарная инвазия (акародерматит), вызываемая чесоточным клещом *Sarcoptes scabiei* var *hominis*, ранее именуемым *Acarus scabiei* De Geer [1, 2]. По данным ВОЗ примерно 200 миллионов человек в мире заражены чесоткой в любой момент времени, при этом около 400 миллионов человек заражаются ежегодно [3].

Сложности диагностики возникают в связи с возможностью развития атипичных форм, что актуально у ВИЧ-положительных пациентов, грудных детей, пациентов с коморбидной патологией и т.д. Помимо этого, наличие стертых форм (чесотка «инкогнито» или «чистоплотных»), сочетание с другими зудящими дерматозами затрудняет распознавание и приводит к отсроченному началу лечения и дальнейшему распространению [1, 4–7].

Одной из наиболее тяжелых и редких форм считается норвежская чесотка (корковая, крустозная чесотка), впервые описанная С. W. Boeck и D. C. Danielssen в 1848 году у больных лепрой в Норвегии. Классическую чесотку способны вызвать 10–15 особей, тогда как при норвежской чесотке их количество не поддается подсчету (около 200 клещей на 1 см² кожи в очаге поражения). В течение последних 25 лет, по данным литературных источников, на территории Российской Федерации описано чуть более 50 случаев норвежской чесотки [1, 4–8].

К факторам, на фоне которых чесотка приобретает тяжело протекающее течение, относят:

- нарушение иммунного ответа патогенетически главенствует, приводя к развитию анергии и беспрепятственному размножению клещей (прием иммуносупрессивных препаратов, гормональной терапии, у ВИЧ-инфицированных пациентов, у онкологических больных и на фоне химиотерапии, гематологических заболеваний, коллагенозов, сахарного диабета, туберкулеза);
- когнитивные и психические нарушения (сенильная деменция, синдром Дауна, слабоумие, шизофрения и т.д.) – статистически норвежская чесотка наиболее часто регистрируется в психоневрологических стационарах;
- нарушение кожной чувствительности в результате неврологических заболеваний (парез, параличи, сенсорная анестезия и т.д.), приводящее к уменьшению зуда и затруднениям своевременной диагностики соответственно. К такому же результату приведет назначение антигистаминных препаратов, системных и топических глюкокортикостероидов в случаях диагностических ошибок.

Отличительными чертами этой клинической формы являются продолжительное течение (по данным литературы – до 40 лет), преобладание болезненности

над зудом, который как таковой может отсутствовать вообще, полиморфизм высыпаний и крайне высокая контагиозность [9–10].

Клинически данная форма проявляет себя стойкой эритродермией, наличием чешуекорок толщиной до 2–3 см, которые занимают значительные площади кожного покрова, формируя своеобразный «панцирь». Цвет корок варьирует от белого и светло-серого до бурого-черного. Корки имеют многослойную структуру, а в толще их обнаруживаются множественные чесоточные ходы и клещи на разных стадиях развития. Присутствуют грубый ладонно-подошвенный гиперкератоз и изменения ногтевых пластин, которые становятся рыхлыми и хрупкими. Возможно возникновение лимфаденопатии. Зачастую отмечается исходящий от пациентов специфический кислый запах. Высок риск присоединения вторичной инфекции и генерализации патологического процесса, что может привести к нарастанию интоксикации и, как итог, к смерти [9–11].

В настоящей статье представлен клинический пример норвежской чесотки у пациента 26 лет, страдающего синдромом Дауна, развившейся в результате длительного нерегулярного применения препарата бензилбензоат и недостаточных навыков самогигиены.

Клиническое наблюдение

Пациент А., 1990 г.р., поступил в стационар КОККВД с жалобами на высыпания на кожных покровах туловища, половых органов, верхних и нижних конечностей.

Высыпания сопровождалась незначительным зудом, усиливающимся преимущественно в вечернее и ночное время суток.

Со слов матери, болен в течение 2 лет, когда впервые появились зудящие высыпания на коже верхних конечностей. Периодическое самостоятельное применение бензилбензоата приносило кратковременное улучшение. Осенью 2016 г. высыпания распространились на кожу туловища, половых органов и нижних конечностей, что сподвигло впервые обратиться за специализированной помощью к дерматологу. Взят соскоб кожи, обнаружен чесоточный клещ. Назначено амбулаторное лечение (20%-ный бензилбензоат) по схеме.

В 2017 году пациент повторно обращается на прием. 01.06.2017 с диагнозом «норвежская чесотка» поступил на стационарное лечение во 2-е кожное отделение КОККВД.

Из анамнеза: родился в г. Кирове. Социально-бытовые условия благоприятные. Члены семьи: отец – получал профилактическое лечение по чесотке, мать – госпитализирована в стационар совместно с сыном 01.06.2017 с диагнозом: чесотка, подтвержденная лабораторно от 01.06.2017.



Рис. 1. Множественные мелкие узелковые элементы на коже туловища, расположенные попарно, расчесы.



Рис. 2. Единичные чешуекрышки серовато-желтого цвета на коже ладоней и подошв.

ВИЧ, туберкулез, гепатиты А, В, С, гемотрансфузии, ранее перенесенные ИППП – отрицает. Наследственность по кожным заболеваниям не отягощена. Аллергологический анамнез: цитрусовые – сыпь, зуд. Хронические заболевания: синдром Дауна.

Status localis: при визуальном осмотре наблюдается распространенный симметричный патологический процесс островоспалительного характера, проявляющийся мелкими зудящими узелковыми элементами размерами с булавочную головку ярко-розового цвета, расположенными попарно на расстоянии 0,5–1,0 см друг от друга. На фоне застойной гиперемии и умеренной инфильтрации кожи лица и верхней части груди наблюдаем симптом Сезари (ходы в виде легкого возвышения при пальпации). Патологический процесс локализуется преимущественно на коже туловища, крестца (положительный симптом Михаэлиса) (рис. 1), верхних и нижних конечностей (преимущественно разгибательных поверхностях, межпальцевых складках кистей и стоп). В области разгибательных поверхностей локтевых суставов – положительный симптом Арди-Горчакова, в области межпальцевых складок кистей и стоп, ладоней и подошв – единичные чешуекрышки серовато-желтого цвета толщиной до 5–7 мм. Поверхность корок шероховатая, покрытая трещинами (рис. 2). Наблюдаются изменения ногтевых пластин I, II, IV и V пальцев стоп по типу подногтевого гиперкератоза (рис. 3).

Данные лабораторных исследований при поступлении без особенностей.

Лечение: пациент находился в стационаре КОГБУЗ «КОККВД» с 01.06.2017 по 08.06.2017. Первые два дня больному в качестве кератолитического средства назначена 5%-ная серно-салициловая мазь утром, а также 20%-ная эмульсия бензилбензоата – вечером. Для профилактики вторичного инфицирования проводилась



Рис. 3. Изменения ногтевых пластин I, II, IV и V пальцев стоп по типу подногтевого гиперкератоза.

обработка очагов и эскориаций раствором фукарцина [12–13].

На третьи сутки (после отхождения корок) начал получать только этиотропное лечение скабицидами: эмульсию бензилбензоата 20%-ную 1 раз в день в течение 6 дней. Для устранения сухости дополнительно назначены эмолиенты. На ночь пациент принимал по 1 таблетке хлоропирамина 25 мг в течение 8 дней для улучшения качества ночного сна [12–13].

В результате лечения узелковые элементы разрешились, оставив незначительную гиперпигментацию, эскориации эпителизовались, чешуекрышки разрешились и отошли. Ногтевые пластинки кистей и стоп обработаны (дистальная часть их удалена).

При выписке даны рекомендации по соблюдению личной гигиены, необходимости обеззараживания нательного и постельного белья, полотенец путем кипячения в 1–2%-ном растворе соды и др. Обработка помещения мыльно-содовым раствором.

Заключение

Норвежская чесотка считается редкой формой заболевания, но в практике КОККВД это уже четвертый случай за последнее десятилетие.

Описанная в представленной статье форма чесотки крайне контагиозна. У пациентов с психическими заболеваниями нарушено восприятие кожного зуда, а навыки личной гигиены снижены, что, в свою очередь, приводит к затруднению проведения полноценного амбулаторного лечения. Подтверждением тому является представленный клинический случай у больного с синдромом Дауна.

Таким образом, следует обратить особое внимание на пациентов, входящих в группу риска по норвежской чесотке.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Кошкин С.В., Евсеева А.Л., Чермных Т.В. и др. Норвежская чесотка у больного острым лимфобластным лейкозом // Вестник дерматологии и венерологии. 2018. Т. 94. № 2. С. 57–62. [Koshkin S.V., Evseeva A.L., Chermnykh T.V. et al. A clinical case of norwegian scabies in a patient with acute lymphoblastic leukaemia. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2018; 94 (2): 57–62. (In Russ.)] DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-2-57-62.
2. Arlian L.G., Morgan M.S. A review of *Sarcoptes scabiei*: past, present and future. *Parasites Vectors*. 2017; 10 (297). DOI: 10.1186/s13071-017-2234-1.

3. Fernando D.D., Mounsey K.E., Bernigaud C. et al. Scabies. *Nat Rev Dis Primers*. 2024; 10 (1):74. DOI: 10.1038/s41572-024-00552-8. PMID: 39362885.

4. Дрожжина М.Б., Кошкин С.В., Бояринцева Г.Г., Иутинский Э.М. Случай норвежской (корковой) чесотки // Пермский медицинский журнал. 2014. Т. XXXIII № 5. С. 102–105. [Drozhzhina M.B., Koshkin S.V., Boyarintseva G.G., Iutinsky E.M. A case of Norwegian (cortical) scabies. *Permskii meditsinskii zhurnal*. 2014; XXXIII (5): 102–105. (In Russ.)]

5. Дрождина М.Б., Кошкин С.В. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение норвежской чесотки. Презентация случаев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015. № 2. С. 55–61. [Drozhkina M.B., Koshkin S.V. A modern view of the clinic, diagnosis and treatment of norwegian scabies. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2015; 2: 55–61. (In Russ.)]
6. Соколова Т.В., Мальярчук А.П., Ельцова Н.В. и др. Норвежская чесотка: реалии нашего времени // Клиническая дерматология и венерология. 2020. Т. 19. № 1. С. 64–74 [Sokolova T.V., Malyarchuk A.P., El'tsova N.V. et al. Norwegian scabies: the realities of our time. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2020; 19 (1): 64–74. (In Russ.)] DOI: 10.17116/klinderma20201901164.
7. Родин А.Ю. Современные клинко-эпидемиологические, диагностические и терапевтические аспекты чесотки // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2021. № 4 (80). С. 180–184. [Rodin A.Yu. Modern clinical and epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects of scabies. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2021; 4–80: 180–184. (In Russ.)] DOI: 10.19163/1994-9480-2021-4(80)-180-183.
8. Мальярчук А.П., Соколова Т.В., Лопатина Ю.В. Скабиозная эритродермия // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014. Т. 17. № 3. С. 15–22. [Malyarchuk A.P., Sokolova T.V., Lopatina Yu. V. Scabiotic erythroderma // *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014; 17 (3): 15–22 (In Russ.)] DOI: 10.17816/dv36858.
9. Утц С.Р., Завьялов А.И., Марченко В.М. Клинико-эпидемиологические особенности чесотки и новые подходы к ее диагностике и лечению на современном этапе (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7. № 3. С. 636–641. [Utz S.R., Zavialov A.I., Marchenko V.M. Clinical and epidemiological signs of scabies and modern methods of diagnostics and treatment (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011; 7 (3): 636–641. (In Russ.)]
10. Hiroki Matsuura, Akemi Senoo, Mari Saito, and Yuko Fujimoto. Norwegian scabies. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2019; 86 (3): 163–164. DOI: 10.3949/ccjm.86a.18081.
11. Salavastru C.M., Chosidow O., Boffa M.J. et al. European guideline for the management of scabies. *J. Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31: 1248–1253. DOI: 10.1111/jdv.14351.
12. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология. 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Деловой экспресс, 2016. [Federal clinical guidelines. *Dermatovenerologiya*. 2015: Bolezni kozhi. Infektsii, peredayushiesya polovym putem. Moscow: Delovoy ekspress; 2016. (In Russ.)]
13. Клинические рекомендации. Чесотка. Разработчик: Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Год утверждения: 2020. [Clinical guidelines. *Chesotka*. Rossiiskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov; 2020. (In Russ.)]

УДК 616.12-008.331.1-053.2-08

DOI 10.24412/2220-7880-2025-2-104-107

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

¹Червинских Т.А., ¹Наймушина Е.С., ¹Килина А.В., ²Гуреева В.Н.

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Удмуртская Республика, г. Ижевск, Россия (426056, ул. Коммунаров д. 281), e-mail: thnik@list.ru

²БУЗ УР «Республиканский клинко-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», г. Ижевск, Россия (426009, ул.Ленина, 87Б)

Идиопатическая легочная гипертензия – редкая, малоизученная сердечно-сосудистая патология неустановленной этиологии, относящаяся к орфанным жизнеугрожающим заболеваниям. Это диагноз-исключение, означающий спорадический случай в отсутствие генетических, хромосомных аномалий или известных триггерных факторов, ассоциирующихся с риском развития легочной гипертензии. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением с типичным финалом в виде правожелудочковой сердечной недостаточности. Разработана специфическая терапия легочной артериальной гипертензии препаратами с доказанным вазодилатирующим и антипролиферативным действием, что привело к улучшению выживаемости пациентов этой группы. В практике врача-педиатра диагностика этой патологии сложна вследствие неспецифичности клинической симптоматики. В статье демонстрируется клинический случай пациентки, 17 лет, находившейся под наблюдением у кардиолога в Республиканском клинко-диагностическом центре г. Ижевска.

Ключевые слова: легочная гипертензия, идиопатическая легочная гипертензия, специфическая терапия.

IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN PEDIATRICIAN'S PRACTICE

¹Chervinskikh T.A., ¹Naymushina E.S., ¹Kilina A.V., ²Gureeva V.N.

¹Izhevsk State Medical Academy, Udmurt Republic, Izhevsk, Russia (426056, Kommunarov St., 281), e-mail: thnik@list.ru

²Republican Clinical and Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia (426009, Lenin St., 87 B)

Idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) is a rare and life-threatening disease of unknown pathogenesis. This diagnosis is an exception, meaning a sporadic form of the disease in the absence of genetic, chromosomal abnormalities or known predisposing factors associated with the development of pulmonary hypertension. If left untreated, the disease progresses to right heart failure and death. PAH-specific therapy with proven vasodilating and antiproliferative effects has been developed, that has led to improved survival of patients. In the pediatrician's practice, diagnosis of this pathology is difficult due to nonspecific clinical manifestations. The article demonstrates the clinical case of a 17-year-old patient who received cardiologist's consultations at Izhevsk Republican Clinical Diagnostic Center.

Keywords: pulmonary hypertension, idiopathic pulmonary hypertension, specific therapy.

Введение

Идиопатическая легочная гипертензия (иЛАГ) – редкая, малоизученная сердечно-сосудистая патология неустановленной этиологии, при которой повышение сопротивления легочных сосудов вследствие ремоделирования прекапиллярного русла легких ведет к существенному повышению уровня давления в легочной артерии [1, 2]. Прогрессирующее течение заболевания приводит к правожелудочковой недостаточности и ранней смерти [3]. Диагноз иЛАГ – диагноз-исключение, означающий спорадический случай ЛАГ в отсутствие генетических, хромосомных аномалий или известных триггерных факторов, ассоциирующихся с риском развития ЛАГ [4]. Научным сообществом были предложены новые разработки в лечении – специфическая терапия препаратами с доказанным вазодилатирующим и антипролиферативным действием, что привело к улучшению выживаемости пациентов этой группы [5]. В Российской Федерации специфическая ЛАГ-терапия появилась с середины 2000-х годов [6, 7]. В 2012 году вышло постановление правительства РФ № 403, о введении регистра редких орфанных жизнеугрожающих заболеваний, где в пункт 23 включена ЛАГ идиопатическая (первичная) – код МКБ-10: I27.0. В 2017 году опубликованы клинические рекомендации «Легочная гипертензия у детей», где отмечено, что заболевание встречается в любом возрасте и истинная распространенность различных ее форм неизвестна. ИЛАГ встречается от 0,7 до 4,4 на 1 млн детей. При естественном клиническом течении ЛАГ у детей средняя выживаемость не превышает 10 мес. Согласно клиническим рекомендациям, ЛАГ имеет гемодинамические критерии – это состояние, сопровождаемое повышением среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст., определяемое методом катетеризации сердца в покое у доношенных детей старше 3 месяцев жизни [8].

В качестве примера, демонстрирующего сложность диагностики и ведения пациентов детского возраста с иЛАГ в практике врача-педиатра, представляем следующий пример.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 17 лет, находилась под наблюдением у кардиолога в Республиканском клинко-диагностическом центре (РКДЦ) с диагнозом: I27.0 «Идиопатическая легочная гипертензия выраженной степени». Недостаточность трикуспидального клапана 3 ст. Аннулоэктазия трикуспидального клапана. Дилатация правых камер сердца. Нарушение ритма сердца: трепетание предсердий пароксизмальная форма, тахиформа. ХСН 2 А. Функциональный класс ЛГ 3–4. Синкопальные состояния.

Из анамнеза жизни известно, что девочка в физическом и психомоторном развитии не отставала. Болела редко: ОРВИ, ветряная оспа. Наследственный анамнез не отягощен.

Развитие заболевания: с 11 лет (2017 г.) родители впервые стали отмечать у ребенка эпизоды потери сознания, которые возникали на фоне физической нагрузки и психо-эмоционального напряжения. Пациентка была направлена к неврологу, где была обследована и наблюдалась в течение 3 лет. С 13 лет (2020 г.) у ребенка произошло ухудшение состояния: появились одышка, ощущение сердцебиения на фоне легкой физической нагрузки, быстрая утомляемость, цианоз губ. Впервые была направлена на обследование к карди-

ологу, при ЭХОКГ-исследовании выявлена легочная гипертензия.

Пациентку по согласованию направили в сентябре 2020 года на обследование в отделение хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией в НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева, где была диагностирована высокая легочная гипертензия. При МРТ выявлены признаки дилатации полости правого желудочка (ПЖ), снижение фракции выброса (ФВ) 26%, КДО/BSA ПЖ 170,8 мл/м², расширение легочной артерии (ЛА), регургитация трикуспидального клапана (ТК) 3 ст., изменения миокарда ЛЖ и ПЖ неишемического генеза (в том числе по типу фиброэластоза ПЖ), ЛГ. Назначена специфическая ЛАГ-терапия неселективным антагонистом эндотелиновых рецепторов бозентаном 125 мг 2 раза/сут. Отмечалась положительная динамика. С конца марта 2021 г. из-за отсутствия препарата пациентка самостоятельно снизила дозу бозентана в два раза.

Через 3 мес. (14 лет) в связи с ухудшением состояния госпитализирована повторно в НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева. Проведена коррекция ЛАГ-терапии, назначены мацитант (антагонист рецепторов к эндотелину-1) 10 мг/сут. в сочетании с силденафилом (селективный ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5)) 20 мг 3 р./сут. На фоне комбинированной терапии синкопальные состояния не повторялись.

После выписки наблюдалась у кардиолога РКДЦ, регулярно проводился мониторинг внутрисердечной гемодинамики: увеличилась фракция выброса до 60%, сохранялось расширение правых отделов сердца и высокое значение СДЛА 100 мм рт. ст.; ЛЖ КДР 28 мм; сепарация листков перикарда вдоль ПЖ 5 мм, ЛЖ 6 мм.

Через 8 мес. (15 лет) специфической ЛАГ-терапии снова наступило резкое ухудшение состояния после физической нагрузки – подъем в горку в жаркую погоду, возникло головокружение, появились ощущения учащенного, усиленного сердцебиения и тремор рук. Осмотрена кардиологом, выявлена тахикардия 200 уд./мин. На ЭКГ: ритм трепетания предсердия с ЧСС 110–200 в минуту, ЭОС отклонена вправо. Экстренно госпитализирована в детское кардиоревматологическое отделение. Проведены вагусные приемы – без эффекта. Введен амиодарон 450 мг в/в капельно, кислород через маску. На фоне введения препарата ЧСС 112–87 уд./мин., ЧДД 22 в мин., АД 95/60 мм рт. ст., SpO₂ 94%. При ЭКГ контроле сохранялся ритм трепетания предсердий, ЧСС 90 в минуту. По результатам обследования в течение суток: уровень терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) 1530 пг/мл превышал референсные значения в 12 раз, уровень SpO₂ варьировал 92–98%, АД САД 77–100 мм рт. ст., ДАД 41–59 мм рт. ст.

По данным ЭХОКГ от 12.08.2022: ФВ 68%, ПП 73×78 мм, ЛП 37×48 мм, ПЖ 56 мм, СДЛА 70 мм рт.ст. Была сделана заявка на телемедицинскую консультацию, предложена госпитализация в НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева, вызов на 12.10.2022. Рекомендована терапия, однако медикаментозно синусовый ритм не восстановлен. Для исключения сопутствующей патологии и тромбоза полостей сердца выполнена чреспищеводная ЭХОКГ; тромбов в камерах сердца, ушках предсердий не выявлено. Учитывая нестабильность гемодинамики, под в/в седацией дробно выполнена электроимпульсной терапии 150 Дж № 1. По ЭКГ

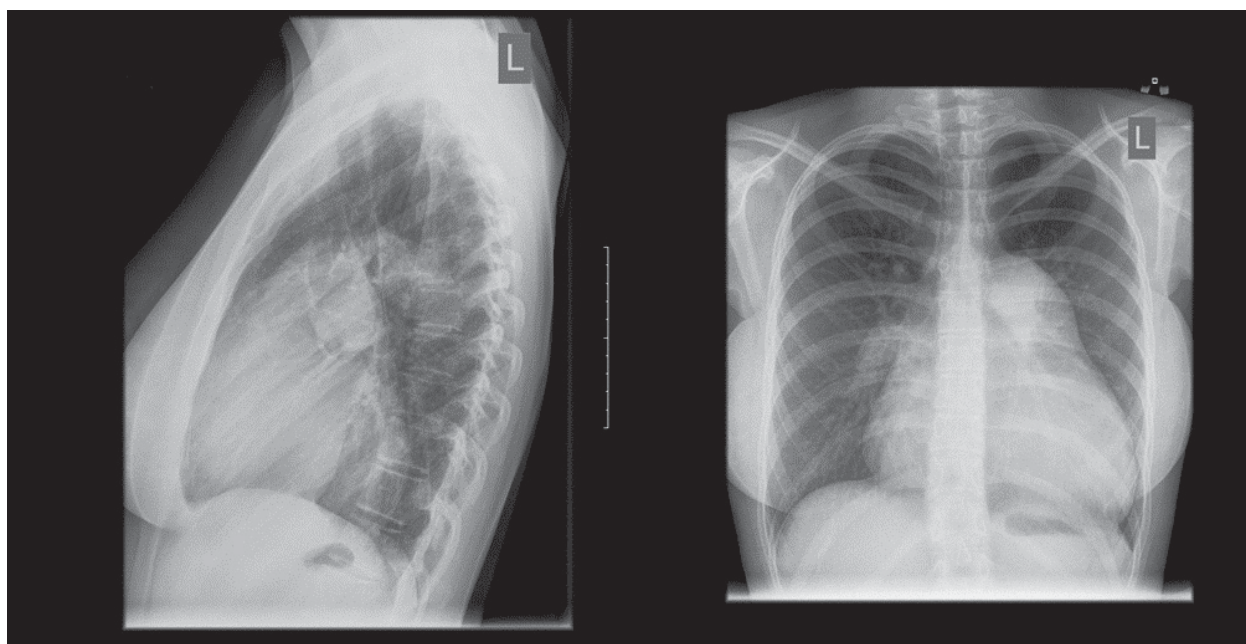


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой и левой боковой проекции

монитору – восстановлен синусовый ритм с ЧСС 63 в минуту. При контроле ЭКГ сохранялся синусовый ритм. Через 2 месяца госпитализируется в НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева. Многочисленные попытки провести катетер Swan-Ganz в ЛА не увенчались успехом, давление в ЛА 114/62/84 мм рт.ст., при системном АД 92/57/69 мм рт.ст. Было сделано заключение врачебной комиссией, что имеет место значительное прогрессирование легочно-сосудистой болезни и ухудшение тяжести клинического состояния, показана эскалация ЛАГ-специфической терапии (комбинирование мацитентана с силденафилом и ингаляционным илопростом). После стабилизации состояния выписана домой.

Вновь ухудшение состояния наступает через 5 мес., поступает в РКДЦ (возраст 17 лет) с жалобами на слабость, одышку при легкой физической нагрузке, носовые кровотечения, сонливость, беспокойный ночной сон.

Общий осмотр: состояние средней тяжести. Телосложение астеническое, достаточного питания. Рост 159 см, вес 52 кг, ИМТ 22,61 (норма). Кожные покровы бледные, периорбитальный цианоз. ЧСС 70 уд./мин., АД 90/60 мм рт.ст. Пульс на лучевых артериях слабого наполнения, аритмичный. Грудная клетка правильной формы. Границы относительной тупости сердца перкуторно расширены вправо. Тоны сердца приглушены, аритмичные. 2-й тон усилен над ЛА. Шум систоло-диастолический над всей областью сердца, проводится в левую подмышечную область, на спину. ЧДД 22 в минуту. Sat O₂ 95%. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. Край печени +1 см. Периферические отеки не определяются.

В полном анализе крови и мочи изменения не выявлены. По данным биохимического исследования крови отмечалось незначительное увеличение креатинина, ОЖСС, НЖСС, СРБ; снижение калия. В коагулограмме снижение протромбина по Квику 64,9% (при норме 70–130%), что, вероятно, связано с антикоагулянтной терапией. Изменения кислотно-основного статуса характеризовали альвеолярную гиповентиляцию: pH 7,294 (7,340–7,360), pCO₂ 56,5 мм рт.ст.

(35,0–45,0), pO₂ 44,8 мм рт.ст. (38,0–42,0), SO₂ 57,1%, Na(+) 141,2 ммоль/л (136,0–146,0), K(+) 2,81 ммоль/л, (3,50–5,10), Ca(++) 1,04 ммоль/л (1,05–1,32) Lac 4,2 ммоль/л, HCO₃–27,7 ммоль/л, BEb 0,7 ммоль/л, Hgb 132,0 г/л.

На цифровых рентгенограммах органов грудной клетки в прямой и левой боковой проекции (рис. 1) – легочный рисунок усилен центрально за счет сосудистого компонента, увеличен калибр сосудов центрально, плащевая зона свободна. Корни легких пониженной структурности, значительно расширены, с выпуклыми контурами. Сердце расположено горизонтально, поперечник значительно увеличен в обе стороны, талия взбухает, инд. Мура 56%, диаметр ЛА по боковой проекции до 32 мм. КТИ=72%, аорта не удлинена. Заключение: увеличение камер сердца. Высокая легочная гипертензия.

ЭКГ (15.03.2023) – признаки перегрузки правых камер сердца: ЭОС отклонена вправо, ритм синусовый с ЧСС 85 в минуту, признаки гипертрофии ПЖ, ПП, нарушение реполяризации по нижней и перегородочно-верхушечно-боковой области. PQ 0,18 с, QRS 0,1 с, QT 0,4 с.

ЭХОКГ (21.03.2023): высокая легочная гипертензия. Дилатация ПП, ПЖ. ГПЖ. Аннулоэктазия ТК. НТК 3 ст. НМК 1 ст.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС от 57 до 125 в мин.: средняя ЧСС днем 77 в мин., ночью 71 в мин., ЦИ 1,08 (<N). Редкая одиночная, парная (1) наджелудочковая экстрасистолия (19). Диагностически значимой динамики ST-T не обнаружено.

Спирометрия (15.03.2023): данные по рестриктивному характеру вентиляционных нарушений, легкое (до 1 ст.) снижение ЖЕЛ. SpO₂=96% при ЧСС 87 уд./мин.

После лечения выписана в стабильном состоянии под амбулаторное наблюдение.

Заключение

Диагностический поиск иЛАГ, крайне редко встречающегося заболевания, сложный, вследствие неспеци-

фической симптоматики: одышки, непродуктивного кашля, утомляемости, снижения переносимости физической нагрузки, дискомфорта или боли в груди, эпизодов потери сознания, нарушения сердечного ритма. В представленном клиническом случае коррекция комбинированной ЛАГ-специфической терапии только на какой-то период улучшала состояние пациентки. Опыт лечения показал, что перед кардиологами и педиатрами стояла труднейшая задача по стабилизации состояния, которое достигалось применением разных тактических решений. О неблагоприятном прогнозе свидетельствовали: про-

грессирующее снижение толерантности к физической нагрузке, нарастающие признаки правожелудочковой недостаточности, СДЛА 80–100 мм рт. ст., кратковременный эффект от 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. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Школьников М.А. Легочная гипертензия у детей. Москва, 2013. 416 с. [Bokeriya L.A., Gorbachevsky S.V., Shkol'nikova M.A. Legochnaya gipertenziya u detei. Moscow, 2013. 416 p. (In Russ).]
2. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 1. Определение, классификация и первичное обследование пациентов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. Т. 66. № 5. С. 28–37. [Gorbachevsky S.V., Shmal'ts A.A. Diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Part 1. Definition, classification and initial examination of patients. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021; 66 (5): 28–37 (In Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-28-37.
3. Горчакова А.И., Серов Р.А., Горбачевский С.В., Хугаев Г.А.. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия у детей с дефектом межпредсердной перегородки (морфологическая характеристика) // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2017. Т. 18. № 5. С. 479–488. [Gorchakova A.I., Serov R.A., Gorbachevsky S.V., Khugaev G.A. Idiopathic pulmonary arterial hypertension in children with atrial septal defect (morphological characteristics). *Bulletin of the National Academy of Sciences named after A.N. Bakulev of the Russian Academy of Sciences*. 2017; 18 (5): 479–488. (In Russ.)] DOI: 10.24022/1810-0694-2017-18-5-479-488.
4. Легочная гипертензия у детей. Российские клинические рекомендации, 2017. [Legochnaya gipertenziya u detei. Russian clinical guidelines, 2017. (In Russ.)]
5. Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Парамонов В.М. и др. Эффективность терапии силденафилом у больных с легочной гипертензией различной этиологии: влияние на клинико-функциональный и гемодинамический статус, структурно-функциональное состояние правых и левых отделов сердца, сердечно-сосудистое со-
6. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии, 2019 // Евразийский кардиологический журнал. 2020. № 1. С. 78–124. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2019. *Eurasian Heart Journal*. 2020; 1: 78–124. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2076-4766-2020-10002.
7. Шалаев С.В., Архипов М.В., Иофин А.И. и др. Опыт ведения пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией в Уральском федеральном округе: особенности взаимодействия амбулаторного и госпитального звеньев // Евразийский кардиологический журнал. 2019. № 1. С. 14–28. [Shalaev S.V., Arkhipov M.V., Iofin A.L. et al. Experience of idiopathic pulmonary arterial hypertension patients management in ural federal district: features of outpatient-hospital interactions. *Eurasian Heart Journal*. 2019; (1): 14–28. (In Russ.)] DOI: 10.38109/2225-1685-2019-1-14-28.
8. Шария А.М., Мартынюк Т.В. Клиническое течение и прогноз у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией по данным современных регистров // Кардиологический вестник. 2021. Т. 16. № 3. С. 23–27. [Shariya A.M., Martynyuk T.V. Clinical course and prognosis in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension according to modern registers. *Cardiological Bulletin*. 2021; 16 (3): 23–27. (In Russ.)] DOI: 10.17116/Cardiobulletin20211603123.

К 75-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА ВЯЧЕСЛАВА АНДРЕЕВИЧА БАХТИНА

Железнов Л. М., Разин М. П., Онучин П. Г.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112), e-mail: kf9@kirovgma.ru

TO THE 75-TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR VYACHESLAV BAKHTIN

Zheleznov L. M., Razin M. P., Onuchin P. G.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf9@kirovgma.ru

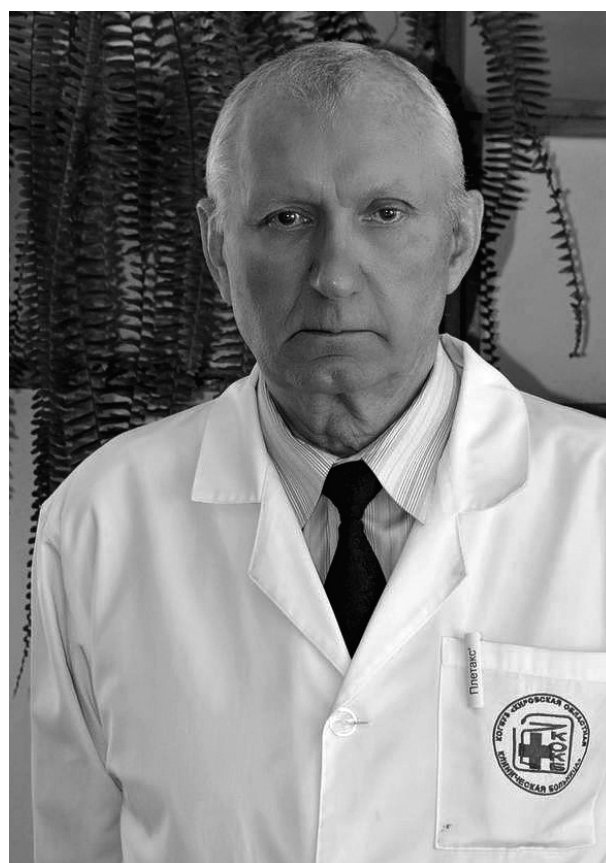
В 2025 году исполняется 75 лет замечательному человеку, хирургу, ученому, заведующему кафедрой госпитальной хирургии Кировского ГМУ профессору Бахтину В. А.

После окончания Пермского государственного медицинского института в 1973 году Бахтин В. А. начал свою трудовую деятельность врачом-хирургом в Малмыжской ЦРБ Кировской области. С 1977 года был переведен врачом-хирургом в городскую больницу № 3, а с 1978 года – в Кировскую областную клиническую больницу. В этот период становления на молодого хирурга большую роль оказали учителя – профессор В. А. Журавлев, профессор В. И. Корепанов, заведующие отделением хирургии М. М. Али-Заде, С. И. Роммер, И. В. Александрова. И, как результат постоянного совершенствования в хирургии, в 1986 году присвоена высшая квалификационная категория врача-хирурга.

В 1989 году успешно защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата наук, а в 2001 году – докторская диссертация на тему «Хирургическое лечение больных с очаговыми поражениями печени и глистными опухолями, осложненными механической желтухой». Ученое звание профессора присвоено в 2012 г.

С созданием кафедры хирургии на базе Кировской областной клинической больницы в 1990 году Бахтин В. А. навсегда связывает свою деятельность с медицинским вузом. С 1990 года – ассистент кафедры хирургии Кировского филиала Пермского государственного медицинского института, в 1992 году переведен на должность доцента той же кафедры, а с 2002 года – профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом оториноларингологии Кировской государственной медицинской академии. С 2003 года по настоящее время профессор Бахтин В. А. заведует кафедрой госпитальной хирургии с курсом оториноларингологии Кировского государственного медицинского университета. Является членом ученого совета Кировского ГМУ, членом редколлегий журналов «Вятский медицинский вестник» и «Медицинское образование сегодня». С 2013 г. возглавляет Кировское региональное отделение Российского общества хирургов.

Профессором подготовлено 5 кандидатов медицинских наук, более 500 врачей-хирургов, которые успешно трудятся в лечебных учреждениях города Кирова, Кировской области и в других регионах России. Он дал свои знания тысячам студентам медицинского университета. Профессором В. А. Бахтиным опубликовано 226 научных



трудов, он является автором 4 монографий, 8 изобретений в области абдоминальной хирургии, которые успешно внедрены в практическое здравоохранение г. Кирова и Кировской области.

В 1976 г. В. А. Бахтин одним из первых в России разработал и внедрил сквозные дренажи при лечении больных с высокими формами механической желтухи. В 1986 г. им предложен способ отведения желчи при обтурирующих опухолях, расположенных в воротах печени. Разработанный метод позволил эффективно выполнять оперативное эндопротезирование внепеченочных желчных протоков с внутренним желчеотведением у больных со злокачественными поражениями печени, осложненными механической желтухой, метод успешно применяется в настоящее время в Приволж-



Оперирует профессор В. А. Бахтин

ском федеральном округе. В. А. Бахтиным разработан и внедрен инвагинационный шов на транспеченочном дренаже при создании билиодигестивных анастомозов при операциях на желчных путях, что позволило снизить частоту несостоятельности швов, с 1988 г. в КОКБ им впервые внедрены и успешно применяются нихромовые однорядные швы на желудочно-кишечном тракте. В 2000 г. разработано и внедрено устройство для пережатия печеночно-двенадцатиперстной связки печени. В 2003 г. им разработан и внедрен способ лечения больных с жидкостными образованиями забрюшинного пространства на фоне острого панкреатита с некрозом поджелудочной железы, что позволило снизить летальность при этой патологии. В 2011 г. профессор В. А. Бахтин предложил способ моделирования опухолей печени в эксперименте, что позволило более эффективно лечить больных со злокачественными поражениями печени.

В Кировской областной клинической больнице с 1978 г. по настоящее время профессор В. А. Бахтин является ведущим ученым-хирургом в области абдоминальной хирургии. За годы работы врачом-хирургом им проконсультированы и прооперированы, спасены тысячи жителей г. Кирова и Кировской области, других регионов России и ближнего зарубежья. Он и сейчас активно

продолжает лечебную деятельность: много консультируя и оперируя пациентов с абдоминальной патологией, патологией печени, оказывает консультативно-методическую помощь практическим врачам в лечебной работе и проведении научных исследований, консультирует хирургов других регионов РФ. Принимает активное участие в организации и работе врачебных консилиумов.

Профессор В. А. Бахтин активно продолжает дело своего учителя, основателя школы хирургии печени, известной не только в России, но и за ее пределами – профессора, член-корреспондента РАМН и первого ректора Кировского ГМУ В. А. Журавлева. За большой вклад в подготовку кадров, оказание медицинской помощи населению г. Кирова и Кировской области профессор В. А. Бахтин отмечен многочисленными наградами: в 1999 г. – нагрудным знаком «Отличник здравоохранения»; в 2001 г. стал лауреатом Национальной профессиональной премии «Призвание» – «Лучшие врачи России»; в 2006 году В. А. Бахтину присвоено звание «Заслуженный врач РФ»; в 2012 г. он награжден «Почетной грамотой Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»; в 2015 г. – медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» и «Почетной грамотой Кировской области» (за заслуги в охране здоровья населения Кировской области и высокое профессиональное мастерство); в 2016 году Вятская торгово-промышленная палата присвоила почетное звание «Лучший по профессии»; в 2020 году – Почетным знаком «За заслуги перед Кировским ГМУ». За большой вклад в подготовке медицинских кадров, оказании медицинской помощи населению г. Кирова и Кировской области профессору В. А. Бахтину в 2016 году присвоено звание «Почетный гражданин Кировской области». Вячеслав Андреевич полон сил и перспектив по продолжению научно-практических изысканий.

Кафедра госпитальной хирургии и руководство Кировского медицинского университета, научная часть и редакция журнала «Вятский медицинский вестник» сердечно поздравляют Вячеслава Андреевича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, долгих лет жизни и осуществления самых грандиозных планов!



Кафедра госпитальной хирургии Кировского ГМУ

К 80-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА ЯНА ЮРЬЕВИЧА ИЛЛЕКА

Железнов Л. М., Разин М. П., Суетина И. Г.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112), e-mail: kf12@kirovgma.ru

TO THE 80-TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR YAN ILLEK

Zheleznov L. M., Razin M. P., Suetina I. G.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf12@kirovgma.ru

Ян Юрьевич Иллек родился 03.06.1945 в г. Андижане Узбекской ССР. В 1969 г. окончил Андижанский государственный медицинский институт (АндГосМи), работал в течение двух лет врачом в Андижанской городской детской клинической больнице, затем обучался в клинической ординатуре по специальности «педиатрия» при кафедре детских болезней АндГосМи.

В 1975 г. Я. Ю. Иллек защитил кандидатскую диссертацию, в 1983 г. – докторскую диссертацию, в 1985 г. ВАК СССР присвоил ему ученое звание профессора.

Работал ассистентом кафедры детских болезней, с 1981 по 1984 г. заведовал кафедрой пропедевтики детских болезней, с 1985 по 1989 г. – кафедрой детских болезней, с 1989 по 1991 г. – кафедрой субординатуры педиатрического факультета, был ученым секретарем ученого совета и деканом педиатрического факультета АндГосМи. С 1991 г. по настоящее время заведует кафедрой педиатрии Кировского государственного медицинского университета, с 1991 по 1994 г. был проректором по НИР Кировского ГМУ. Является членом ученого совета Кировского ГМУ, членом редколлегии журнала «Вятский медицинский вестник» и журнала «Медицинское образование сегодня», членом редакционного совета Международного медицинского журнала MEDICUS, членом Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, с 1992 по 2014 г. являлся членом диссертационного совета Д 208.067.02 при Пермской государственной медицинской академии имени академика Е. А. Вагнера. Включен в Энциклопедию Земли Вятской [раздел «Знатные люди»] (1996), награжден Почетным знаком «Отличник здравоохранения» МЗ РФ (2002) и Почетной грамотой управления здравоохранения администрации г. Кирова за большой личный вклад в подготовку квалифицированных врачебных кадров (2010), имеет Благодарность Президента Российской Федерации В. В. Путина за достигнутые трудовые успехи, активную общественную деятельность и многолетнюю добросовестную работу (2014).

Профессор Я. Ю. Иллек – врач-педиатр высшей квалификационной категории. Врачебный стаж профессора Я. Ю. Иллека – 56 лет, педагогический стаж – 54 года. Я. Ю. Иллек является автором 952 публикаций, в том числе 17 монографий, 39 методических рекомендаций и учебных пособий для студентов и врачей, 896 научных статей в журналах и сборниках трудов.

Под руководством профессора Я. Ю. Иллека проведены масштабные исследования физического и полового развития, эндокринного статуса, иммуногенетических параметров и иммунологической реактивности у практически здоровых детей разного возраста, проживающих в г. Кирове и Кировской области, что позволило разработать региональные возрастные нормативы



указанных показателей. Были изучены особенности распределения антигенов HLA-комплекса, иммунные и эндокринные нарушения у больных гломерулонефритом и пиелонефритом, осложненными формами пневмонии, ювенильным ревматоидным артритом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, атопическим дерматитом, аллергическим ринитом и атопической бронхиальной астмой, что позволило усовершенствовать диагностику указанных состояний. На кафедре педиатрии были разработаны оригинальные методики комплексного лечения детей, страдающих хроническим пиелонефритом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненными пневмониями, ювенильным ревматоидным артритом, атопическим дерматитом, бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, с применением иммуномодуляторов нового поколения, магнитоинфракрасной лазерной терапии и озонотерапии. Внедрение результатов собственных научно-исследовательских работ в клиническую практику позволило эффективно влиять на течение указанных заболеваний, сократить время пребывания больных в стационаре и добиться значительного увеличения продолжительности клинической ремиссии.

Профессором Я. Ю. Иллеком создана крупная педиатрическая школа, которая является одной из ведущих научных школ в Кировском ГМУ. Под его руководством выполнены и успешно защищены 6 докторских и 63 кандидатские диссертации. В настоящее время представители педиатрической школы профессора Я. Ю. Иллека являются заведующими и доцентами кафедр детских болезней в АндГосМи и ТашГосМи (Республика Узбекистан), в Кировском ГМУ, московских медицинских университетах и НИИ, работают в ЛПУ Кирова, Москвы, Санкт-Петербурга, Республики Крым, Нижнего Новгорода, Сыктывкара, Лондона, Ташкента, Ашхабада.

Многочисленные ученики Яна Юрьевича выражают свою глубочайшую признательность стихами.

Негромким участливым словом
Ты издавна правил мой путь
И тексты в режиме бредовом,
И мысли в ключе родниковом...
Я помню – и ты не забудь.
Учебник твой мною зачитан,
Пусть годы умчались, как дым...
Мой все понимающий зритель,
Позволь преклониться, Учитель,
Пред именем добрым твоим.

Кафедра педиатрии и руководство Кировского медицинского университета, научная часть и редакция журнала «Вятский медицинский вестник» сердечно поздравляют Яна Юрьевича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, долгих лет жизни и осуществления самых грандиозных планов!

Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Печать офсетная. Усл. п. л. 12,56. Тираж 150 экз. Заказ № 1784.
Подписано в печать 21.06.2025. Дата выхода в свет СМИ: xx.06.2025. Свободная цена.



Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».
610004, г. Киров, ул. Ленина, 2в.
www.printkirov.ru