

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 6
Nº 4
2021



ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Том 6
№ 4
2021

Главный редактор

Колесников С.И., академик РАН (РФ, Иркутск – Москва)

Зам. главного редактора

Рычкова Л.В., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)

Сорокиных В.А., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Щуко А.Г., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Ответственный секретарь

Жовкляя Н.А. (РФ, Иркутск)

Редакционная коллегия

Балахонов С.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Григорьев Е.Г., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)

Колесникова Л.И., академик РАН (РФ, Иркутск)

Мадаева И.М., д.м.н. (РФ, Иркутск)

Малов И.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Муамар Аль-Джефут, доктор медицины, профессор (Иордания, Карак)

Никитенко Л.Л., д.б.н. (Великобритания, Оксфорд)

Нямдаваа П., академик Монгольской академии медицинских наук (Монголия, Улан-Батор)

Савилов Е.Д., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио)

Шпрах В.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Юрьева Т.Н., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Янагихара Р., доктор наук, профессор (США, Гавайи)

Редакционный совет

Агаджанян В.В., д.м.н., профессор (РФ, Ленинск-Кузнецкий); Айзман Р.И., д.б.н. (РФ, Новосибирск); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); Белов А.М., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Белокриницкая Т.Е., д.м.н., профессор (РФ, Чита); Бохан Н.А., академик РАН (РФ, Томск); Данчинова Г.А., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дзятковская Е.Н., д.б.н., профессор (РФ, Москва); Дубровина В.И., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дыгай А.М., академик РАН (РФ, Томск); Колосов В.П., академик РАН (РФ, Благовещенск); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (РФ, Иркутск); Кожевников В.В., д.м.н., профессор (РФ, Улан-Удэ); Кривошапкин А.Л., член-корр. РАН (РФ, Москва); Мазуцава Т., доктор наук, профессор (Япония, Чита); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Малышев В.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Манчук В.Т., член-корр. РАН (РФ, Красноярск); Огарков О.Б., д.м.н. (РФ, Иркутск); Осипова Е.В., д.б.н., профессор (РФ, Иркутск); Петрова А.Г., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Плеханов А.Н., д.м.н. (РФ, Улан-Удэ); Погодина А.В., д.м.н. (РФ, Иркутск); Протопопова Н.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Прохоренко В.М., д.м.н., профессор (РФ, Новосибирск); Савченков М.Ф., академик РАН (РФ, Иркутск); Салаяев Р.К., член корр. РАН (РФ, Иркутск); Сутурина Л.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (Монголия, Улан-Батор); Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио); Уварова Е.В., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Хохлов А.Л., член-корр. РАН (РФ, Ярославль); Эпштейн О.И., член-корр. РАН (РФ, Москва); Янг Йонгхонг, иностранный член РАН (Китай, Пекин).

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведённых фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

Адрес издателя и редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Тел.: (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru>

E-mail: journalirk@gmail.com

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР). Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС 77–69383 от 06 апреля 2017 г.

До апреля 2017 г. журнал имел название «Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук» (Бюллетень ВСНЦ СО РАМН). Основан в 1993 году.

Соучредители – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1), Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России) (127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59А).

Журнал включён в Реферативный журнал и базу данных ВИНТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory». Журнал индексируется в таких базах данных, как РИНЦ, Scopus, DOAJ и др.

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук».

Подписной индекс 243447. Свободная цена.

ISSN 2541–9420 (Print)

ISSN 2587–9596 (Online)

Ключевое название: Acta Biomedica Scientifica

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 6
N 4
2021

Chief Editor

Kolesnikov S.I., Academician of RAS (Russia, Irkutsk – Moscow)

Deputy Chief Editor

Rychkova L.V., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Sorokovikov V.A., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Shchuko A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Executive secretary

Zhovklaya N.A. (Russia, Irkutsk)

Editorial board

Balakhonov S.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Grigoryev E.G., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Kolesnikova L.I., Academician of RAS (Russia, Irkutsk)

Madaeva I.M., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk)

Malov I.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Moamar Al-Jefout, MD, Professor (Jordan, Karak)

Nikitenko L.L., Dr. Sc. (Biol.) (UK, Oxford)

Nyamdavaa P., Academician of Mongolian Academy of Sciences (Mongolia, Ulaanbaatar)

Savilov E.D., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo)

Shprakh V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Iureva T.N., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Yanagihara R., MD, Professor (USA, Hawaii)

Editorial Council

Agadzhanyan V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Leninsk-Kuznetskiy); Aizman R.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Novosibirsk); Atshabar B.B., Dr. Sc. (Med.), Professor (Kazakhstan, Almaty); Belov A.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Belokrinitskaya T.E., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Chita); Bokhan N.A., Academician of RAS (Russia, Tomsk); Danchinova G.A., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dzyatkovskaya E.N., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Moscow); Dubrovina V.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dygai A.M., Academician of RAS (Russia, Tomsk); Kolosov V.P., Academician of RAS (Russia, Blagoveshchensk); Konstantinov Yu.M., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Kozhevnikov V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Ulan-Ude); Krivoshapkin A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Mazutsava T., MD, Professor (Japan, Chiba); Makarov L.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Malyshev V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Manchouk V.T., Corresponding Member of RAS (Russia, Krasnoyarsk); Ogarkov O.B., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Osipova E.V., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Petrova A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Plekhanov A.N., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Ulan-Ude); Pogodina A.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Protopopova N.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Prokhorenko V.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Novosibirsk); Savchenkov M.F., Academician of RAS (Russia, Irkutsk); Salyajev R.K., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk); Sutturina L.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Sergelen O., Dr. Sc. (Med.), Professor (Mongolia, Ulaanbaatar); Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo); Uvarova E.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Khokhlov A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Yaroslavl); Epshtein O.I., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Yang Yonghong, Foreign Member of the RAS (China, Beijing).

The authors of the published articles account for choice and accuracy of the presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

Authors and the Editorial Board's opinions may not coincide.

Address of publisher and editorial board: SC FHHRP. 16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003

Tel. (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru> E-mail: journalirk@gmail.com

Acta Biomedica Scientifica is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media (ROSKOMNADZOR). Certificate of Mass Media Registration – PI No FS 77-69383 from 06 April 2017.

Previous title changed after April 2017 – “Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences”.

Acta Biomedica Scientifica has been founded in 1993.

Co-founders – Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003), Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (1 Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, Russia, 664003), S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (59A Beskudnikovskiy blvd, Moscow, 127486).

Acta Biomedica Scientifica is in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about our journal is published in Ulrich's Periodicals Directory. The journal is indexed in Russian Science Citation Index (Russian platform), Scopus, DOAJ, etc.

Acta Biomedica Scientifica is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published».

Subscription index is 24347 in Russia. Open price.

ISSN (Print) 2541-9420

ISSN (Online) 2587-9596

Key title: Acta Biomedica Scientifica

ЗАМЕТКИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА COMMENTS OF CHIEF EDITOR

Уважаемые коллеги!

Перед Вами очередной номер журнала *Acta biomedica scientifica*. Он, как всегда, насыщен обзорами и статьями с новой и интересной информацией.

Мне как главному редактору хотелось бы обратить Ваше внимание на несколько статей, касающихся **новой коронавирусной инфекции**. Прежде всего, важна для понимания развития эпидемического процесса в Иркутской области статья С.В. Балахонова и соавт., в которой показаны динамика формирования серопревалентности у населения Иркутской области и высокая интенсивность скрыто развивающегося эпидемического процесса. Для врачей и населения важны данные о том, что после перенесённого заболевания у 49,5 % лиц антитела не выявлены. Статья продолжает серию исследований, ведущихся в Роспотребнадзоре (ранее у нас была опубликована статья А.Ю. Поповой и соавт. с информацией по Красноярскому краю).

Совместная работа исследователей Кыргызстана и Москвы (Айтбаев К.А. и соавт.) описывает недостаточно изученные нетоз-ассоциированные механизмы образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) и перспективы разработки препаратов для регуляции их чрезмерной генерации при COVID-19. Это важно, поскольку в обзоре Я.Е. Широбокова и соавт. из Самары делается вывод о том, что до сих пор нет высококачественных доказательств эффективности потенциальных препаратов для противовирусной и упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19.

Две статьи номера посвящены здоровью подростков. Авторы из Перми (Валина С.Л. и соавт.) выявили высокую школьную тревожность у учащихся средней школы в сравнении с кадетами, что авторы связали с низкой физической активностью учащихся. Л.В. Рычкова и соавт. выявили значительные нарушения пищевого рациона подростков – жителей сельских районов Республики Бурятия, более выраженные в азиатской подгруппе, что может быть основанием для разработки программ питания, направленных на сохранение здоровья подрастающего поколения.

Хочу обратить внимание читателей на очень интересный блок обзоров и многолетних оригинальных исследований иркутских учёных, посвящённых половозрастным и этническим особенностям широко распространённых неинфекционных заболеваний и синдромов – цереброваскулярных болезней (Шпрах В.В. и соавт.), метаболического синдрома (Вильсон Н.И. и соавт.), а также исследованию связи генов маркеров функции эндотелия и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза с развитием синдрома диабетической стопы (Троицкая Н.И. и соавт.).

Несколько статей и обзоров посвящены новому направлению иммунотерапии злокачественных опухолей

Dear colleagues!

Here is the next issue of the journal. As always, it is full of reviews and articles with new and interesting information.

As Chief Editor, I would like to draw your attention to several articles related to the **new coronavirus infection**. First of all, the article by S.V. Balakhonov et al. is important for understanding the development of the epidemic process in the Irkutsk region. It shows the seroprevalence formation dynamics and high intensity of the latently epidemic process development in the Irkutsk region population. For doctors and the population, it is important to know that after a previous illness, antibodies were not detected in 49.5 % of individuals. The article continues a series of studies conducted in Rospotrebnadzor (earlier we published an article by A.Yu. Popova et al. with the data on the Krasnoyarsk Territory).

The joint work of researchers from Kyrgyzstan and Moscow (Aitbayev K.A. et al.) describes the insufficiently studied netosis-associated mechanisms of the formation of neutrophilic extracellular traps (NETs) and the prospects for the development of drugs to regulate their excessive generation in COVID-19. This is important because the review by Ya.E. Shirobokov et al. from Samara concludes that there is still no high-quality evidence of the efficacy of potential drugs for antiviral and proactive anti-inflammatory therapy for COVID-19.

Two articles of the issue are devoted to adolescents health. Authors from Perm (Valina S.L. et al.) revealed high school anxiety in secondary school students compared to cadets, which the authors attributed to their low physical activity. L.V. Rychkova et al. revealed significant diet composition violations in adolescents – residents of rural areas of the Republic of Buryatia, more pronounced in the Asian subgroup, which may become the cause to develop nutrition programs aimed at the younger generation health preserving.

I want to draw the attention of readers to a very interesting block of reviews and long-term original research of Irkutsk scientists devoted to the age and sex and ethnic features of widespread non-communicable diseases and syndromes – cerebrovascular diseases (Sprakh V.V. et al.), metabolic syndrome (Wilson N.I. et al.), and the study of the relationship between the genes of markers of endothelial function and vascular-platelet hemostasis with the development of diabetic foot syndrome (Troitskaya N.I. et al.).

Several articles and reviews are devoted to a new direction in the immunotherapy of malignant tumors («immune checkpoints»), based on the inhibition of the interaction of the membrane protein pd-1 and its ligands (Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L., Chita), as well as epidemiology and prognostic factors of lymphoproliferative syndrome in children (Makhmutov R.F., Donetsk), genetic characteristics of cardiotoxicity of anticancer drugs (Sinitsky M.Yu. et al., Kemerovo).

(«иммунные контрольные точки»), основанному на ингибировании взаимодействия мембранного белка pd-1 и его лигандов (Четверяков А.В., Цепелев В.Л., Чита), а также эпидемиологии и прогностическим факторам лимфопролиферативного синдрома у детей (Махмутов Р.Ф., Донецк), генетическим особенностям кардиотоксичности противоопухолевых препаратов (Синицкий М.Ю. и соавт., Кемерово).

Хирургические статьи журнала представлены как обзорами, посвящёнными истории и современным аспектам применения различных хирургических методов (Журкин А.Н. и соавт., Иркутск; Волков А.А. и соавт., Москва), так и оригинальными статьями, в т. ч. посвящёнными отдельным случаям практики и уникальным находкам в герниологии (Толкачёв К.С. и соавт., Иркутск). Ряд статей посвящены разработке новых подходов и оригинальных методов лечения при эндопротезировании (Гришук А.Н. и соавт., Иркутск), исследованию функционального состояния биоэлектрической активности головного мозга и нейропротекторной терапии при остеосинтезе (Кинаш И.Н. и соавт., Иркутск).

Мне показались интересными статьи авторов из Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна: статья Е.А. Фёдорова и соавт., рассматривающая использование комбинации антибиотиков и бактериофагов в лечении перипротезной инфекции, и работа А.А. Ивановой и соавт., описывающая случай несахарного диабета и сольтеряющего синдрома.

Статьи, посвящённые стоматологии, касаются популярного сейчас направления коморбидности стоматологической и сердечно-сосудистой патологии (Хаптанова В.А. и соавт., Иркутск) и необходимости обучения врачей-стоматологов новому методу диагностики аутофлуоресценции (Рыхлевич А.А. и соавт., Москва).

И в завершение рекомендую обратить внимание на две статьи, посвящённые экспериментальным исследованиям на животных, находящимся в условиях постоянного освещения как имитации полярного дня или растущего светового загрязнения окружающей среды. В них рассматривается эффективная коррекция мелатонинном возникающих неблагоприятных изменений печени и тонкого кишечника (Антонова Е.П. и соавт., Петрозаводск), а также коррекция изменений в лимфоидной системе новыми и более эффективными комплексами мелатонина, оксида алюминия и полиметилсилоксана (Шурлыгина А.В. и соавт., Новосибирск).

Выражаем благодарность нашим отважным рецензентам, которые сделали возможной подготовку этого выпуска в сжатые сроки.

Ждём новых интересных и оригинальных статей!

Surgical articles of the journal are presented both by reviews devoted to the history and modern aspects of the using of various surgical methods (Zhurkin A.N. et al., Irkutsk; Volkov A.A. et al., Moscow), and original articles, including dedicated to individual cases of practice and unique findings in herniology (Tolkachev K.S. et al., Irkutsk). A number of articles are devoted to the development of new approaches and endoprosthesis original methods of treatment (Grischuk A.N. et al., Irkutsk), the study of the functional state of the bioelectric activity of the brain and neuroprotective therapy in osteosynthesis (Kinash I.N. et al., Irkutsk).

I found interesting the articles of the authors from Novosibirsk Institute of Traumatology and Orthopedics on the combination of antibiotics and bacteriophages in the periprosthetic infection treatment (Fedorov E.A. et al.) and a description of the case of diabetes insipidus and salt-wasting syndrome in patient after severe trauma (Ivanova A.A. et al.).

Articles devoted to dentistry concern the now popular direction of dental and cardiovascular pathology comorbidity (Khaptanova V.A. et al., Irkutsk) and the need to train dentists in a new method for autofluorescence diagnosing (Rykhlevich A.A. et al., Moscow).

And finally, please pay attention to two articles devoted to experimental studies of animals under constant lighting conditions as an imitation of the polar day or the growing light pollution of the environment. An effective correction of unfavorable changes in the liver and small intestine with melatonin has been shown (Antonova E.P. et al., Petrozavodsk), as well as correction of changes in the lymphoid system with new and more effective complexes of melatonin, aluminum oxide and polymethylsiloxane (Shurlygina A.V. et al., Novosibirsk).

We are very grateful to our courageous reviewers who made it possible to prepare this issue on a tight schedule.

We are looking forward for more interesting and original articles!

СОДЕРЖАНИЕ**CONTENTS**

Заметки главного редактора

5 Comments of Chief Editor

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**INTERNAL DISEASES**

Возрастно-половая модель смертности населения Иркутской области от цереброваскулярных болезней. *Шпрах В.В., Сандаков Я.П., Вельм О.В.*

10 Age-sex model of mortality from cerebrovascular diseases among the Irkutsk Region population. *Shprakh V.V., Sandakov Ya.P., Velm O.V.*

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА**GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS**

Анализ ассоциации полиморфизмов генов маркеров функции эндотелия и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза с развитием синдрома диабетической стопы. *Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А.*

18 Analysis of the association of polymorphisms of genes markers functions of endothelium and vascular-plate hemostasis with development of diabetic foot syndrome. *Troitskaya N.I., Shapovalov K.G., Mudrov V.A.*

Генетические основы кардиотоксичности антрациклинов: обзор литературы. *Синицкий М.Ю., Цепочкина А.В., Хуторная М.В., Понасенко А.В., Сумин А.Н.*

27 Genetic basis of anthracyclines cardiotoxicity: Literature review. *Sinitsky M.Yu., Tsepokina A.V., Khutornaya M.V., Ponasenko A.V., Sumin A.N.*

ГИГИЕНА**HYGIENE**

Особенности физической активности и школьной тревожности у учащихся средней общеобразовательной школы и кадетского корпуса. *Валина С.Л., Штина И.Е., Устинова О.Ю., Эйсфельд Д.А.*

39 Features of physical activity and school anxiety in pupils of the secondary general education school and the cadet corps. *Valina S.L., Shtina I.E., Ustinova O.Yu., Eisfeld D.A.*

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ**INFECTIOUS DISEASES**

Ближайшие результаты лечения стафилококковой перипротезной инфекции тазобедренного сустава с использованием комбинированной терапии антибиотиками и бактериофагами. *Фёдоров Е.А., Кретьен С.О., Самохин А.Г., Тикунова Н.В., Корыткин А.А., Павлов В.В.*

50 Short-term results of treatment of staphylococcal periprosthetic hip joint infection with combined antibiotics and bacteriophages treatment. *Fedorov E.A., Kretien S.O., Samokhin A.G., Tikunova N.V., Korytkin A.A., Pavlov V.V.*

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): нетоз-ассоциированные механизмы прогрессирования и перспективы терапии, регулирующие образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs). *Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А.*

64 Coronavirus disease 2019 (COVID-19): NETosis-associated mechanisms of progression and prospects for therapy regulating the formation of neutrophil extracellular traps (NETs). *Aitbaev K.A., Murkamiлов I.T., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Yusupov F.A.*

Обзор потенциальных препаратов для противовирусной и упреждающей противовоспалительной терапии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. *Широбоков Я.Е., Гладунова Е.П., Бородулина Е.А., Суханова А.Е.*

74 Overview of potential drugs for the treatment of new coronavirus infection (COVID-19). *Shirobokov Ya.E., Gladunova E.P., Borodulina E.A., Sukhanova A.E.*

КАРДИОЛОГИЯ**CARDIOLOGY**

Взаимосвязь ишемической болезни сердца и коморбидного стоматологического фона. *Хаптанова В.А., Гольменко А.Д., Хаптанов А.Ю., Гамаюнов Д.Ю.*

87 Relationship of coronary heart disease and comorbidental background. *Khaptanova V.A., Golmenko A.D., Khaptanov A.Yu., Gamayunov D.Yu.*

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ	MICROBIOLOGY AND VIROLOGY
Европейский субтип вируса клещевого энцефалита. Обзор литературы. <i>Савинова Ю.С.</i> 100	European subtype of tick-borne encephalitis virus. Literature review. <i>Savinova Yu.S.</i>
МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ	MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY
Изменение спектра белковых компонентов и концентрации фосфолипидов мембраны эритроцитов у больных язвенным колитом. <i>Сай О.В., Пивоваров Ю.И., Дмитриева Л.А., Сергеева А.С.</i> 114	Changes in the spectrum of protein components and the concentration of phospholipids of the erythrocyte membrane in patients with ulcerative colitis. <i>Sai O.V., Pivovarov Yu.I., Dmitrieva L.A., Sergeeva A.S.</i>
НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ	NEUROLOGY AND NEUROSURGERY
Исторические аспекты проблемы лечения невралгии тройничного нерва и роль нейрохирургических методов в её решении (обзор литературы). <i>Журкин А.Н., Семенов А.В., Сороковиков В.А., Бартуль Н.В.</i> 123	Historical aspects of the problem of treatment of trigeminal neuralgia and the role of neurosurgical methods in its solution (literature review). <i>Zhurkin A.N., Semenov A.V., Sorokovikov V.A., Bartul N.V.</i>
Описание клинического случая комбинации несахарного диабета и церебрального сольтеряющего синдрома у пациента с черепно-мозговой и спинальной травмой. <i>Иванова А.А., Лебедева М.Н., Первухин С.А., Абышева Ю.В.</i> 137	Clinical case of combined diabetes insipidus and cerebral salt-wasting syndrome in a patient with craniocerebral and spinal injury. <i>Ivanova A.A., Lebedeva M.N., Pervukhin S.A., Abysheva Yu.V.</i>
ОНКОЛОГИЯ	ONCOLOGY
Иммунотерапия злокачественных опухолей, основанная на ингибировании взаимодействия мембранного белка PD-1 и его лигандов. <i>Четверяков А.В., Цепелев В.Л.</i> 146	Immunotherapy of cancer tumors with inhibition of PD-1 membrane protein and its ligands interaction. <i>Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L.</i>
ПЕДИАТРИЯ	PEDIATRICS
Питание подростков – жителей сельских районов Республики Бурятия. <i>Рычкова Л.В., Долгих О.А., Погодина А.В., Астахова Т.А., Аюрова Ж.Г.</i> 160	Dietary intake in indigenous adolescents in rural Buryatia, Russia. <i>Rychkova L.V., Dolgikh O.A., Pogodina A.V., Astakhova T.A., Ayurova Zh.G.</i>
Прогностические факторы риска развития у детей заболеваний с лимфопролиферативным синдромом. <i>Махмутов Р.Ф.</i> 173	Predictive risk factors for the development of diseases with lymphoproliferative syndrome in children. <i>Makhmutov R.F.</i>
ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	PREVENTIVE MEDICINE
Метаболический синдром: эпидемиология, критерии диагностики, расовые особенности. <i>Вильсон Н.И., Беленькая Л.В., Шолохов Л.Ф., Изумнов И.А., Наделяева Я.Г., Сутурина Л.В.</i> 180	Metabolic syndrome: Epidemiology, diagnostic criteria, racial characteristics. <i>Vilson N.I., Belenkaya L.V., Sholokhov L.F., Igumnov I.A., Nadelyaeva Ya.G., Suturina L.V.</i>
СТОМАТОЛОГИЯ	DENTISTRY
Готовность врачей-стоматологов к применению метода аутофлуоресценции. <i>Рыхлевич А.А., Сандаков Я.П., Кочубей А.В., Кочубей В.В.</i> 192	The readiness of dentists to use the autofluorescence method. <i>Rykhlevich A.A., Sandakov Ya.P., Kochubey A.V., Kochubey V.V.</i>
ТРАВМАТОЛОГИЯ	TRAUMATOLOGY
Оценка рисков развития и рецидива инфекционного процесса при первичном и ревизионном эндопротезировании коленного сустава. <i>Грищук А.Н., Леонова С.Н., Камека А.Л.</i> 202	Assessing risks of developing and persistence of infectious process in knee joint replacement. <i>Grishchuk A.N., Leonova S.N., Kameka A.L.</i>

<p>Функциональное состояние биоэлектрической активности головного мозга при лечении диафизарных повреждений лучевой кости по технологии чрескостного остеосинтеза спицевой и стержневой компоновки. <i>Кинаш И.Н., Пусева М.Э., Бутаев Ч.З., Верховина Т.К., Ипполитова Е.Г.</i></p>	<p>Functional state of the brain bioelectric activity in treatment of diaphyseal lesions of the radius using transosseous osteosynthesis of the wire and rod arrangement. <i>Kinash I.N., Puseva M.E., Butaev Ch.Z., Verkhovina T.K., Ippolitova E.G.</i></p>
<p>213</p>	
<p>ФТИЗИАТРИЯ</p>	<p>PHTHISIOLOGY</p>
<p>Хирургическое лечение туберкулёза уретры у мужчин – история и современность (обзор литературы). <i>Волков А.А., Зубань О.Н., Решетников М.Н., Плоткин Д.В., Богородская Е.М.</i></p>	<p>Surgical treatment of urethral tuberculosis in men – history and present (literature review). <i>Volkov A.A., Zuban O.N., Reshetnikov M.N., Plotkin D.V., Bogorodskaya E.M.</i></p>
<p>220</p>	
<p>ХИРУРГИЯ</p>	<p>SURGERY</p>
<p>Паховые грыжи – эпидемиология, факторы риска, методы лечения (обзор литературы). <i>Ооржак О.В., Шост С.Ю., Мозес В.Г., Мозес К.Б., Павленко В.В.</i></p>	<p>Inguinal hernia – epidemiology, risk factors, treatment methods (literature review). <i>Oorzhak O.V., Shost S.Yu., Mozes V.G., Mozes K.B., Pavlenko V.V.</i></p>
<p>230</p>	
<p>Редкие наблюдения в герниологии: содержимое грыжевого мешка – печень, метастатическая карцинома, инородное тело. <i>Толкачёв К.С., Щербатых А.В., Калягин А.Н., Семендяев А.А., Дульский В.А., Ступин Д.А., Виноградов В.Г.</i></p>	<p>Rare cases in herniology: The contents of the hernia – part of the liver, metastatic carcinoma, a foreign body. <i>Tolkachev K.S., Shcherbatykh A.V., Kalyagin A.N., Semendyaev A.A., Dulsky V.A., Stupin D.A., Vinogradov V.G.</i></p>
<p>243</p>	
<p>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</p>	<p>EXPERIMENTAL RESEARCHES</p>
<p>Влияние комплекса мелатонина, оксида алюминия и полиметилсилоксана на клеточный состав селезёнки мышей, содержащихся в условиях круглосуточного освещения. <i>Шурлыгина А.В., Мичурина С.В., Рачковская Л.Н., Серых А.Е., Мирошниченко С.М., Рачковский Э.Э., Королев М.А., Летьягин А.Ю.</i></p>	<p>The effect of a complex of melatonin, aluminum oxide and polymethylsiloxane on the cellular composition of the mice spleen kept in round-the-clock lighting conditions. <i>Shurlygina A.V., Michurina S.V., Rachkovskaya L.N., Serykh A.E., Miroshnichenko S.M., Rachkovsky E. E., Korolev M.A., Letyagin A.Yu.</i></p>
<p>252</p>	
<p>Влияние экзогенного мелатонина на антиоксидантную защиту печени и тонкого кишечника сирийского хомяка (<i>Mesocricetus auratus</i>). <i>Антонова Е.П., Володина А.Д., Илюха В.А.</i></p>	<p>Effect of exogenous melatonin on the antioxidant defense system in the liver and small intestine of the syrian hamster (<i>Mesocricetus auratus</i>). <i>Antonova E.P., Volodina A.D., Ilyukha V.A.</i></p>
<p>265</p>	
<p>ЭПИДЕМИОЛОГИЯ</p>	<p>EPIDEMIOLOGY</p>
<p>Популяционный иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 у жителей Иркутской области в динамике развития эпидемического процесса. <i>Балахонov С.В., Дубровина В.И., Чеснокова М.В., Брюхова Д.Д., Киселева Н.О., Пятидесятникова А.Б., Корытов К.М., Войткова В.В., Пережогин А.Н., Гаврилова Т.А., Селедцов А.А.</i></p>	<p>Population immunity to SARS-CoV-2 virus in residents of the Irkutsk region in the dynamics of the epidemic. <i>Balakhonov S.V., Dubrovina V.I., Chesnokova M.V., Bryukhova D.D., Pyatidesyatnikova A.B., Kiseleva N.O., Korytov K.M., Voitkova V.V., Perezhogin A.N., Gavrilova T.A., Seledtsov A.A.</i></p>
<p>273</p>	
<p>ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ</p>	<p>HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES</p>
<p>Пивоваров Юрий Иванович (15.09.1942 – 12.09.2021)</p>	<p>Yuri I. Pivovarov (15.09.1942 – 12.09.2021)</p>
<p>284</p>	

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

ВОЗРАСТНО-ПОЛОВАЯ МОДЕЛЬ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Шпрах В.В.¹,
Сандаков Я.П.²,
Вельм О.В.³

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

² Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России (125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 91, Россия)

³ ОГБУЗ «Шелеховская районная больница» (666034, г. Шелехов, ул. Ленина, 24, Россия)

Автор ответственный за переписку:
Вельм Оксана Владимировна,
e-mail: velm80@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Цереброваскулярные болезни (ЦВБ) являются медико-социальной проблемой для экономически развитых стран мира на протяжении второй половины XX века и начала XXI века. Исследование специальных показателей смертности даёт возможность углублённо изучить характер данной патологии, её интенсивность среди населения и сформулировать аргументированные программные решения, направленные на снижение её частоты в популяции.

Цель исследования. Выявить тенденции и особенности динамики смертности в связи с ЦВБ в различных возрастно-половых группах населения Иркутской области.

Материалы и методы. Предметом исследования явились случаи смерти от ЦВБ населения Иркутской области за период 2000–2020 гг. Применялся сплошной метод статистического наблюдения, группировка материала осуществлялась путём распределения умерших по полу и пятилетним возрастным интервалам с последующим расчётом таблиц смертности. Динамика количественной меры смертности определялась путём расчёта матрицы показателей динамического ряда.

Результаты и обсуждение. За период 2000–2020 гг. в Иркутской области отмечалось уменьшение показателей смертности от ЦВБ как среди мужского, так и среди женского населения. Показатели смертности по полу были выше среди мужского населения, на что указывает показатель кратности соотношения смертности мужчин и женщин во всех возрастных интервалах. Кратность соотношения показателей увеличивается за период исследования с максимальных значений в 2,1 раза в 2000 г. до 5,0 раз в 2020 г., и максимум разницы смещается от возраста 55–59 лет к возрастной группе 40–44 лет. Интенсивность снижения смертности в динамике 2000–2020 гг. среди женского населения выше, чем среди мужского. По результатам анализа динамического ряда установлено, что повозрастная экспонента смертности в содержании 1%-го прироста носит более выраженную количественную меру для мужского населения.

Заключение. В ходе исследования за двадцатилетний период наблюдения выявлено снижение показателей смертности от ЦВБ среди населения. Повозрастная смертность от ЦВБ в мужской популяции выше, чем в женской. Максимальная интенсивность различия смертности мужчин и женщин отмечается в трудоспособных возрастных группах. Содержание показателя 1%-го прироста случаев смерти у мужского населения выше, чем у женского. Государственная политика в области разработки и реализации программно-целевых документов по снижению смертности должна базироваться на углублённых данных анализа административно-территориальных образований.

Ключевые слова: цереброваскулярные болезни, смертность по полу, смертность по возрасту, динамика интенсивности повозрастной смертности населения

Для цитирования: Шпрах В.В., Сандаков Я.П., Вельм О.В. Возрастно-половая модель смертности населения Иркутской области от цереброваскулярных болезней. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 10-17. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.1

Статья поступила: 12.08.2021

Статья принята: 25.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

AGE-SEX MODEL OF MORTALITY FROM CEREBROVASCULAR DISEASES AMONG THE IRKUTSK REGION POPULATION

Shprakh V.V.¹,
Sandakov Ya.P.²,
Velm O.V.³

¹ Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education – Branch
Campus of the Russian Medical
Academy of Continuing Professional
Education (Yubileyniy 100,
664079 Irkutsk, Russian Federation)

² Academy of Postgraduate Education
of Federal Research and Clinical
Center of Specialized Medical Care and
Medical Technologies of FMBA
of Russia (Volokolamskoe highway 91,
Moscow 125371, Russian Federation)

³ Shelekhov District Hospital
(Lenina str. 24, 666034 Shelekhov,
Russian Federation)

Corresponding author:
Oksana V. Velm,
e-mail: velm80@bk.ru

ABSTRACT

Introduction. Cerebrovascular diseases are a medical and social problem for developed countries in the second half of the 20th century and the beginning of the 21st century. The study of special mortality rates makes it possible to study in depth the nature of this pathology, its intensity among the population and to formulate reasoned program solutions aimed at reducing its frequency in the population.

The aim of the research is to identify trends and features of the dynamics of mortality in connection with cerebrovascular diseases in different age and sex groups of Irkutsk Region population.

Materials and methods. The subject of the research is deaths from cerebrovascular diseases among Irkutsk Region population for the period of 2000–2020. A continuous method of statistical observation was used; the grouping of the material was carried out by distributing the deceased by sex and five-year age interval, with subsequent calculation of mortality tables. The dynamics of the quantitative measure of mortality was determined by calculating the matrix of time series indicators.

Results and discussion. For the period of 2000–2020, in the Irkutsk Region, there was a decrease in mortality rates from cerebrovascular diseases both among the male and female population. Mortality rates by sex are higher among the male population, as indicated by the ratio of the ratio of mortality between men and women in all age intervals. The multiplicity of the ratio of indicators increases during the research period from the maximum values of 2.1 times in 2000 to 5.0 times in 2020. The maximum difference shifts from the age of 55–59 to the age group of 40–44. The intensity of mortality reduction in the dynamics of 2000–2020 among the female population is higher than the male. Based on the results of the analysis of the time series, it was found that the age-specific exponent of mortality in the content of 1 % of the mortality increase has a more pronounced quantitative measure for the male population.

Conclusion. As the result of the research, for twenty-year observation period a decrease in mortality rates from cerebrovascular diseases was revealed. The age-specific mortality rate from cerebrovascular diseases in the male population is higher than in the female population. The maximum intensity of the difference in mortality between men and women is reached in the working age groups. The content of the indicator 1% of increase in deaths in the male population is higher than that of the female. State policy in the development and implementation of target-oriented programs for reduction of mortality should be based on thorough analysis of data of administrative districts.

Key words: cerebrovascular diseases, mortality by sex, by age groups, dynamics of the intensity of age-specific mortality of population

For citation: Shprakh V.V., Sandakov Ya.P., Velm O.V. Age-sex model of mortality from cerebrovascular diseases among the Irkutsk Region population. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 10-17. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.1

Received: 12.08.2021
Accepted: 25.08.2021
Published: 12.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время направления развития охраны здоровья населения в Российской Федерации определяются неблагоприятными тенденциями на уровне общественного здоровья и, прежде всего, в показателях смертности населения.

Основные потери в продолжительности жизни российского населения определяют хронические неинфекционные заболевания [1–5].

Точным методом изучения распространённости хронической патологии среди населения является анализ по причинам смерти, так как заболеваемость в настоящее время всё более зависит от обращаемости населения за медицинской помощью в медицинские организации, доступности специализированного вида медицинской помощи. Метод изучения по причинам смерти почти лишён недостатков учёта, здесь ведущую роль играет качество диагностики причин смерти. В связи с этим ВОЗ рекомендует для оценки характера патологии среди населения прежде всего углублённо анализировать именно причины смерти населения.

Болезни системы кровообращения в странах с высоким и средним уровнем экономического развития занимают первое место среди причин смерти [6–9].

Несмотря на определённые успехи, достигнутые в последние годы в связи с внедрением эффективных технологий диагностики, лечения и профилактики болезней сердечно-сосудистой системы, увеличением объёмов оказания высокотехнологичной медицинской помощи, реализацией программ мониторинга (региональные регистры), эти болезни остаются основной причиной смерти населения РФ [10, 11]. Смертность населения от болезней органов кровообращения является также одним из важнейших факторов формирования неблагоприятной демографической ситуации и маркером возможностей системы здравоохранения в РФ [12–15]. Актуальность проблемы снижения смертности населения определяется поставленными задачами в национальных проектах «Здравоохранение» и «Демография» по достижению ожидаемой продолжительности жизни 78 лет к 2024 году и целевых показателей по федеральному проекту «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». В Иркутской области в соответствии с федеральным проектом «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», распоряжением Правительства Иркутской области № 1089-рп от 18.12.2020 разработана и утверждена региональная программа по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ожидаемый результат выполнения программы в части борьбы с цереброваскулярными болезнями (ЦВБ) – это снижение показателя смертности от острого нарушения мозгового кровообращения к 2024 г. до 71,0 случая на 100 тыс. населения, больничной летальности – до 14,0 случаев на 100 больных.

Следует отметить, что в структуре смертности от болезней системы кровообращения основная доля смертности приходится на ИБС и цереброваскулярные заболевания, составляя до 80 % случаев и определяя около

половины случаев первичного выхода на инвалидность лиц трудоспособного возраста.

Разработка практических мер, направленных на снижение смертности, невозможна без детального изучения отдельных причин смерти для различных возрастно-половых групп населения [16–19]. Дифференцированный анализ смертности населения по возрастным группам является одним из базисных для выявления закономерностей её развития и даёт в последующем возможность оценить факторы, повлиявшие на изменение числовых значений определённого периода времени статистического наблюдения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить тенденции и особенности динамики смертности в связи с цереброваскулярными болезнями в различных возрастно-половых группах населения Иркутской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Постановка цели исследования определила организацию статистического наблюдения. Предметом исследования явились случаи смерти от ЦВБ населения Иркутской области в половозрастных группах. Применялся сплошной метод наблюдения. Использованы государственные статистические учётные формы Федеральной службы государственной статистики по Иркутской области С51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам, причинам смерти». Ретроспективный анализ охватывал период наблюдения 2000–2020 гг.

К ЦВБ были отнесены нозологические формы, соответствующие шифрам J60–J69 по МКБ-10 [20, 21].

В основу расчёта половозрастных таблиц смертности населения от ЦВБ положены возрастная группировка, кратная пятилетнему интервалу, и расчёт половозрастного показателя смертности, то есть оценка интенсивности смертности (количественной меры) мужского и женского населения в конкретном возрастном интервале.

Характеристика динамики показателей осуществлялась путём сопоставления данных с показателями предыдущих таблиц по количественной мере смертности. Использовался метод анализа динамического ряда с расчётом показателей абсолютного прироста, темпа прироста, темпа роста, содержание 1%-го прироста показателя смертности в случаях.

Статистическая обработка выполнена с помощью пакетов статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) MS Excel 2017 (Microsoft Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведён ретроспективный анализ возрастно-половых особенностей распределения случаев смерти

от ЦВБ за период 2000–2020 гг. Рассчитаны интенсивные показатели смертности мужского и женского населения Иркутской области по возрастным группам с 5-летним интервалом. Изучение половозрастных показателей смертности выявило различия по полу. Уровень показателя смертности мужчин от ЦВБ в 2010 г. превышает аналогичные показатели во всех возрастных группах за исключением возрастных групп 20–24 года и 85+ лет (табл. 1).

Кратность соотношения превышения показателя смертности мужчин по отношению к аналогичному показателю для женщин в 2000 г. максимально составила 2,2 раза – для возрастной группы 50–54 года, в 2010 г. – 2,1 раза для возрастных групп 40–44 года и 55–59 лет, в 2020 г. – 5,0 раз для возрастной группы 40–44 года. Следует отметить, что сравниваемые показатели смертности за 2020 г. имели статистически значимые различия ($p < 0,05$). Из данных величин соотношения следует, что крайнее неблагоприятное превышение показателя смертности мужского населения происходит в наиболее трудоспособном возрасте, что косвенно по данному параметру свидетельствует о недостаточном качестве оказания пациентам первичной медико-санитарной помощи, направленной на группы риска, особенно при

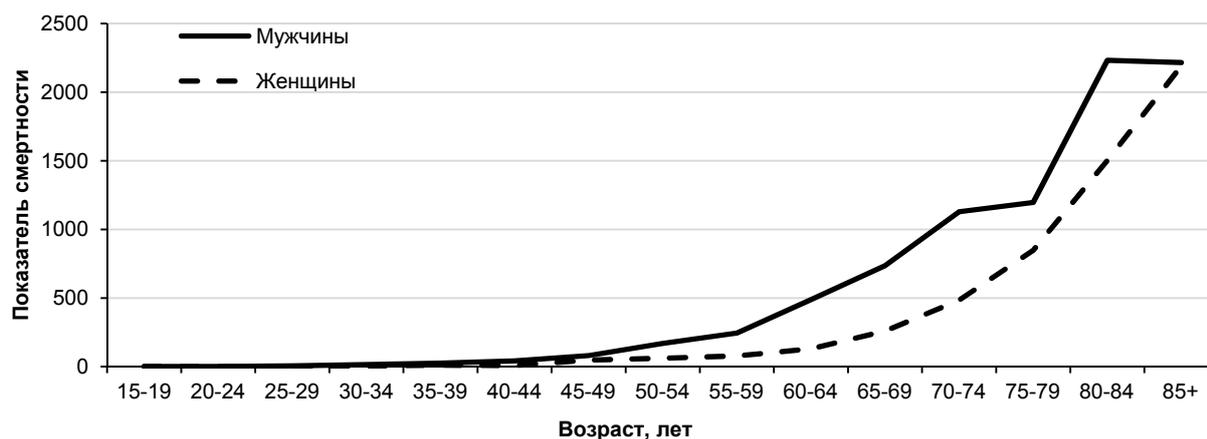
развитии острого нарушения мозгового кровообращения, и раннего выявления лиц из группы высокого риска по развитию инсульта и инфаркта миокарда, а также о низкой медицинской активности мужчин и неправильном образе их жизни. Исследуя динамику демографического процесса, необходимо отметить, что за 20-летний период наблюдения интенсивность соотношения возрастания показателя смертности от ЦВБ мужчин к женщинам увеличивается. Так, в 2000 г. максимальная разница составила 2,2 раза, в 2010 г. – 2,1 раза, в 2020 г. – 5,0 раз. Обращает на себя внимание и «омоложение» показателя максимальной кратности разницы превышения смертности от ЦВБ от возрастной группы 55–59 лет к возрастной группе 40–44 года к 2020 г.

На рисунке 1 представлена повозрастная динамика показателя смертности в 2020 г. среди мужского и женского населения. Возрастная кривая смертности демонстрирует статистические закономерности в целом, которые характерны для вымирания популяции родившихся. Однако, как следует из данных рисунка 1, в популяции мужчин кривая носит более выраженный экспоненциальный характер, захватывая более молодые возрастные группы и демонстрируя большую интенсивность смертности.

ТАБЛИЦА 1
ДИНАМИКА ВОЗРАСТНО-ПОЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
СМЕРТНОСТИ ОТ ЦВБ ЗА ПЕРИОД 2000–2020 гг.
(НА 100 ТЫС. СООТВЕТСТВУЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ)

TABLE 1
DYNAMICS OF AGE-SEX INDICATORS OF MORTALITY
FROM CEREBROVASCULAR DISEASES FOR THE PERIOD
2000–2020 (PER 100 THOUSANDS OF THE POPULATION)

Возрастная группа, лет	Годы								
	2000			2010			2020		
	муж.	жен.	Соотношение муж./жен.	муж.	жен.	Соотношение муж./жен.	муж.	жен.	Соотношение муж./жен.
15–19	0,8	–	–	2,5	–	–	–	2,0	–
20–24	7,2	–	–	0,9	1,9	0,5	–	–	–
25–29	6,7	5,1	1,3	3,8	3,8	1,0	4,6	–	–
30–34	9,7	6,7	1,4	15,0	9,1	1,6	14,4	4,7	3,0
35–39	26,6	17,6	1,5	28,7	8,8	3,3	25,3	11,3	2,2
40–44	49,0	36,7	1,3	47,0	22,1	2,1	40,7	8,3	5,0
45–49	104,3	69,2	1,5	85,1	57,1	1,5	81,1	48,1	1,7
50–54	179,9	113,3	1,6	124,2	58,7	2,1	169,2	61,7	2,7
55–59	318,6	144,5	2,2	249,7	124,7	2,0	244,3	78,3	3,1
60–64	578,3	350,4	1,7	483,7	249,0	1,9	448,3	130,7	3,0
65–69	1031,4	586,1	1,8	934,2	475,7	2,0	735,4	260,2	2,8
70–74	1737,1	1225,1	1,4	1441,8	766,9	1,9	1128,9	486,1	2,3
75–79	2621,4	2150,8	1,2	1829,6	1570,8	1,2	1196,8	848,4	1,4
80–84	4490,0	4238,1	1,0	3716,1	2969,5	1,3	2231,5	1503,5	1,5
85+	6313,1	7217,5	0,9	2018,3	2586,6	0,8	2215,3	2193,7	1,0


РИС. 1.

Показатели половозрастной смертности от цереброваскулярных болезней (на 100 тыс. населения) в 2020 г.

FIG. 1.

Indicators of age and sex mortality from cerebrovascular diseases (per 100 thousands population) in 2020

ТАБЛИЦА 2

МАТРИЦА РЕЗУЛЬТАТОВ РАСЧЁТА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИНАМИЧЕСКОГО РЯДА ПОВОЗРАСТНОЙ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОТ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ (СЛУЧАЕВ) ЗА ПЕРИОД 2000–2020 гг.

TABLE 2

RESULTS MATRIX OF CALCULATING THE INDICATORS FOR THE DYNAMIC SERIES OF SEX AND AGE-SPECIFIC MORTALITY AMONG THE POPULATION FROM CEREBROVASCULAR DISEASES (CASES) FOR THE PERIOD OF 2000–2020

Возрастная группа, лет	Содержание 1%-го прироста смертности, количество случаев					
	муж.			жен.		
	2000 г.	2010 г.	2020 г.	2000 г.	2010 г.	2020 г.
15–19	–	–	–	–	–	–
20–24	0,01	0,03	–	–	–	0,02
25–29	0,07	0,01	–	–	0,02	–
30–34	0,07	0,04	0,05	0,05	0,04	–
35–39	0,10	0,15	0,14	0,07	0,09	0,05
40–44	0,27	0,29	0,25	0,18	0,09	0,11
45–49	0,49	0,47	0,41	0,37	0,22	0,08
50–54	1,04	0,85	0,81	0,69	0,57	0,48
55–59	1,80	1,24	1,69	1,13	0,59	0,62
60–64	3,19	2,50	2,44	1,45	1,25	0,78
65–69	5,78	4,84	4,48	3,50	2,49	1,31
70–74	10,31	9,34	7,35	5,86	4,76	2,60
75–79	17,37	14,42	11,29	12,25	7,67	4,86
80–84	26,21	18,30	11,97	21,51	15,71	8,48
85+	44,90	37,16	22,32	42,38	29,70	15,04

С учётом вышесказанного представляет интерес определение прироста интенсивности смертности в отдельных возрастных группах.

В таблице 2 представлены результаты расчёта показателей динамического ряда повозрастной смертности. В 2000 г. показатель содержания 1%-го прироста

смертности в случаях смерти у мужчин до 39 лет составил незначительную величину. Рост показателя начинается с возрастной группы 50–54 года. Так, на содержание 1%-го прироста смертности в возрастной группе 50–54 года приходится 1 случай смерти, 55–59 лет – 1,8 случая, 60–64 года – 3,19 случая, 65–69 лет – 5,78 случая, 70–74 года – 10,31 случая, 75–79 лет – 17,37 случая, 80–84 года – 26,21 случая, 85+ лет – 44,90 случая ($p \leq 0,05$). Разница в содержании 1%-го прироста смертности между группой 85 лет и старше по отношению к возрастной группе 50–54 года составила 43,9 случая.

В 2010 г. отмечались аналогичные тенденции, однако интенсивность содержания 1%-го прироста смертности стала уменьшаться практически во всех возрастных группах по отношению к 2000 г.

В 2020 г. содержание 1%-го прироста случаев смерти составило 1,69 случая в возрасте 55–59 лет и максимально увеличилось к 85 годам – до 22,32 случая. Разница в показателе между возрастными группами 85 лет и старше и 55–59 лет составила 20,63 случая смерти (табл. 2, рис. 2).

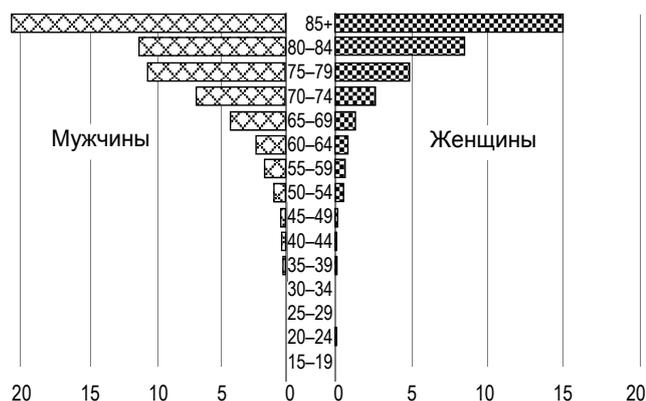


РИС. 2.
Возрастно-половая структура показателя 1%-го прироста смертности от cerebrovascularных болезней среди населения Иркутской области (количество случаев)

FIG. 2.
Age-sex structure of the indicator content of 1% increase in mortality from cerebrovascular diseases among the Irkutsk region population (cases)

Рассматривая содержание 1%-го прироста смертности в отдельных возрастных группах женского населения, следует отметить, что интенсивность показателя прироста в случаях смерти значительно меньше, чем среди мужского населения. Так, в 2000 г. содержание 1%-го прироста в 1,13 случая начинает формироваться в возрастной группе 55–59 лет, увеличиваясь до 42,38 случая к возрасту 85 лет и старше. За последующий период 2000–2010 гг. отмечается положительная динамика уменьшения случаев смерти в содержании 1%-го прироста смертности: 1,25 случая в возрастной группе 60–64 года и 29,70 случая – в возрастной группе 85 лет и старше. Анализ данного показателя за 2020 г.

показал, что прирост интенсивности смертности продолжает устойчиво сохранять положительную динамику снижения показателя (рис. 2). Так, расчётные величины указывают на то, что прирост смертности в 1,24 случая начинается с возрастной группы 65–69 лет. Увеличение показателя к возрасту 85 лет и старше составило 15,0 случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого ретроспективного анализа продемонстрировали, что показатели повозрастной смертности от cerebrovascularных заболеваний в мужской популяции выше, чем в женской. Максимальная интенсивность различия смертности мужчин и женщин отмечается в трудоспособных возрастных группах. Полученные данные подтверждены в расчёте показателя содержания 1%-го прироста смертности мужчин и женщин. Экспонента 1%-го прироста случаев смерти у мужского населения выше, чем у женского. Таким образом, при построении и реализации программ по снижению смертности населения для достижения индикаторных значений ожидаемой продолжительности жизни населения и положительных сдвигов в состоянии общественного здоровья важно базироваться на всестороннем анализе смертности от ведущих причин с учётом возрастно-половой и региональной специфики.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Какорина Е.П., Ефимов Д.М., Чемякина С.Н. Гендерные особенности смертности населения трудоспособного возраста. *Здравоохранение*. 2010; 2: 22-31.
2. Сукнева С.А. Влияние основных причин смертности на ожидаемую продолжительность жизни населения Республики Саха (Якутия). *Региональная экономика: теория и практика*. 2010; 16(151): 148-154.
3. Бойцов С.А., Самородская И.В., Ватолина М.А. Взаимосвязь ожидаемой продолжительности жизни с показателями, влияющими на качество жизни по данным рейтингового агентства «РИА Рейтинг». *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2014; 2: 55-59.
4. Бойцов С.А. Актуальные направления и новые данные в эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2016; 88(1): 4-10.
5. Сандаков Я.П. Заболеваемость взрослого населения города Москвы неинфекционными болезнями. *Пермский медицинский журнал*. 2017; 34(3): 72-77.
6. *Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними*. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013.
7. *Глобальный план действий по профилактике неинфекционных болезней и борьбе с ними на 2013–2020 гг.* Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2014.

8. Young F, Capewell S, Ford ES, Critchley JA. Coronary mortality declines in the U.S. between 1980 and 2000 quantifying the contributions from primary and secondary prevention. *Am J Prev Med.* 2010; 39(3): 228-234. doi: 10.1016/j.amepre.2010.05.009

9. Howard G, Kleindorfer DO, Cushman M, Long DL, Jasne A, Judd SE, et al. Contributors to the excess stroke mortality in rural areas in the United States. *Stroke.* 2017; 48(7): 1773-1778. doi: 10.1161/STRO.KEA.HA.117.017089

10. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Российский кардиологический журнал.* 2012; 5(97): 6-11.

11. Иванов Д.О., Орел В.И., Александрович Ю.С., Пшенистов К.В., Ломовцева Р.Х. Заболевания сердечно-сосудистой системы как причина смертности в Российской Федерации: пути решения проблемы. *Медицина и организация здравоохранения.* 2019; 4(2): 4-12.

12. Чазова Е.И., Ощепкова Е.В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе. *Вестник Росздравнадзора.* 2015; 5: 7-10.

13. Федеральная служба государственной статистики. *Современные проблемы медицинского обеспечения больных с кардиологическими заболеваниями (по результатам проекта «Получение статистической информации о качестве и доступности медицинской помощи больным кардиологического профиля»).* Аналитическая записка. 2017. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare [Дата доступа: 22.02.2019].

14. Вишневский А.Г., Андреев Е.М., Тимонин С.А. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России. *Демографическое обозрение.* 2016; 3(1): 6-34.

15. Величковский Б.Т., Козлова О.А., Кузьмин А.И., Макарова М.Н., Нифантова Р.В., Полкова Т.В., и др. *Смертность трудоспособного населения регионов России в показателях и тенденциях.* Екатеринбург: Институт экономики Уральского отделения РАН; 2017: 184.

16. Бойцов С.А., Якушин С.С., Никулина Н.Н., Фурменко Г.И., Акинина С.А. Возрастные аспекты заболеваемости острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них у мужчин и женщин. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2010; 6(5): 639-644.

17. Самородская И.В., Зайратьянц О.В., Перхов В.И., Андреев Е.М., Вайсман Д.Ш. Динамика показателей смертности населения от острого нарушения мозгового кровообращения в России и США за 15-летний период. *Архив патологии.* 2018; 2: 30-37. doi: 10.17116/patol201880230-37

18. Ключихина О.А., Шпрах В.В., Стаховская Л.В., Полунина О.С., Полунина Е.А. Динамика показателей заболеваемости инсультом и смертности от него за восьмилетний период на территориях, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(1): 75-80.

19. Герасимова М.А. Динамика смертности от инсультов и их последствий (I60–I64, I69) в Архангельской области в 2011–2015 гг. *Смоленский медицинский альманах.* 2017; 1: 81-84.

20. *WHO International statistical classification of disease and related health problems; 10th revision.* Geneva; 1992; 1(1).

21. *WHO International statistical classification of disease and related health problems; 10th revision.* Geneva; 1992; 1(2).

REFERENCES

1. Kakorina EP, Efimov DM, Chemyakina SN. Gender characteristics of the mortality of working-age population. *Zdra-vookhranenie.* 2010; 2: 22-31. (In Russ.)

2. Sukneva SA. The mortality rationales' influence on the life expectancy of the Republic of Sakha (Yakutia) population. *Regional Economics: Theory and Practice.* 2010; 16(151): 148-154. (In Russ.)

3. Boytsov SA, Samorodskaya IV, Vatolina MA. Life expectancy is related to the factors which, according to RIA Rating Agency, determine the quality of life. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2014; 2: 55-59. (In Russ.)

4. Boytsov SA. Recent trends in and new data on the epidemiology and prevention of non-communicable diseases. *Terapevticheskii arkhiv.* 2016; 88(1): 4-10. (In Russ.)

5. Sandakov YaP. Prevalence of noninfectious diseases among adult population in Moscow. *Perm Medical Journal.* 2017; 34(3): 72-77. (In Russ.)

6. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control.* Geneva: World Health Organization; 2013. (In Russ.)

7. *Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020.* Geneva: World Health Organization; 2014. (In Russ.)

8. Young F, Capewell S, Ford ES, Critchley JA. Coronary mortality declines in the U.S. between 1980 and 2000 quantifying the contributions from primary and secondary prevention. *Am J Prev Med.* 2010; 39(3): 228-234. doi: 10.1016/ yj.amepre.2010.05.009

9. Howard G, Kleindorfer DO, Cushman M, Long DL, Jasne A, Judd SE, et al. Contributors to the excess stroke mortality in rural areas in the United States. *Stroke.* 2017; 48(7): 1773-1778. doi: 10.1161/STRO.KEA.HA.117.017089

10. Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, Kontsevaya AV, Deev AD, Kapustina AV, et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions – participants of the “Cardiovascular disease epidemiology in Russian regions” study. *Russian Journal of Cardiology.* 2012; 5(97): 6-11. (In Russ.)

11. Ivanov DO, Orel VI, Aleksandrovich YuS, Pshenistov KV, Lomovtseva RK. Diseases of the cardiovascular system as the leading cause of death in Russian Federation: Ways of problem solution. *Medicine and Health Care Organization.* 2019; 4(2): 4-12. (In Russ.)

12. Chazova E.I., Oschepkova E.V. The fight against cardiovascular diseases: Problems and solutions at the present stage. *Bulletin of Roszdravnadzor.* 2015; 5: 7-10. (In Russ.)

13. Federal State Statistics Service. *Modern problems of medical support for patients with cardiac diseases (based on the results of the project “Obtaining statistical information on the quality and availability of medical care for patients with cardiac profile”).* Analytic note. 2017. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare [Дата доступа: 22.02.2019]. (In Russ.)

14. Vishnevsky AG, Andreev EM, Timonin SA. Mortality from cardiovascular diseases and life expectancy in Russia. *Demographic Review*. 2016; 3(1): 6-34. (In Russ.)
15. Velichkovsky BT, Kozlova OA, Kuzmin AI, Makarova MN, Nifantova RV, Polkova TV, et al. *Mortality rate of the working-age population of the Russian Federation regions in indicators and trends*. Yekaterinburg: Institute of Economics of The Ural Branch of The Russian Academy of Sciences; 2017: 184. (In Russ.)
16. Boytsov SA, Yakushin SS, Nikulina NN, Furmenko GI, Akinina SA. Age-dependent aspects of acute coronary heart disease incidence rate and mortality in men and women. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010; 6(5): 639-644. (In Russ.)
17. Samorodskaya IV, Zairatyants OV, Vaisman DSh, Perkhov VI, Andreev EM. Trends in stroke mortality rates in Russia and the USA over a 15-year period. *Arkhiv Patologii*. 2018; 2: 30-37. doi: 10.17116/patol201880230-37 (In Russ.)
18. Klochikhina OA, Shprakh VV, Stakhovskaya LV, Polunina OS, Polunina EA. Dynamics of stroke incidence and mortality indicators over eight-year period in the territories included into the federal program of reorganization of care for patients with stroke. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 75-80. (In Russ.)
19. Gerasimova MA. Dynamics of mortality from stroke and its sequelae (I60-I64, I69) in the Arkhangelsk region in 2011–2015. *Smolenskiy meditsinskiy almanakh*. 2017; 1: 81-84. (In Russ.)
20. *WHO International statistical classification of disease and related health problems; 10th revision*. Geneva; 1992; 1(1).
21. *WHO International statistical classification of disease and related health problems; 10th revision*. Geneva; 1992; 1(2).

Сведения об авторах

Шпрах Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, ректор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1650-1275>

Сандаков Яков Павлович – доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры инновационного медицинского менеджмента, Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, e-mail: sand_2004@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3976-9509>

Вельм Оксана Владимировна – главный врач, ОГБУЗ «Шелеховская районная больница», e-mail: velm80@bk.ru

Information about the authors

Vladimir V. Shprakh – Dr. Sc. (Med.), Professor, Principal, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, <https://orcid.org/0000-0003-1650-1275>

Yakov P. Sandakov – Dr. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Innovative Medical Management, Academy of Postgraduate Education of Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of FMBA of Russia, e-mail: sand_2004@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3976-9509>

Oksana V. Velm – Head Physician, Shelekhov District Hospital, e-mail: velm80@bk.ru

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ МАРКЕРОВ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА С РАЗВИТИЕМ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Троицкая Н.И.,
Шаповалов К.Г.,
Мудров В.А.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия» Минздрава
России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Троицкая Наталья Игоревна,
e-mail: troicachita@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить распространённость различных комбинаций полиморфных вариантов генов маркеров функции эндотелия и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при развитии синдрома диабетической стопы.

Материалы и методы. У 198 больных неосложнённым сахарным диабетом и 199 больных с синдромом диабетической стопы методом полимеразной цепной реакции исследована частота полиморфных вариантов генов NOS 786C>T, END1 Lys198Asn, ITGB3 1565T>C (Leu33Pro), F5 1691G>A, F2 20210G>A, MMP9 8202A>G, MTHFR 1298A>C, VEGFA-634C>G. С помощью бинарного логистического регрессионного анализа оценивались связь различных сочетаний полиморфизмов исследуемых генов с развитием диабетической стопы.

Результаты. При синдроме диабетической стопы наиболее значимый вклад вносит комбинация полиморфных вариантов генов ITGB3 1565T>C (Leu33Pro) и MTHFR 1298A>C. При развитии указанного осложнения сахарного диабета 2,1 раза чаще встречается сочетание полиморфизма 1565TC гена ITGB3 и полиморфизма 1298AA гена MTHFR. Ассоциация полиморфизма 1565TT гена ITGB3 и полиморфизма 1298AC гена MTHFR в 2 раза чаще встречается при сахарном диабете без развития осложнения.

Заключение. Сочетание полиморфизма 1565TC гена ITGB3 и полиморфизма 1298AA гена MTHFR сопряжено с риском развития диабетической стопы и повышает риск развития указанного осложнения в 2,4 раза. Наличие комбинации полиморфизмов 1565TT гена ITGB3 и полиморфизма 1298AC гена MTHFR чаще встречающейся при неосложнённом течении сахарного диабета, позволяет предположить её протективное действие в отношении развития синдрома диабетической стопы.

Ключевые слова: диабетическая стопа, полиморфизм генов, функция эндотелия, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

Для цитирования: Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А. Анализ ассоциации полиморфизмов генов маркеров функции эндотелия и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза с развитием синдрома диабетической стопы. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 18-26. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.2

Статья поступила: 07.03.2021

Статья принята: 12.03.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS OF GENES MARKERS FUNCTIONS OF ENDOTHELIUM AND VASCULAR-PLATE HEMOSTASIS WITH DEVELOPMENT OF DIABETIC FOOT SYNDROME

Troitskaya N.I.,
Shapovalov K.G.,
Mudrov V.A.

Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natalya I. Troitskaya,
e-mail: troicachita@mail.ru

ABSTRACT

The aim. To study the prevalence of various combinations of polymorphic variants of genes markers of endothelial function and vascular-platelet hemostasis in the development of diabetic foot syndrome.

Materials and methods. In 198 patients with uncomplicated diabetes mellitus and 199 patients with diabetic foot syndrome, the frequency of polymorphic variants of the NOS 786C>T, END1 Lys198Asn, ITGB3 1565T>C (Leu33Pro), F5 1691G>A, F2 20210G>A, MMP9 8202A>G, MTHFR 1298A>C, VEGFA-634C>G genes was studied. Using binary logistic regression analysis, the relationship of various combinations of polymorphisms of the studied genes with the development of diabetic foot was assessed.

Results. In diabetic foot syndrome, the most significant contribution is made by the combination of polymorphic variants of the ITGB3 1565T>C (Leu33Pro) and MTHFR 1298A>C genes. With the development of this complication of diabetes mellitus, a combination of the 1565TC polymorphism of gene ITGB3 and the 1298AA polymorphism of gene MTHFR is 2.1 times more common. The association of the 1565TT polymorphism of gene ITGB3 and the 1298AC polymorphism of gene MTHFR is 2 times more common in diabetes mellitus without complications.

Conclusion. The combination of the 1565TC polymorphism of gene ITGB3 and the 1298AA polymorphism of gene MTHFR is associated with the risk of developing a diabetic foot and increases the risk of developing this complication by 2.4 times. The presence of a combination of the 1565TT polymorphisms of gene ITGB3 and the 1298AC polymorphism of gene MTHFR is more common in uncomplicated diabetes mellitus, which suggests its protective effect against the development of diabetic foot syndrome.

Key words: diabetic foot, gene polymorphism, endothelial function, vascular-platelet hemostasis

For citation: Troitskaya N.I., Shapovalov K.G., Mudrov V.A. Analysis of the association of polymorphisms of genes markers functions of endothelium and vascular-plate hemostasis with development of diabetic foot syndrome. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 18-26. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.2

Received: 07.03.2021
Accepted: 12.03.2021
Published: 12.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Синдром диабетической стопы является одним из самых частых осложнений сахарного диабета и развивается в 30–80 % случаев [1, 2]. По статистическим данным, в России в 2016 г. зарегистрировано 668,4 случая развития данного заболевания на 10 тысяч населения [3].

Социальная значимость синдрома диабетической стопы заключается в более частом выполнении ампутаций на разных уровнях у пациентов данной группы при развитии гнойно-некротического процесса, что приводит к стойкой потере трудоспособности и инвалидизации. Развитие гангрены на фоне данной патологии происходит в 7–11 случаях, смертность от неё достигает 20–30 % [4, 5]. Одним из немаловажных аспектов является высокая стоимость лечения этой группы пациентов. По данным литературы, прямые затраты на амбулаторное и стационарное лечение в 2017 г. составляли около 16 920 долларов США [6].

Диагностика синдрома диабетической стопы на стадии доклинических проявлений является актуальной проблемой современной медицины. Все используемые в настоящий момент методы направлены на подтверждение уже имеющихся патологических изменений стоп на фоне специфических изменений кожи, нервов, кровеносных сосудов, костей [2, 7]. Вместе с тем, сложным вопросом остаётся диагностика синдрома диабетической стопы на стадии доклинических проявлений. В эпоху активного развития превентивной медицины особое внимание уделяется изучению вклада различных генетических факторов в развитие данной патологии.

Одним из важнейших звеньев в патогенезе развития сосудистых осложнений, в том числе и синдрома диабетической стопы, является дисфункция эндотелия, выражающаяся дисбалансом факторов, вызывающих сужение и дилатацию сосудов, протромбогенных факторов, процессов пролиферации и ремоделирования [8]. Ведущую роль в развитии нарушения функции эндотелия играет дисбаланс выработки оксида азота и эндотелина 1 [9, 10]. Ген эндотелиальной NO-синтазы и ген эндотелина 1 относятся к генам, напрямую принимающим участие в регуляции функции эндотелия, наличие мутации в которых способствует развитию эндотелиальной дисфункции [11].

В развитии синдрома диабетической стопы немаловажную роль играют микро- и макроангиопатии, в патогенезе которых имеет значение повышенная агрегация тромбоцитов и усиление свёртываемости крови, гипергомоцистеинемия [12]. Существенный вклад в эти процессы вносят различные биологически-активные вещества, такие как факторы свёртываемости крови, тромбоцитарный рецептор к фибриногену, метилентетрагидрофолатредуктаза [13–16]. Наличие полиморфизма генов, кодирующих выработку данных веществ, может влиять на риск развития и тяжесть течения патологического процесса.

Развитие эндотелиальной дисфункции при синдроме диабетической стопы приводит к ремоделированию сосудов, повреждению их структуры и, как след-

ствие, к усугублению ангиопатий за счёт разнообразных эффектов веществ, вырабатываемых клетками эндотелия [17]. Существенный вклад в ремоделирование сосудистой стенки вносят такие вещества, как сосудистый эндотелиальный фактор роста А, матриксная металлопротеиназа 9, на содержание которых влияет экспрессия соответствующих генов, кодирующих уровень их продукции [18, 19].

Однако до сих пор не найдены достоверные критерии, играющие роль в определении риска развития синдрома диабетической стопы, в связи с чем, поиск новых методов раннего прогнозирования, основанных на комбинации полиморфных вариантов нескольких генов, является актуальной проблемой современной науки.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить распространённость различных комбинаций полиморфных вариантов генов маркеров функции эндотелия и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при развитии синдрома диабетической стопы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все пациенты, принявшие участие в научном исследовании, дали на это письменное добровольное информационное согласие, которое хранится у авторов статьи, а исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.). Проведение научной работы было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол заседания № 74 от 06.11.2015).

Исследование выполнялось на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы (главный врач – Ф.Р. Чепцов) в период с 2016 по 2018 г. В клиническую группу вошли 199 пациентов со смешанной формой синдрома диабетической стопы, в группу сравнения были включены 198 больных сахарным диабетом.

Критериями включения являлись: установленный диагноз: сахарный диабет 2-го типа; возраст больных старше 40 и моложе 80 лет; наличие письменного информационного согласия. Критериями исключения из исследования являлись: возраст младше 40 и старше 80 лет, отсутствие нарушений углеводного обмена, декомпенсированная сердечно-сосудистая и дыхательная патология, органическое поражение центральной нервной системы, острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда в первые 6 месяцев после развития, тяжёлое нарушение функции печени и почек. Исследуемые были сопоставимы по возрасту и полу.

Диагноз «Сахарный диабет» у всех пациентов был выставлен на основании критериев, обозначенных в клинических рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», утверждённых Минздравом России (2015, 2017 гг.) [20, 21]. Обращает на себя внимание тот факт,

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ БЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ
И С УКАЗАННЫМ ОСЛОЖНЕНИЕМ САХАРНОГО
ДИАБЕТА

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH DIABETES
MELLITUS WITHOUT DIABETIC FOOT
AND WITH THE INDICATED COMPLICATION OF DIABETES
MELLITUS

Показатель	Пациенты с неосложнённым течением сахарного диабета (n = 198)	Пациенты с синдромом диабетической стопы (n = 199)	p
Возраст, лет	66 (60; 70)	66 (61; 73)	0,322
Число мужчин, n (%)	68 (34,3)	63 (31,7)	0,570
Число женщин, n (%)	130 (65,7)	136 (68,3)	0,570
Стаж заболевания, лет	5,9 (5; 7,65)	10,0 (7,6; 11,9)	> 0,001
Гликированный гемоглобин (HbA1c), %	8,0 (7,4; 8,3)	8,7 (8,4; 9)	> 0,001
Диабетическая ангиоретинопатия, n (%)	75 (37,9)	89 (44,7)	0,154
Диабетическая нефропатия, n (%)	70 (35,3)	83 (41,9)	0,194

Примечание. n – количество обследованных; p – уровень статистической значимости между группами. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

что исследуемые группы статистически значимо различались не только по стажу заболевания, но и по уровню гликированного гемоглобина (табл. 1).

Генотипирование исследуемых нами полиморфных вариантов генов проведено на геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов цельной крови с использованием реагента «Проба Рапид» производства ООО «ДНК-Технология» (Москва). Исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Амплификатор «ДТ-96», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва) с использованием набора реактивов: NOS 786C>T, END1 Lys198Asn, ITGB3 1565T>C(Leu33Pro), F5 1691G>A, F2 20210G>A, MMP9 8202A>G, MTHFR 1298A>C, VEGFA- 634C>G (ООО Научно-производственная фирма «Литех», Москва) согласно инструкции производителя. Результаты исследования позволяли сделать 3 типа заключений: нормальная гомозигота, гетерозигота, мутантная гомозигота. Генетические исследования проводились на базе НИИ Молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (директор института – профессор, д.м.н. Ю.А. Витковский).

При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [22]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений, процентных долей. Оценка статистической значимости различий показателей исследования проводилась за счёт построения произвольной таблицы сопряжённости с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивалась путём сравнения полученного значения критерия хи-квадрат с критическим (определяло уровень статистической значимости p). Учитывая наличие результативных и факторных признаков, ретроспективный анализ исследования, оценка

статистической значимости различий показателей проводилась за счёт определения отношения шансов (OR). Статистическая значимость относительного риска оценивалась исходя из значений 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Значение уровня двухсторонней статистической значимости $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое. На основании бинарного логистического регрессионного анализа оценивались связь различных сочетаний полиморфизмов исследуемых генов с развитием синдрома диабетической стопы. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования установлено, что распределение всех генотипов соответствовало закону Харди – Вайнберга, что сделало возможным сравнение их в клинических группах ($p > 0,05$).

По полученным данным, статистически значимых различий между полиморфизмами генов NOS 786C>T, END1 Lys198Asn, F5 1691G>A, F2 20210G>A, MMP9 8202A>G, VEGFA 634C>G нами не выявлено, в связи с чем можно предположить, что данные варианты полиморфизмов генов не вносят существенный вклад в развитие синдрома диабетической стопы. В таблице 2 представлены статистически значимые результаты исследования.

По нашим данным, выявлены статистически значимые различия между частотой полиморфных вариантов гена ITGB3 1565T>C. Распространённость нормального гомозиготного генотипа 1565TT гена ITGB3 при неосложнённом сахарном диабете была выше, чем при развитии диабетической стопы и составила 71,2%. В то же время, при развитии диабетической стопы чаще, чем при са-

ТАБЛИЦА 2
ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ
(DF = 2)

TABLE 2
THE FREQUENCY OF GENOTYPES IN THE STUDIED GROUPS
(DF = 2)

Генотипы	Пациенты с сахарным диабетом (n = 198)	Пациенты с синдромом диабетической стопы (n = 199)	χ^2	p	OR (95% ДИ)
NOS3 786C>T					
Генотип C/C	44,9 % (89/198)	43,7 % (87/199)			0,951 (0,64–1,414)
Генотип C/T	39,9 % (79/198)	41,7 % (83/199)	0,136	0,935	1,078 (0,722–1,609)
Генотип T/T	15,2 % (30/198)	14,6 % (29/199)			0,955 (0,549–1,661)
END1 Lys198Asn					
Генотип Lys/ Lys	61,6 % (122/198)	60,3 % (120/199)			0,946 (0,632–1,416)
Генотип Lys/ Ash	31,8 % (63/198)	33,7 % (67/199)	0,177	0,916	1,088 (0,715–1,654)
Генотип Ash/ Ash	6,6 % (13/198)	6 % (12/199)			0,913 (0,406–2,054)
ITGB3 1565T>C (Leu33Pro)					
Генотип T/T	71,2 % (141/198)	60,3 % (120/199)			0,614 (0,404–0,933)
Генотип T/C	28,3 % (56/198)	37,7 % (75/199)	6,243	0,045	1,534 (1,006–2,338)
Генотип C/C	0,5 % (1/198)	2 % (4/199)			4,041 (0,448–36,48)
F5 1691G>A					
Генотип G/G	96 % (190/198)	94 % (187/199)			0,656 (0,262–1,642)
Генотип G/A	4 % (8/198)	6 % (12/199)	0,821	0,365	1,524 (0,609–3,813)
Генотип A/A	0	0			–
F220210 G>A					
Генотип G/G	97 % (192/198)	95,5 % (190/199)			0,66 (0,23–1,89)
Генотип G/A	3 % (6/198)	4,5 % (9/199)	0,608	0,436	1,516 (0,529–4,342)
Генотип A/A	0	0			–
MMP9 8202 A>G					
Генотип A/A	35,4 % (70/198)	30,1 % (60/199)			0,789 (0,519–1,202)
Генотип A/G	35,8 % (71/198)	32,7 % (65/199)	3,238	0,199	0,868 (0,573–1,314)
Генотип G/G	28,8 % (57/198)	37,2 % (74/199)			1,464 (0,961–2,231)
MTHFR1298 A>C					
Генотип A/A	41,4 % (82/198)	52,8 % (103/199)			1,439 (0,966–2,145)
Генотип A/C	45,4 % (90/198)	29,1 % (58/199)	11,55	0,004	0,494 (0,326–0,747)
Генотип C/C	13,1 % (26/198)	19,9 % (38/199)			1,561 (0,907–2,688)
VEGFA634 C>G					
Генотип G/G	56,6 % (112/198)	59,8 % (119/199)			1,142 (0,766–1,702)
Генотип G/C	34,3 % (68/198)	33,7 % (67/199)	1,023	0,6	0,97 (0,641–1,47)
Генотип C/C	9,1 % (18/198)	6,5 % (13/199)			0,699 (0,333–1,468)

Примечание. n – количество обследованных; χ^2 – хи-квадрат; OR – odds ratio (отношение шансов); 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал OR; p – уровень статистической значимости между группами. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

харном диабете без осложнений встречался гетерозиготный генотип 1565TC гена *ITGB3* (37,7 и 28,3 % соответственно; $\chi^2 = 6,243$, $p = 0,045$). Нами выявлено, что риск развития диабетической стопы при данном варианте генотипа в 1,5 раза выше, чем при других полиморфизмах данного гена (OR = 1,534; 95% ДИ: 1,006–2,338; $p < 0,05$). По частоте встречаемости мутантного гомозиготного генотипа 1565TT гена *ITGB3* статистически значимых различий между группами не выявлено.

Исследование полиморфизма MTHFR 1298 A>C выявило, что гомозиготный генотип 1298 AA гена *MTHFR* определялся у 41,4 % пациентов с сахарным диабетом без осложнений и у 52,8 % больных с диабетической стопой. Вместе с тем гетерозиготный генотип 1298 AC гена *MTHFR* чаще выявлялся в группе с неосложнённым сахарным диабетом, чем в группе с развитием диабетической стопы (45,4 и 29,1 %), что является статистически значимым ($\chi^2 = 11,55$; $p = 0,004$). Мутантный гомозиготный генотип 1298 CC гена *MTHFR* определялся в 13,3 % при сахарном диабете и 19,9 % при синдроме диабетической стопы.

В соответствии с результатами полученных данных, нами были проанализированы различные варианты со-

четания полиморфизмов исследованных генов. Установлено, что наиболее значимый вклад в развитие синдрома диабетической стопы вносит комбинация полиморфных вариантов генов *ITGB3* 1565T>C (Leu33Pro) и *MTHFR* 1298A>C. Далее нами проанализированы варианты сочетания полиморфизмов данных генов у обследованных пациентов в зависимости от развития синдрома диабетической стопы (табл. 3).

В ходе исследования установлено, что сочетание полиморфных вариантов генов *ITGB3* 1565TT, *MTHFR* 1298AA в обследованных группах статистически значимо не отличается и выявлено у 31,3 % больных сахарным диабетом и 31,3 % пациентов с синдромом диабетической стопы.

Комбинация генотипов *ITGB3* 1565TT, *MTHFR* 1298AC при синдроме диабетической стопы встречалась в 2 раза реже, чем при неосложнённом сахарном диабете, и составила 15,1 и 31,8 % соответственно ($\chi^2 = 15,51$; $p < 0,001$). Вместе с тем, нами не выявлено ассоциации данного сочетания полиморфных вариантов генов с риском развития синдрома диабетической стопы.

Распространённость сочетания генотипов *ITGB3* 1565TT, *MTHFR* 1298CC в группах обследованных боль-

ТАБЛИЦА 3
РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ СОЧЕТАНИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *ITGB3* 1565T>C (LEU33PRO) И *MTHFR* 1298A>C ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

TABLE 3
THE PREVALENCE OF COMBINATIONS OF POLYMORPHIC GENE VARIANTS OF THE *ITGB3* 1565T>C (LEU33PRO) AND *MTHFR* 1298A>C GENES WITH DIFFERENT TYPES OF DIABETES MELLITUS

Сочетание полиморфизмов генов	Пациенты с сахарным диабетом (n = 198)		Пациенты с синдромом диабетической стопы (n = 199)		χ^2	p	OR (95% ДИ)
	n/N	%	n/N	%			
<i>ITGB3</i> 1565TT, <i>MTHFR</i> 1298AA	62/198	31,3	62/199	31,1	0,001	0,974	0,993 (0,649–1,518)
<i>ITGB3</i> 1565TT, <i>MTHFR</i> 1298AC	63/198	31,8	30/199	15,1	15,51	< 0,001	0,38 (0,233–0,621)
<i>ITGB3</i> 1565TT, <i>MTHFR</i> 1298CC	15/198	7,6	25/199	12,6	2,724	0,099	1,753 (0,894–3,434)
<i>ITGB3</i> 1565TC, <i>MTHFR</i> 1298AA	19/198	9,6	41/199	20,6	9,373	0,003	2,445 (1,363–4,386)
<i>ITGB3</i> 1565TC, <i>MTHFR</i> 1298AC	26/198	13,1	25/199	12,6	0,029	0,866	0,95 (0,528–1,711)
<i>ITGB3</i> 1565TC, <i>MTHFR</i> 1298CC	11/198	5,6	12/199	6	0,052	0,821	1,091 (0,47–2,534)
<i>ITGB3</i> 1565CC, <i>MTHFR</i> 1298AA	1/198	0,5	1/199	0,5	0	0,998	0,995 (0,062–16,019)
<i>ITGB3</i> 1565CC, <i>MTHFR</i> 1298AC	1/198	0,5	2/199	1	0,331	0,566	0,497 (0,045–5,531)
<i>ITGB3</i> 1565CC, <i>MTHFR</i> 1298CC	–	–	1/199	0,5	–	–	–

Примечание. n – количество обследованных; χ^2 – хи-квадрат; OR – odds ratio (отношение шансов); 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал OR; p – уровень статистической значимости между группами. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

ных существенно не отличалась и составила 7,6 и 12,6 % соответственно.

По полученным нами данным, при синдроме диабетической стопы комбинация генетических полиморфизмов ITGB3 1565TC, MTHFR 1298AA встречалась в 2,1 раза чаще, чем при неосложнённом течении сахарного диабета и составила 20,6 и 9,6 % соответственно ($\chi^2 = 9,373$; $p = 0,003$). Нами выявлено, что риск развития синдрома диабетической стопы при данном сочетании полиморфизмов генов в 2,4 раза выше, чем при других вариантах комбинации генотипов генов ITGB3 1565T>C и MTHFR 1298A>C (OR = 2,445; 95% ДИ: 1,363–4,386).

Сочетание полиморфизмов ITGB3 1565TC, MTHFR 1298AC при неосложнённом течении сахарного диабета отмечалось в 13,1 %, при диабетической стопе – в 12,6 % случаев. Статистически значимых отличий встречаемости комбинации полиморфизмов между группами выявлено не было.

Распространённость сочетания генотипов ITGB3 1565TC, MTHFR 1298CC существенно не отличалась в группах обследованных больных и составила 5,6 и 6 % соответственно.

По полученным нами данным, редко встречающимися вариантами комбинации полиморфных вариантов генов являлись ITGB3 1565CC, MTHFR 1298AA и ITGB3 1565CC, MTHFR 1298AC. При неосложнённом течении сахарного диабета данные варианты сочетания генотипов встречались в 0,5 % случаев, при развитии диабетической стопы – в 0,5 и 1,0 % соответственно.

Вариант комбинации полиморфных вариантов генов ITGB3 1565CC, MTHFR 1298CC в группе больных сахарным диабетом нами выявлен не был, у пациентов с синдромом диабетической стопы отмечался в 0,5 % случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с широкой распространённостью мультифакториальных заболеваний и их существенной социальной значимостью актуальным является проведение исследований, посвящённых изучению вклада генов-кандидатов в развитие данной группы патологии. Учитывая, что отдельные генетические факторы вносят лишь небольшой вклад в развитие болезней, комплексная оценка сочетания полиморфизмов генов приобретает особую значимость.

В работе D.S. Pinherio и соавт. (2019) проанализирована ассоциация полиморфизма I/G гена ACE и полиморфизма G8790A гена ACE2 при артериальной гипертензии. По результатам исследований установлено, что носительство комбинации полиморфизмов DD/G генов ACE и ACE2 у женщин в 3 раза повышает риск развития системной артериальной гипертензии, выявила статистически значимую связь для носителей, у которых был 3-кратный повышенный риск развития SAH ($p = 0,03$) [23].

В исследованиях R. Rattanatham и соавт. (2021) изучена комбинация полиморфизмов генов TCF7L2 и KCNQ1 с микро- и макрососудистыми осложнениями при са-

харном диабете 2-го типа. По полученным данным, варианты гена TCF7L2 rs290487-T, KCNQ1 rs2237892-C и KCNQ1 rs2237897-C были связаны с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа. У вариантов генов TCF7L2 rs7903146-C, TCF7L2 rs290487-C, KCNQ1 rs2237892-T и KCNQ1 rs2237897-T была выявлена связь с артериальной гипертензией. У вариантов генов TCF7L2 rs7903146-C, KCNQ1 rs2237892-C и KCNQ1 rs2237897-T была обнаружена существенная связь с развитием ишемической болезни сердца [24].

Получение сведений о геномных взаимоотношениях при мультифакторных заболеваниях ложатся в основу для большой области медицинских исследований, проливающих свет на природу данной группы патологии. Оценка комплексных геномных особенностей индивида позволяет более полно оценивать их взаимосвязь с патогенезом заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обобщая полученные в ходе исследования данные, установлено, что сочетание 1565TC полиморфных вариантов гена, кодирующего тромбоцитарный рецептор фибриногена и 1298AA гена, кодирующего фермент метилентетрагидрофолатредуктазу, в 2,1 раза чаще встречается при развитии синдрома диабетической стопы, чем при неосложнённом течении сахарного диабета. Наличие данной комбинации генотипов сопряжено с риском развития диабетической стопы. При наличии сочетания генотипов ITGB3 1565TC, MTHFR 1298AA риск развития выше указанного осложнения возрастает в 2,4 раза, чем при наличии других комбинаций полиморфизмов генов ITGB3 1565T>C и MTHFR 1298A>C. Вместе с тем, комбинация генотипов ITGB3 1565TT, MTHFR 1298AC в 2 раза чаще встречается при неосложнённом течении сахарного диабета, что позволяет предположить её протективное действие при развитии синдрома диабетической стопы.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Skrepnek GH, Mills JL, Lavery LA, Armstrong DG. Health care service and outcomes among an estimated 6.7 million ambulatory care diabetic foot cases in the US. *Diabetes Care*. 2017; 40(7): 936-942. doi: 10.2337/dc16-2189
2. Veves A, Giurini JM, Guzman RJ. *The diabetic foot. Medical and surgical management. Fourth Edition*. Humana Press; 2018.
3. Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В., Серков А.А., Егорова Д.Н., и др. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет*. 2018; 21(3): 170-177. doi: 10.14341/DM9688

4. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and diabetic foot syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(6): 917. doi: 10.3390/ijms17060917
5. Lavery LA, Oz OK, Bhavan K, Wukich DK. Diabetic foot syndrome in the twenty-first century. *Clin Podiatr Med Surg*. 2019; 36(3): 355-359. doi: 10.1016/j.cpm.2019.02.002
6. Lo ZJ, Surendra NK, Saxena A, Car J. Clinical and economic burden of diabetic foot ulcers: A 5-year longitudinal multi-ethnic cohort study from the tropics. *Int Wound J*. 2021; 18(3): 375-386. doi: 10.1111/iwj.13540
7. Sanz-Corbalán I, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E, Molines-Barroso R, Álvaro-Afonso F, García-Álvarez Y. Advantages of early diagnosis of diabetic neuropathy in the prevention of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 146: 148-154. doi: 10.1016/j.diabres.2017.12.018
8. Carrizzo A, Izzo C, Olivetti M, Alfano A, Virtuoso N, Capunzo M, et al. The main determinants of diabetes mellitus vascular complications: Endothelial dysfunction and platelet hyperaggregation. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(10): 2968. doi: 10.3390/ijms19102968
9. Chen JY, Ye ZX, Wang XF, Chang J, Yang MW, Zhong HH, et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. *Biomed Pharmacother*. 2018; 97: 423-428. doi: 10.1016/j.biopha.2017.10.122
10. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 956: 511-540. doi: 10.1007/5584_2016_90
11. Киндалева О.Г., Пронько Т.П., Степура Т.Л. Взаимосвязь полиморфизма генов эндотелиальной NO-синтазы (G894T, T786C) и гена эндотелина-1 (G5665T) с эффективностью терапии у пациентов с артериальной гипертензией после перенесённого ишемического инфаркта головного мозга. *Журнал ГрГМУ*. 2018; 16(6): 721-729. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-721-729
12. Muzurović E, Kraljević I, Solak M, Dragnić S, Mikhailidis DP. Homocysteine and diabetes: role in macrovascular and microvascular complications. *J Diabetes Complications*. 2021; 35(3): 107834. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107834
13. Gatot D, Lindarto D, Mardia AI. Incidence of deep vein thrombosis in patients with diabetic foot ulcers. *Bali Med*. 2019; 8(2): 642-645. doi: 10.15562/bmj.v%vi%i.1048
14. Oo AM, Lwin OM, Kanneppady SS, Kanneppady SK. Oxidative stress marker and fibrinogen level as indicators of severity of diabetic foot ulcer. *J Health Allied Sci NU*. 2017; 7(04): 031-036. doi: 10.1055/s-0040-1708733
15. Fekih-Mrissa N, Mrad M, Ibrahim H, Akremi I, Sayeh A, Jaidane A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) (C677T and A1298C) polymorphisms and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Can J Diabetes*. 2017. 41(4): 366-371. doi: 10.1016/j.cjcd.2016.11.007
16. Baszczuk A, Kopczyński Z. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease. *Postepy Hig Med Dosw*. 2014; 68: 579-589. doi: 10.5604/17322693.1102340
17. Серебрянников Р.В., Гришина И.Ф., Лягаева А.Г. Ремоделирование сосудистой стенки и эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией и дефицитом массы тела. *Уральский медицинский журнал*. 2016; 11(144): 67-73.
18. Sellami N, Lamine LB, Turki A, Sarray S, Jailani M, Al-Ansari AK, et al. Association of VEGFA variants with altered VEGF secretion and type 2 diabetes: A case-control study. *Cytokine*. 2018; 106: 29-34. doi: 10.1016/j.cyto.2018.03.003
19. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., Григорян О.Р., Есян Р.М., Калашников В.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2015; 18(15): 1-112. doi: 10.14341/DM7078
20. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю., Викулова О.К., Гагик Р.Г., Кураева Т.Л., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова (8-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2017; 20(15): 1-121. doi: 10.14341/DM2017158
21. Ланг Т., Альтман Д. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (Сампл)». *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2014; 1(15): 11-16.
22. Singh K, Agrawal NK, Gupta SK, Singh K. A functional single nucleotide polymorphism -1562C>T in the matrix metalloproteinase-9 promoter is associated with type 2 diabetes and diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*. 2013; 12(3): 199-204. doi: 10.1177/1534734613493289
23. Pinheiro DS, Santos RS, Jardim PCV, Silva EG, Reis AA, Pedrino GR, et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. *PLoS one*. 2019; 14(8): e0221248. doi: 10.1371/journal.pone.0221248
24. Rattanatham R, Settasatian N, Komanasin N, Kukongviriyapan U, Sawanyawisuth K, Intharaphet P, et al. Association of combined TCF7L2 and KCNQ1 gene polymorphisms with diabetic micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2021; 45(4): 578-593. doi: 10.4093/dmj.2020.0101

REFERENCES

1. Skrepnek GH, Mills JL, Lavery LA, Armstrong DG. Health care service and outcomes among an estimated 6.7 million ambulatory care diabetic foot cases in the US. *Diabetes Care*. 2017; 40(7): 936-942. doi: 10.2337/dc16-2189
2. Veves A, Giurini JM, Guzman RJ. The diabetic foot. Medical and surgical management. Fourth Edition. *Humana Press*; 2018.
3. Galstyan GR, Vikulova OK, Isakov MA, Zheleznyakova AV, Serkov AA, Egorova DN, et al. Epidemiology of the syndrome of diabetic foot and amputations of the lower extremities in the Russian Federation according to the Federal Register of Patients with Diabetes (2013-2016). *Diabetes Mellitus*. 2018; 21(3): 170-177. (In Russ.). doi: 10.14341/DM9688
4. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and diabetic foot syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(6): 917. doi: 10.3390/ijms17060917
5. Lavery LA, Oz OK, Bhavan K, Wukich DK. Diabetic foot syndrome in the twenty-first century. *Clin Podiatr Med Surg*. 2019; 36(3): 355-359. doi: 10.1016/j.cpm.2019.02.002
6. Lo ZJ, Surendra NK, Saxena A, Car J. Clinical and economic burden of diabetic foot ulcers: A 5-year longitudinal multi-ethnic cohort study from the tropics. *Int Wound J*. 2021; 18(3): 375-386. doi: 10.1111/iwj.13540
7. Sanz-Corbalán I, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E, Molines-Barroso R, Álvaro-Afonso F, García-Álvarez Y. Advan-

tages of early diagnosis of diabetic neuropathy in the prevention of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 146: 148-154. doi: 10.1016/j.diabres.2017.12.018

8. Carrizzo A, Izzo C, Olivetti M, Alfano A, Virtuoso N, Capunzo M, et al. The main determinants of diabetes mellitus vascular complications: Endothelial dysfunction and platelet hyperaggregation. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(10): 2968. doi: 10.3390/ijms19102968

9. Chen JY, Ye ZX, Wang XF, Chang J, Yang MW, Zhong HH, et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. *Biomed Pharmacother.* 2018; 97: 423-428. doi: 10.1016/j.biopha.2017.10.122

10. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 956: 511-540. doi: 10.1007/5584_2016_90

11. Kindaleva OG, Pronko TP, Stepuro TL. The relationship of the polymorphism of endothelial NO-synthase genes (G894T, T786C) and endothelin-1 gene (G5665T) with the effectiveness of therapy in patients with arterial hypertension after suffering ischemic cerebral infarction. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2018; 16(6): 721-729. (In Russ.). doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-721-729

12. Muzurović E, Kraljević I, Solak M, Dragnić S, Mikhailidis DP. Homocysteine and diabetes: role in macrovascular and microvascular complications. *J Diabetes Complications.* 2021; 35(3): 107834. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107834

13. Gatot D, Lindarto D, Mardia AI. Incidence of deep vein thrombosis in patients with diabetic foot ulcers. *Bali Med.* 2019; 8(2): 642-645. doi: 10.15562/bmj.v.vi%i.1048

14. Oo AM, Lwin OM, Kanneppady SS, Kanneppady SK. Oxidative stress marker and fibrinogen level as indicators of severity of diabetic foot ulcer. *J Health Allied Sci NU.* 2017; 7(04): 031-036. doi: 10.1055/s-0040-1708733

15. Fekih-Mrissa N, Mrad M, Ibrahim H, Akremi I, Sayeh A, Jaidane A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) (C677T and A1298C) polymorphisms and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Can J Diabetes.* 2017. 41(4): 366-371. doi: 10.1016/j.jcjd.2016.11.007

16. Baszczuk A, Kopczyński Z. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease. *Postepy Hig Med Dosw.* 2014; 68: 579-589. doi: 10.5604/17322693.1102340

17. Serebrennikov RV, Grishina IF, Lyagaeva AG. Vascular wall remodeling and endothelial function in patients with arterial hypertension and body mass deficiency. *Ural Medical Journal.* 2016; 11(144):67-73. (In Russ.)

18. Sellami N, Lamine LB, Turki A, Sarray S, Jailani M, Al-Ansari AK, et al. Association of VEGFA variants with altered VEGF secretion and type 2 diabetes: A case-control study. *Cytokine.* 2018; 106: 29-34. doi: 10.1016/j.cyto.2018.03.003

19. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, Grigoryan OR, Esayan RM, Kalashnikov VYu, et al. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. (7th edition). *Diabetes mellitus.* 2015; 18(15): 1-112. (In Russ.). doi: 10.14341/DM7078

20. Dedov II, Shestakova MV, Mayorova AY, Vikulova OK, Gagik RG, Kuraeva TL, et al. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. (8th edition). *Diabetes mellitus.* 2017; 20(15): 1-121. (In Russ.). doi: 10.14341/DM2017158

21. Lang T, Altman D. Fundamentals of the description of statistical analysis in articles published in biomedical journals. Manual "Statistical analysis and methods in the published literature (Sample)". *Medical Technologies. Rating and selection.* 2014; 1(15): 11-16. (In Russ.)

22. Singh K, Agrawal NK, Gupta SK, Singh K. A functional single nucleotide polymorphism -1562C>T in the matrix metalloproteinase-9 promoter is associated with type 2 diabetes and diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds.* 2013; 12(3): 199-204. doi: 10.1177/1534734613493289

23. Pinheiro DS, Santos RS, Jardim PCV, Silva EG, Reis AA, Pedrino GR, et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. *PLoS one.* 2019; 14(8): e0221248. doi: 10.1371/journal.pone.0221248

24. Rattanatham R, Settasatian N, Komanasin N, Kukongviriyapan U, Sawanyawisuth K, Intharaphet P, et al. Association of combined TCF7L2 and KCNQ1 gene polymorphisms with diabetic micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J.* 2021; 45(4): 578-593. doi: 10.4093/dmj.2020.0101

Сведения об авторах

Троицкая Наталья Игоревна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: troicachita@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8973-753X>

Шаповалов Константин Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: shkg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Мудров Виктор Андреевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Information about the authors

Natalia I. Troitskaya – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Advanced Level Surgery, Chita State Medical Academy, e-mail: troicachita@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8973-753X>

Konstantin G. Shapovalov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Chita State Medical Academy, e-mail: shkg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Viktor A. Mudrov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine and Dentistry, Chita State Medical Academy, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ АНТРАЦИКЛИНОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Синицкий М.Ю.,
Цепочкина А.В.,
Хуторная М.В.,
Понасенко А.В.,
Сумин А.Н.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Синицкий Максим Юрьевич,
e-mail: sinitsky.maxim@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Целью настоящего обзора стала систематизация данных о молекулярно-генетических маркерах повышенного риска развития кардиотоксических эффектов, а также поиск рискованных и протективных вариантов кандидатных генов. На сегодняшний день терапия злокачественных новообразований основана на применении антрациклинов – препаратов цитостатического механизма действия. Наряду со своей эффективностью, данные препараты могут оказывать кардиотоксическое действие на кардиомиоциты за счёт увеличения количества активных форм кислорода и нарушения биогенеза митохондрий. Патологические нарушения приводят к повышению риска развития дисфункции миокарда и ряда других патологий сердечно-сосудистой системы у пациентов, получающих химиотерапию с использованием антрациклинов. Кардиотоксическое действие антрациклинов приводит к развитию кардиомиопатии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и тромбоза. Раннее выявление кардиотоксических повреждений даёт возможность для изменений в схеме химиотерапии, которые могли бы снизить негативные эффекты применяемых препаратов. Известно, что риск развития кардиотоксических повреждений миокарда генетически детерминирован и контролируется более чем 80 генами. Данный обзор посвящён описанию основных молекул, таких как АТФ-связывающие кассетные транспортёры и транспортёры растворенных веществ (SLC транспортёров), карбонилредуктазы, антиоксидантной защиты, метаболизма ксенобиотиков и железа. Кроме того, отдельное внимание уделяется изучению эпигенетической и посттрансляционной регуляции. Имеющиеся данные отличаются некоторой противоречивостью, что может быть связано, в том числе, и с этническими особенностями изучаемых популяций и обуславливает необходимость более подробных исследований на различных этнических группах, а также необходимость изучения межгенных взаимодействий между потенциальными генами-кандидатами и эпигенетического регулирования. Таким образом, понимание вклада генетического полиморфизма поможет оценивать индивидуальные риски развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с различными видами онкологических заболеваний, а также снизить риск повреждения миокарда за счёт разработки индивидуальных профилактических мероприятий и коррекции химиотерапии.

Ключевые слова: кардиотоксичность, антрациклины, генетика, индивидуальный риск, микроРНК

Для цитирования: Синицкий М.Ю., Цепочкина А.В., Хуторная М.В., Понасенко А.В., Сумин А.Н. Генетические основы кардиотоксичности антрациклинов: обзор литературы. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 27-38. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.3

Статья поступила: 01.06.2021

Статья принята: 24.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

GENETIC BASIS OF ANTHRACYCLINES CARDIOTOXICITY: LITERATURE REVIEW

Sinitsky M.Yu.,
Tsepokina A.V.,
Khutornaya M.V.,
Ponassenko A.V.,
Sumin A.N.

Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases (Sosnoviy
blvd 6, 650002, Kemerovo, Russian
Federation)

Corresponding author:
Maxim Yu. Sinitsky,
e-mail: sinitsky.maxim@gmail.com

ABSTRACT

The purpose of this review was to systematize data on molecular genetic markers of increased risk of cardiotoxic effects, as well as to search for risk and protective variants of candidate genes. Today, the therapy of malignant neoplasms is based on the use of anthracyclines – drugs of the cytostatic mechanism of action. Along with their effectiveness, these drugs can have a cardiotoxic effect on cardiomyocytes by increasing the amount of reactive oxygen species and disrupting mitochondrial biogenesis. Pathological disorders lead to an increased risk of myocardial dysfunction and a number of other cardiovascular pathologies in patients receiving chemotherapy using anthracyclines. The cardiotoxic effect of anthracyclines leads to cardiomyopathy, heart failure, myocardial infarction, and thrombosis. Early detection of cardiotoxic damage leads to reducing the negative effects of these drugs due to changes in chemotherapy tactics. It is known that the risk of cardiotoxic myocardial damage is genetically determined and controlled by more than 80 genes. In this review, the description of basic molecules such as ATP-binding cassette transporters and solute carrier family (SLC transporters), carbonyl reductase, molecules of antioxidant defense, xenobiotic and iron metabolism was performed. In addition, a special attention is paid to the study of epigenetic and post-translational regulation. The available data are characterized by some inconsistency that may be explained by the ethnic differences of the studied populations. Thus, a more detailed research of various ethnic groups, gene-gene interactions between potential candidate genes and epigenetic regulation is necessary. Thus, understanding the contribution of genetic polymorphism to the development of cardiotoxicity will help to assess the individual risks of cardiovascular pathology in patients with various types of cancer, as well as reduce the risk of myocardial damage by developing individual preventive measures and correcting chemotherapy.

Key words: cardiotoxicity, anthracycline, genetics, individual risks, miRNA

For citation: Sinitsky M.Yu., Tsepokina A.V., Khutornaya M.V., Ponassenko A.V., Sumin A.N. Genetic basis of anthracyclines cardiotoxicity: Literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 27-38. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.3

Received: 01.06.2021

Accepted: 24.08.2021

Published: 12.10.2021

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ: ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ И ДИАГНОСТИКА

Злокачественные новообразования занимают второе место в структуре заболеваемости и смертности во всём мире, уступая только патологиям сердечно-сосудистой системы [1]. Антрациклины, открытые в 1960-х годах, стали настоящим прорывом в онкологии и, несмотря на современные достижения медицины, до сих пор, остаются одними из основных препаратов для химиотерапии широкого спектра онкологических заболеваний [2]. К числу антрациклинов относят такие соединения, как доксорубицин, блеомицин, дактиномицин, митомицин и некоторые другие. Механизм действия данной группы препаратов связан с их способностью оказывать цитостатическое действие за счёт ингибирования синтеза нуклеиновых кислот, нарушения транспорта ионов через клеточную мембрану и ряда других важных функций клетки [3]. Всё это обеспечивает высокую антимитотическую активность антрациклинов и, вместе с тем, низкую избирательность их действия. Именно низкая избирательность данных препаратов обуславливает выраженные побочные эффекты: эмбриотоксические, мутагенные, тератогенные и кардиотоксические [4]. Были приложены огромные усилия, чтобы понять патофизиологию кардиотоксичности, обусловленной терапией антрациклинами, и проведены исследования по поиску подходящего лечения, тем не менее, эффективных профилактических препаратов для использования в клинической практике не разработано до сих пор [5].

Кардиотоксичность антрациклинов, предположительно, обусловлена повреждением клеточных мембран кардиомиоцитов свободными радикалами, дисфункцией митохондрий и гибелью клеток путём апоптоза [6, 7, 8]. С одной стороны, хинон, входящий в состав антрациклинов, под воздействием клеточных оксидоредуктаз способен восстанавливаться до семихинона (свободный анион-радикал). В присутствии молекулярного кислорода семихинон окисляется с образованием родительского антрациклина и супероксидного аниона. Таким образом, запускается самовоспроизводящийся цикл окислительно-восстановительных реакций, приводящий к накоплению в клетке свободных радикалов [9]. С другой стороны, антрациклины (в частности, доксорубицин) связываются с топоизомеразой 2β, в результате чего образовавшийся комплекс ингибирует репликацию ДНК, останавливает клеточный цикл, запускает апоптоз, а также подавляет транскрипцию генов антиоксидантной защиты и транспорта электронов, что приводит к значительному увеличению количества активных форм кислорода (АФК) и нарушению биогенеза митохондрий в кардиомиоцитах [9, 10]. Уровень АФК может так повышаться за счёт свободного двухвалентного железа, которое образует комплексы с доксорубицином, побочным продуктом которых являются токсичные радикалы и активные формы азота, инициирующие нитрозативный стресс и митохондриальную дисфункцию [11]. Антрациклины также могут нарушать сигнальный путь

нейрегулина-ErbB (NRG), задействованный в пролиферации и дифференцировке кардиомиоцитов [12].

Согласно имеющейся классификации [13], по характеру воздействия на сердечно-сосудистую систему антрациклины относятся к I типу препаратов, вызывающих необратимую дисфункцию миокарда за счёт некроза и апоптоза клеток [14]. Вместе с тем, существуют данные о том, что при соблюдении определённых условий (назначение эналаприла и карведилола в течение 2 месяцев после завершения химиотерапии), миокард пациентов с антрациклиновой кардиомиопатией способен восстанавливаться после повреждений, вызванных антрациклинами [15]. Кроме того, для профилактики антрациклиновой кардиотоксичности может использоваться препарат дексразоксан, применение которого, вместе с тем, ограничено из-за некоторых побочных эффектов, в частности, из-за возможности развития вторичных опухолей. Степень повреждения миокарда, вызванного антрациклинами, зависит от ряда факторов риска: кумулятивной дозы препарата, наличия комбинированной химиотерапии, лучевой терапии на средостении или химиолучевой терапии, возраста старше 65 лет и сердечно-сосудистой патологии в анамнезе [16].

Кардиотоксическое действие антрациклинов приводит к развитию кардиомиопатии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и тромбоза. На сегодняшний день антрациклиновая терапия назначается 32 % пациентов с раком молочной железы, до 70 % пожилых пациентов с лимфомой, а также 50–60 % пациентов детского возраста [9]. Учитывая, что современные методы лечения и диагностики онкологических заболеваний приводят к увеличению продолжительности жизни пациентов после проведённой терапии, будет увеличиваться и доля людей, находящихся в группе риска раннего развития патологии сердечно-сосудистой системы, вызванной кардиотоксическим действием антрациклинов. При этом кардиомиопатия, вызванная антрациклинами, характеризуется сложностью лечения и менее чем 50 % выживаемости в течение двух лет [17].

Раннее выявление кардиотоксических повреждений даёт возможность для изменений в схеме химиотерапии, которые бы могли снизить негативные эффекты применяемых препаратов. Ранняя диагностика кардиотоксичности достаточно сложна. Так, в настоящий момент, она заключается в комплексе клинико-диагностических методов – различных типов эхокардиографии (3D- и speckle-tracking эхокардиография), магнитно-резонансной томографии, радионуклидной вентрикулографии, а также лабораторном определении кардиальных биомаркеров (Тропонин I, высокочувствительный Тропонин I, BNP (мозговой натрийуретический пептид)), NT-proBNP (N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида) [16, 18, 19]. Основным показателем кардиотоксических повреждений миокарда считается снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) более 20 % от уровня до начала антрациклиновой терапии или любое снижение до уровня 50 % [16, 20]. Вместе с тем, в ряде исследований было предложено использовать более жёсткие критерии – сниже-

ние ФВ ЛЖ более чем на 5 % до уровня менее 55 % с признаками хронической сердечной недостаточности, либо бессимптомное снижение на 10 % до уровня менее 55 % [19, 21, 22]. В частности, по этим рекомендациям диагностическими критериями развития кардиотоксичности являются: снижение ФВ ЛЖ > 10 % ниже исходных значений, относительное процентное снижение глобальной продольной деформации (GLS) > 15 % от исходного уровня. Также, дополнительно можно оценивать другие параметры ЭхоКГ (диастолическую дисфункцию с помощью тканевого доплера и визуализации деформации, правые отделы сердца, 3D-ЭхоКГ) для выявления ранних проявлений кардиотоксичности.

Используемые на настоящий момент инструментальные методы диагностики служат только для определения уже существующих повреждений (как максимум – для выявления их на ранних стадиях) и не позволяют оценивать индивидуальный риск развития патологии миокарда, вызванной антрациклинами, а классические факторы риска в полной мере не объясняют индивидуальные различия в предрасположенности пациентов к развитию кардиотоксических эффектов [23]. В последние годы появилось множество доказательств того, что степень проявления кардиотоксических эффектов антрациклинов генетически детерминирована, что и обуславливает индивидуальные риски развития поражения кардиомиоцитов у пациентов. Известно более 140 однонуклеотидных замен в 84 генах, главным образом вовлечённых в метаболизм антрациклинов, функционирование митохондрий и поддержание функции кардиомиоцитов, которые ассоциированы с риском развития кардиотоксических эффектов [24].

Целью данного обзора явилась систематизация данных о молекулярно-генетических маркерах повышенного риска развития кардиотоксических эффектов, а также поиск рискованных и протективных вариантов кандидатных генов.

ДАнные полногеномных исследований

По результатам полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) опубликовано две работы (2015 и 2020 гг.), имеющие отношение к проблеме поиска генетических основ кардиотоксичности. Так, в первой работе, опубликованной в 2015 г., в исследование было включено 280 детей, у которых была выявлена ассоциация полиморфного варианта rs2229774 (Ser427Leu) гена *RARG*, кодирующий белок гамма-рецептора ретиноевой кислоты, с развитием кардиотоксических эффектов (ОШ = 4,7; 95% ДИ: 2,7–8,3; $P = 5,9 \times 10^{-8}$). Замена Ser427Leu приводит к изменению функции гена *RARG*, что в свою очередь приводит к изменению экспрессии топоизомеразы Top2b и повышению чувствительности к действию доксорубина, а, следовательно, и развитию кардиотоксических эффектов [25]. В исследовании, опубликованном в 2020 г., коллектив авторов провёл исследование 346 946 однонуклеотидных замен на предмет ассоциации между генетическим полиморфизмом и развитием

кардиотоксических повреждений у пациентов с раком молочной железы. Было выявлено 7 полиморфных вариантов, связанных с предрасположенностью к развитию кардиотоксичности: rs17530621 гена *SHISA3* (Shisa Family Member 3) ($P = 3,1 \times 10^{-6}$), rs11894115 гена *MPP4* (Membrane Palmitoylated Protein 4) ($P = 4,71 \times 10^{-6}$), rs58328254 гена *RPL7* (Ribosomal Protein L7) ($P = 6,09 \times 10^{-6}$), rs117299725 гена *PRUNE2* (Prune Homolog 2 with BCH Domain) ($P = 8,53 \times 10^{-6}$), rs6804462 гена *MIR548AB* (MicroRNA 548ab) ($P = 4,26 \times 10^{-6}$), rs2113374 гена *CA10/C17orf112* (Carbonic Anhydrase 10) ($P = 0,06 \times 10^{-6}$) и rs147631684 гена *CDH13* (Cadherin 13) ($P = 9,61 \times 10^{-6}$) [26].

АТФ-СВЯЗЫВАЮЩИЕ КАССЕТНЫЕ ТРАНСПОРТЁРЫ (АВС-ТРАНСПОРТЁРЫ)

АВС-транспортёры представляют собой структуры, состоящие из нескольких субъединиц: трансмембранных транспортных белков и ассоциированных с мембранами аденозинтрифосфатаз (АТФаз). АТФазы обеспечивают энергией трансмембранные белки, через которые происходит транспорт субстрата через клеточную мембрану. У прокариот АВС транспортёры участвуют в выведении субстратов из клетки и трансмембранном транспорте ионов [27]. Показано, что гены, кодирующие АВС-транспортёры, могут модифицировать риск развития кардиотоксичности у пациентов с онкологическими заболеваниями [28]. К основным генам, вовлечённым в патогенез кардиотоксических повреждений, относят *ABCB1*, *ABCB4*, *ABCC1*, *ABCC2* и *ABCC5*. *ABCC1* – один из наиболее изученных генов в контексте лечения злокачественных новообразований и развития кардиотоксичности. Впервые он был описан в экспериментах, проводимых на клеточных линиях, устойчивых к действию доксорубина [29]. Показано, что генотип Т/С полиморфного варианта rs246221 гена *ABCC1* связан со снижением ФВ ЛЖ у пациенток с раком молочной железы из Бельгии, получавших терапию эпирубицином, более чем на 10 % (ОШ = 1,59; 95% ДИ: 1,1–2,3; $P = 0,02$) [30]. С другой стороны, существуют данные о протективном эффекте аллеля Т гена *ABCC1* (rs4148350) в отношении развития кардиотоксических эффектов у детей, проживающих в Канаде [31]. Вторыми по важности в формировании индивидуальной чувствительности к развитию антрациклин-индуцированной кардиотоксичности генами являются *ABCB1* и *ABCC2*. Так, в одном из недавних исследований, D. Hertz и соавт. показали, что вариантный аллель полиморфного варианта rs1045642 (3435C>T) гена *ABCB1* обладает протективным эффектом у пациентов из США с раком молочной железы, получающих терапию доксорубицином и характеризующихся ФВ ЛЖ менее 55 % (ОШ = 0,48; 95% ДИ: 0,23–1,00; $P = 0,049$) [32]. Однако в других исследованиях на европейских популяциях не было получено статистически значимых ассоциаций риска развития кардиотоксических повреждений миокарда с полиморфным вариантом rs18187694 гена *ABCC2* [33]. Таким образом, имеющиеся данные о роли генов, кодирующих АВС-транспортёры, в формировании инди-

видуальной чувствительности к развитию кардиотоксических эффектов достаточно противоречивы.

КАРБОНИЛРЕДУКТАЗА

Карбонилредуктаза, кодируемая геном *CBR*, катализирует восстановление эндогенных альдегидов и кетонов и некоторых ксенобиотиков, тем самым проявляет кардиопротективный эффект против действия антрациклинов [34]. Известно о четырёх изоферментах карбонилредуктазы – *CBR1*, *CBR2*, *CBR3* и *CBR4*, из которых наиболее изученным в отношении развития кардиотоксических эффектов является *CBR3*, участвующий в восстановлении антрациклинов до их гидроксиметаболитов (например, доксорубин восстанавливается до доксорубинола и даунорубинола). Доказано, что данные метаболиты оказывают повреждающее действие на кардиомиоциты [35]. Эксперименты на животных моделях продемонстрировали протективный эффект гена *CBR1* [36]. Имеются также данные о том, что полиморфные варианты *rs9024* и *rs1056892* генов *CBR1* и *CBR3* также могут иметь протективный момент в отношении кардиотоксичности у людей, хотя полученные результаты не достигали порога достоверности [37].

АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА И МЕТАБОЛИЗМ КСЕНОБИОТИКОВ

Как говорилось выше, одним из триггеров кардиотоксичности являются АФК, следовательно, полиморфизм в генах, кодирующих белки *XDN* (xanthine dehydrogenase) и *NADH*, а также ферменты антиоксидантной системы организма могут быть потенциальными мишенями для терапии кардиотоксических повреждений миокарда [38]. Наиболее изученными субъединицами *NAD(P)H* оксидаз в отношении развития антрациклиновой кардиотоксичности являются *NCF4* (Neutrophil Cytosolic Factor 4), *CYBA* (Cytochrome B-245 Alpha Chain), *RAC2* (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 2) [33]. В исследовании, проведённом в 2013 г., были показаны статистически значимые ассоциации полиморфных вариантов *rs4673* и *rs1883112* генов *CYBA* и *NCF4*. Так, вариант *rs4673* гена *CYBA* обладал протективным эффектом в отношении развития миокардиального некроза (ОШ = 0,11; 95% ДИ: 0,20–0,63; $P = 0,039$), а *rs1883112* гена *NCF4* – рисковым в отношении развития интерстициального фиброза (ОШ = 5,11; 95% ДИ: 1,59–16,43; $P = 0,018$) [39]. Кроме того, в большом фармакогенетическом исследовании 106 детей с В-клеточной лимфомой были изучены 19 полиморфных вариантов 15 генов. Для гена *NCF4* показана сильная связь с развитием 2–4-й степени кардиотоксичности, в то время как для генов *CYBA* и *RAC2* отмечается незначительная ассоциация с повреждением кардиомиоцитов [40]. Также показано, что полиморфный вариант *rs13058338* гена *RAC2* в значительной степени увеличивает риск развития кардиотоксических повреждений, вызванных антрациклинами [41]. Однако стоит

отметить, что ряд исследований не показал статистически значимых ассоциаций между полиморфными вариантами данных генов и риском развития кардиотоксических эффектов у пациентов, получавших антрациклиновую терапию [32, 42].

Небольшое количество исследований посвящено изучению взаимосвязи генов *SOD*, *CAT* и генов, кодирующих S-глутатион трансферазы, с развитием кардиотоксичности. Первые результаты исследования генов *SOD* (Superoxide Dismutase 1), *CAT* (Catalase) были опубликованы в 2005 г., но с тех пор не удалось обнаружить статистически значимых ассоциаций их полиморфизма и риска развития кардиотоксических повреждений [41, 42, 43].

Относительно генов S-глутатион трансфераз (ферменты системы метаболизма ксенобиотиков) были также получены противоречивые данные об их вовлеченности в патогенез кардиотоксичности. Так, для полиморфизма *rs1695* гена *GSTP1* показано увеличение риска развития кардиотоксических эффектов у пациентов с лимфомой (ОШ = 1,83; 95% ДИ: 1,12–3,01; $P = 0,015$), а для вариантов *rs1138272* гена *GSTP1* и *rs3957357* гена *GSTA1* – отсутствие статистически значимых ассоциаций. Также для десяти генов (*GSTA1*, *GSTA2*, *GSTA3*, *GSTA4*, *GSTA5*, *GSTM3*, *GSTM4*, *GSTO1*, *GSTO2* и *GSTP1*) продемонстрирована статистически значимая ассоциация с развитием кардиотоксических эффектов у детей [42].

ТРАНСПОРТЁРЫ РАСТВОРЕННЫХ ВЕЩЕСТВ (SLC-ТРАНСПОРТЁРЫ)

У человека насчитывается 395 SLC-транспортёров, которые объединены в 52 семейства. Данные белки располагаются в клеточной мембране и транспортируют различные растворённые субстраты (органические и неорганические соединения) непосредственно в клетку [44]. Также показано, что SLC-транспортёры участвуют в транспортировке доксорубина в клетки [45]. Несколько исследований посвящено изучению возможной роли генов SLC в развитии кардиотоксичности, вызванной антрациклинами. В одном из исследований проанализировано в общей сложности 4536 полиморфных вариантов, потенциально связанных с развитием кардиотоксических повреждений. Было выявлено два новых полиморфизма – *rs4982753* гена *SLC22A17* и *rs4149178* гена *SLC22A7* ($P = 0,0078$ и $0,0034$ соответственно), которые были статистически значимо ассоциированы с риском повреждения кардиомиоцитов и обладали протективным эффектом в отношении развития антрациклиновой кардиотоксичности [45]. Похожий эффект оказывали ещё два полиморфных варианта *rs7853758* и *rs885004* гена *SLC28A3* (ОШ = 0,31; 95% ДИ: 0,16–0,60; $P = 0,0001$ и ОШ = 0,31; 95% ДИ: 0,15–0,62; $P = 0,00021$ соответственно) [42]. Ассоциации с развитием антрациклин-зависимой кардиотоксичности также показаны для полиморфных вариантов генов *SLC28A3*, *SLC22A1*, *SLC22A16*, *SLC22A4* и *SLC8A1* у пациентов с В-клеточной лимфомой [33]. Вместе с тем, есть исследования, в которых отмечается от-

существование каких-либо ассоциаций между геном *SLC28A3* и развитием кардиотоксических повреждений [32].

РЕГУЛЯТОРЫ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА

Одним из возможных патофизиологических путей кардиотоксичности является метаболизм железа. Особое внимание уделяется пути, который регулируется геном *HFE*. Существующая генетическая дисрегуляция метаболизма железа увеличивает риск кардиотоксичности при химиотерапии на основе антрациклинов. Эксперименты *in vitro* показали, что метаболизм клеточного железа может быть изменён за счёт образования комплексов «антрациклин – железо» [46]. Клинические исследования показали потенциальное влияние однонуклеотидного полиморфизма гена *HFE* на развитие кардиотоксичности [47]. В Литовском университете медицинских наук проанализированы данные 81 женщины с раком груди, получавших химиотерапию на основе доксорубина в амбулаторной клинике, и проведено молекулярно-генетическое тестирование по двум полиморфным сайтам гена *HFE* методом ПЦР. В исследовании не обнаружено ассоциативных связей между полиморфизмом rs1800562, а для сайта rs1799945 гена *HFE* выявлена статистически значимая ($p < 0,005$) связь с риском развития субклинической кардиотоксичности после завершения химиотерапии доксорубицином [48].

Однако взаимодействие подобных препаратов с железом (Fe) является важной причиной миокардиальной токсичности, что ограничивает их терапевтическое использование. Чтобы преодолеть это ограничение, важно понять, как антрациклины взаимодействуют с Fe в миокардиальных и неопластических клетках. Железорегулирующие белки (IRP) играют жизненно важную роль в регулировании клеточного метаболизма Fe через свою мРНК-связывающую активность. Показано, что доксорубин и его аналоги влияют на метаболизм Fe в опухолях и клетках миокарда, влияя на РНК-связывающую активность IRP [48].

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Одним из активно изучаемых направлений в области изучения действия антрациклиновых препаратов на сердечно-сосудистую систему является оценка метилирования ДНК. Метилирование ДНК является важной эпигенетической модификацией, регулирующей экспрессию генов, а также участвующей в поддержании клеточного гомеостаза [49]. Метилирование ДНК – это ферментативный процесс присоединения метильной группы к цитозину в пятом положении пиримидинового кольца с образованием 5-метилцитозина. Гуанин и предшествующий ему цитозин образуют CpG-динуклеотид или CpG-сайт. Большая часть CpG-динуклеотидов в геноме метилирована, причём уровень метилирования варьирует в зависимости от участка ДНК [50]. Процесс метилирования ДНК осуществляется с помощью ДНК-

метилтрансфераз – ферментов, катализирующих добавление метильной группы (CH₃-). Ферменты DNMT3a и DNMT3b устанавливают паттерн метилирования ДНК *de novo*, а DNMT1 поддерживает уровень метилирования при делении клеток [51]. Исследование, выполненное на клеточной линии H9c2, показало, что после обработки доксорубицином наблюдалась дисрегуляция транскриптов митохондриальной ДНК, кроме того, выявлено существенное подавление метилтрансферазы DNMT1, а также отмечается снижение глобального метилирования ДНК [52]. P.S. Hsu и соавт., используя микрочип «Infinium Human Methylation 450 BeadChip», установили 515 дифференциально метилированных CpG у пациентов с нормальной и нарушенной ФВ ЛЖ, из которых 379 дифференциально метилированных до начала лечения и 136 – после первого цикла химиотерапии [53].

Помимо изменения уровня метилирования ДНК, также стоит отметить изменение экспрессии микроРНК у пациентов, при лечении которых использовали доксорубин. МикроРНК – это короткие нуклеотидные последовательности размером 20–24 нуклеотидов. МикроРНК регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне путём связывания с 3'UTR-областью мРНК, что приводит к деградации мРНК или ингибированию процесса трансляции. МикроРНК может связываться с последовательностями мРНК без комплементарности, что является следствием того, что у одной микроРНК может быть несколько целевых мРНК, в результате чего они могут регулировать практически все процессы эндогенного метаболизма [54]. Циркулирующие микроРНК хранятся либо в экзосомах, либо связаны с РНК-связывающими белками, что обеспечивает устойчивость данных молекул к изменениям кислотности среды и температуры [55]. Кроме того, тканеспецифичность и более раннее высвобождение микроРНК при повреждении ткани являются важными причинами их использования в клинической токсикологии [56].

Менее года назад опубликован систематический обзор литературы, проведённый по нескольким базам научных публикаций (Medline/PubMed, Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований, Scopus, Lilacs, Web of Science и Embase), включивший все исследования, опубликованные до апреля 2020 г. [57]. В этом литературном обзоре проведён поиск по miRTarBase [58] на предмет экспериментально подтверждённых взаимодействий miRNA-мишеней. Авторами проанализировано 209 исследований, соответствующих критериям включения (статьи представляли оригинальные исследования, оценивающие дифференциальную экспрессию miRNA у пациентов с раком груди старше 18 лет, которые получали противоопухолевую терапию антрациклином с кардиотоксичностью или без неё). В результате показано, что экспрессия проангиогенных miRNA Let-7f, miR-20a, miR-126 и miR-210 подавлялась при кардиотоксичности по сравнению с группой контроля после терапии эпирубицином. Кроме того, отмечено, что miR-1 представляет диагностическую и прогностическую значимость при инфаркте миокарда, но изменение её уровня противоречивы у паци-

ентов с раком молочной железы, получающих терапию на основе доксорубина.

В недавнем исследовании, проведенном на экспериментальных животных, выявлены циркулирующие микроРНК miR-1, -146a, -133b, -208a, -208b и -423-5p, кроме того, они были предложены в качестве потенциальных биомаркеров повреждения миокарда или кардиотоксичности, вызванной лекарственными препаратами [59].

Исследование, проведенное L. Zhao с коллегами на экспериментальных животных, выявило 18 дифференциально экспрессируемых микроРНК, которые отличались по уровню экспрессии как минимум в 1,5 раза от контрольной группы. Отмечается, что в образцах, полученных от крыс, которым в течение 8 дней внутривенно вводили доксорубин, наблюдалось увеличение miR-208b-3p, miR-34a-5p, miR-499-5p, miR-140-5p и miR-29a-5p и снижение miR-142-5p и miR-142-3p по сравнению с контрольной группой [60].

Китайские исследователи в своей работе, опубликованной в 2018 г., рассмотрели влияние циркулирующих проангиогенных микроРНК у пациентов с раком молочной железы, получающих терапию эпирубицином. Показано, что у пациентов, которые проходили терапию эпирубицином, уровень тропонина (Tnl) и мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) был выше; также стоит отметить, что данные показатели отрицательно коррелировали с экспрессией ангиогенных микроРНК let-7f и miR-126. Кроме того, экспрессия let-7f, miR-19a, miR-20a, miR-126 и miR-210 была ниже, чем у пациентов без кардиотоксичности. Проведенный ROC-анализ показал, что обе микроРНК имели прогностическое значения в отношении развития кардиотоксичности [61].

Ещё одно исследование на крысах линии Вистар показало, что при однократном введении доксорубина уменьшается экспрессия микроРНК let-7g в тканях сердца. По данным МТТ-теста, измерения частоты сердечных сокращений показало, что в клетках миокарда, обработанных доксорубином, наблюдается нарушение их функций [62].

Накопленные литературные данные на сегодняшний день имеют достаточно противоречивый характер, что требует дальнейшего изучения вклада отдельных микроРНК в развитие кардиотоксичности после лечения антрациклинами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведённые в обзоре литературные данные подтверждают важную роль генов различных систем, задействованных в формировании кардиотоксических эффектов (ABC- и SLC-транспортёров, карбонилредуктазы, антиоксидантной защиты, метаболизма ксенобиотиков и железа) в формировании повышенного риска развития антрациклин-зависимых повреждений кардиомиоцитов. Однако имеющиеся данные отличаются некоторой противоречивостью, что может быть связано, в том числе, и с этническими особенностями изучаемых популяций и обуславливает необходимость более под-

робных исследований на различных этнических группах, а также о необходимости изучения межгенных взаимодействий между потенциальными генами-кандидатами и эпигенетического регулирования.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках ПНИ № 2020_419_30 «Молекулярно-генетические маркеры оценки риска развития токсического поражения миокарда на фоне применения антрациклинов».

ЛИТЕРАТУРА

1. BD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159):1736-1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
2. Narezkina A, Khoban N. Anthracycline cardiotoxicity. One Step Closer to Reversing the Irreversible. *Circulation: Heart Failure*. 2019; e005910
3. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Аритмогенные эффекты доксорубина. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020; 9(3): 69-80. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80
4. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2005; 23(30): 7685-7696. doi: 10.1200/JCO.2005.08.789
5. Chung WB, Youn HJ. Pathophysiology and preventive strategies of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Korean J Intern Med*. 2016; 31(4): 625-633. doi: 10.3904/kjim.2016.017
6. Goyal V, Bews H, Cheung D, Premecz S, Mandal S, Shaikh B, et al. The cardioprotective role of N-acetyl cysteine amide in the prevention of doxorubicin and trastuzumab-mediated cardiac dysfunction. *Can J Cardiol*. 2016; 32(12): 1513-1519. doi: 10.1016/j.cjca.2016.06.002
7. Liu D, Ma Z, Di S, Yang Y, Yang J, Xu L, et al. AMPK/PGC1 α activation by melatonin attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity via alleviating mitochondrial oxidative damage and apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2018; 129: 59-72. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.032
8. Ni C, Ma P, Wang R, Lou X, Liu X, Qin Y, et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicity involves IFN γ -mediated metabolic reprogramming in cardiomyocytes. *J Pathol*. 2019; 247(3): 320-332. doi: 10.1002/path.5192
9. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017; 31(1): 63-75. doi: 10.1007/s10557-016-6711-0
10. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012; 18(11): 1639-1642. doi: 10.1038/nm.2919
11. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: Basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(2): e000665. doi: 10.1161/JAHA.113.000665

12. Wadugu B, Kühn B. The role of neuregulin/ErbB2/ErbB4 signaling in the heart with special focus on effects on cardiomyocyte proliferation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 302(11): H2139-H2147. doi: 10.1152/ajpheart.00063.2012
13. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: Importance and management. *Eur Heart J.* 2013; 34(15): 1102-1111. doi: 10.1093/eurheartj/ehs181
14. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozencweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979; 91(5): 710-717. doi: 10.7326/0003-4819-91-5-710
15. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(3): 213-220. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095
16. Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2016; 15(1): 50-57. doi: 10.18087/rhj.2016.1.2115
17. Tan TC, Scherrer-Crosbie M. Cardiac complications of chemotherapy: Role of imaging. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2014; 16(4): 296. doi: 10.1007/s11936-014-0296-3
18. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012; 23(7): vii155-vii166.
19. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37(36): 2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211
20. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, and branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18(12): 1440-1463. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005
21. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002; 20(5): 1215-1221. doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215
22. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer Jr CE, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2005; 23(31): 7811-7819. doi: 10.1200/JCO.2005.02.4091
23. Deng S, Wojnowski L. Genotyping the risk of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol.* 2007; 7(2): 129-134. doi: 10.1007/s12012-007-0024-2
24. Leong SL, Chaiyakunapruk N, Lee SW. Candidate gene association studies of anthracycline-induced cardiotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 39. doi: 10.1038/s41598-017-00075-1
25. Aminkeng F, Bhavsar AP, Visscher H, Rassekh SR, Li Y, Lee JW, et al. Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety Consortium. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nat Genet.* 2015; 47(9): 1079-1084. doi: 10.1038/ng.3374
26. Park B, Sim SH, Lee KS, Kim HJ, Park IH. Genome-wide association study of genetic variants related to anthracycline-induced cardiotoxicity in early breast cancer. *Cancer Sci.* 2020; 111(7): 2579-2587. doi: 10.1111/cas.14446
27. Cascorbi I. Role of pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters in the pharmacokinetics of drugs. *Pharmacol Ther.* 2006; 112(2): 457-473. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.04.009
28. Zhai X, Wang H, Zhu X, Miao H, Qian X, Li J, et al. Gene polymorphisms of ABC transporters are associated with clinical outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia. *Arch Med Sci.* 2012; 8(4): 659-671. doi: 10.5114/aoms.2012.30290
29. Ansari M, Sauty G, Labuda M, Gagne V, Rousseau J, Moghrabi A, et al. Polymorphism in multidrug resistance associated protein gene 3 is associated with outcomes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J.* 2012; 12(5): 386-394. doi: 10.1038/tpj.2011.17
30. Vulsteke C, Pfeil AM, Maggen C, Schwenkglenks M, Pettengell R, Szucs TD, et al. Clinical and genetic risk factors for epirubicin-induced cardiac toxicity in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 152(1): 67-76. doi: 10.1007/s10549-015-3437-9
31. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, Sandro GS, Caron HN, van Dalen EC, et al. Validation of variants in SLC28A3 and UGT1A6 as genetic markers predictive of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60(8): 1375-1381. doi: 10.1002/pbc.24505
32. Hertz DL, Caram MV, Kidwell KM, Thibert JN, Gersch C, Seewald NJ, et al. Evidence for association of SNPs in ABCB1 and CBR3, but not RAC2, NCF4, SLC28A3 or TOP2B, with chronic cardiotoxicity in a cohort of breast cancer patients treated with anthracyclines. *Pharmacogenomics.* 2016; 17(3): 231-240. doi: 10.2217/pgs.15.162
33. Reichwagen A, Ziepert M, Kreuz M, Gödtel-Armbrust U, Rixecker T, Poeschel V, et al. Association of NADPH oxidase polymorphisms with anthracycline-induced cardiotoxicity in the RICOVER-60 trial of patients with aggressive CD20(+) B-cell lymphoma. *Pharmacogenomics.* 2015; 16(4): 361-372. doi: 10.2217/pgs.14.179
34. Leong SL, Chaiyakunapruk N, Lee SW. Candidate gene association studies of anthracycline-induced cardiotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 39. doi: 10.1038/s41598-017-00075-1
35. Menna P, Recalcati S, Cairo G, Minotti G. An introduction to the metabolic determinants of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol.* 2007; 7(2): 80-85. doi: 10.1007/s12012-007-0011-7
36. Olson LE, Bedja D, Alvey SJ, Cardounel AJ, Gabrielson KL, Reeves RH. Protection from doxorubicin-induced cardiac toxicity in mice with a null allele of carbonyl reductase 1. *Cancer Res.* 2003; 63(20): 6602-6606
37. Blanco JG, Leisenring WM, Gonzalez-Covarrubias VM, Kawashima TI, Davies SM, Relling MV, et al. Genetic polymorphisms in the carbonyl reductase 3 gene CBR3 and the NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 gene NQO1 in patients who developed anthracycline-related congestive heart failure after childhood cancer. *Cancer.* 2008; 112(12): 2789-2795. doi: 10.1002/cncr.23534

38. Sági JC, Kutszegi N, Kelemen A, Fodor LE, Gézi A, Kovács GT, et al. Pharmacogenetics of anthracyclines. *Pharmacogenomics*. 2016; 17(9): 1075-1087. doi: 10.2217/pgs-2016-0036
39. Cascales A, Pastor-Quirante F, Sánchez-Vega B, Luengo-Gil G, Corral J, Ortuño-Pacheco G, et al. Association of anthracycline-related cardiac histological lesions with NADPH oxidase functional polymorphisms. *Oncologist*. 2013; 18(4): 446-453. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0239
40. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Kutok JL, Miller TL, Colan SD, Neuberg DS, et al. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia. *Cancer*. 2013; 119(19): 3555-3562. doi: 10.1002/cncr.28256
41. Armenian SH, Ding Y, Mills G, Sun C, Venkataraman K, Wong FL, et al. Genetic susceptibility to anthracycline-related congestive heart failure in survivors of haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2013; 163(2): 205-213. doi: 10.1111/bjh.12516
42. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, Barhdadi A, Dubé MP, Al-Salooos H, et al. Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *J Clin Oncol*. 2012; 30(13): 1422-1428. doi: 10.1200/JCO.2010.34.3467
43. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schlüter G, Schmidt A, Rosenberger A, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation*. 2005; 112(24): 3754-3762.
44. Lin L, Yee SW, Kim RB, Giacomini KM. SLC transporters as therapeutic targets: emerging opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2015; 14(8): 543-560. doi: 10.1038/nrd4626
45. Visscher H, Rassekh SR, Sandor GS, Caron HN, van Dalen EC, Kremer LC, et al. Genetic variants in SLC22A17 and SLC22A7 are associated with anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Pharmacogenomics*. 2015; 16(10): 1-12. doi: 10.2217/pgs.15.61
46. Kwok JC, Richardson DR. Unexpected anthracycline-mediated alterations in iron-regulatory protein-RNA-binding activity: The iron and copper complexes of anthracyclines decrease RNA-binding activity. *Molecular Pharmacology*. 2002; 62(4): 888-900. doi: 10.1124/mol.62.4.888
47. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Kutok JL, Miller TL, Colan SD, Neuberg DS, et al. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia. *Cancer*. 2014; 119(19): 3555-3562. doi: 10.1002/cncr.28256
48. Vaitiekus D, Muckiene G, Vaitiekienė A, Sereikaite L, Inciuraite R, Insodaite R, et al. HFE gene variants' impact on anthracycline-based chemotherapy-induced subclinical cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*. 2021; 21(1): 59-66. doi: 10.1007/s12012-020-09595-1
49. Исубакова Д.С., Цымбал О.С., Брониовская Е.В., Литвяков Н.В., Мильто И.В., Тахауов Р.М. Метилирование промоторов генов апоптоза в лимфоцитах крови работников, подвергавшихся профессиональному внешнему облучению. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021; 171(3): 339-343.
50. Jones PA. Functions of DNA methylation: Islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nature Reviews Genetics*. 2012; 13(7): 484-492. doi: 10.1038/nrg3230
51. Nafee TM, Farrell WE, Carroll WD, Fryer AA, Ismail KMK. Epigenetic control of fetal gene expression. *BJOG*. 2008; 115(2): 158-168. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01528.x
52. Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, Bhatti JS, Navik U. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomed Pharmacother*. 2021; 139: 111708. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111708
53. Hsu PC, Kadlubar SA, Siegel ER, Rogers LJ, Todorova VK, Su LJ, Makhoul I. Genome-wide DNA methylation signatures to predict pathologic complete response from combined neoadjuvant chemotherapy with bevacizumab in breast cancer. *PLoS One*. 2020; 15(4): e0230248. doi: 10.1371/journal.pone.0230248
54. Rotini A, Martinez-Sarra E, Pozzo E, Sarripaulesi M. Interactions between microRNAs and long non-coding RNAs in cardiac development and repair. *Pharmacol Res*. 2018; 157: 58-66. doi: 10.1016/j.phrs.2017.05.029
55. Min PK, Chan SY. The biology of circulating microRNAs in cardiovascular disease. *Eur J Clin Investig*. 2018; 45(8): 860-874. doi: 10.1111/eci.12475
56. Krauskopf J, Verheijen M, Kleinjans JC, de Kok TM, Caiment F. Development and regulatory application of microRNA biomarkers. *Biomark Med*. 2015; 9(11): 1137-1151. doi: 10.2217/bmm.15.50
57. Pereira JD, Tosatti JAG, Simões R, Luizon MR, Gomes KB, Alves MT. MicroRNAs associated to anthracycline-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: A systematic review and pathway analysis. *Biomed Pharmacother*. 2020; 131: 110709. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110709
58. *miRTarBase, database portal*. URL: <https://bio.tools/mirtarbase> [Дата доступа: 01.07.2021].
59. Desai V, Kwekel J, Vijay V, Moland C, Herman E, Lee T, et al. Early biomarkers of doxorubicin-induced heart injury in a mouse model. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014; 281: 221-229. doi: 10.1016/j.taap.2014.10.006
60. Zhao L, Qi Y, Xu L, Tao X, Han X, Yin L, et al. MicroRNA-140-5p aggravates doxorubicin-induced cardiotoxicity by promoting myocardial oxidative stress via targeting Nrf2 and Sirt2. *Redox Biol*. 2018; 15: 284-296. doi: 10.1016/j.redox.2017.12.013
61. Zhu Z, Li X, Dong H, Ke S, Zheng WH. Let-7f and miRNA-126 correlate with reduced cardiotoxicity risk in triple-negative breast cancer patients who underwent neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018; 11(10): 4987-4995.
62. Fu J, Peng C, Wang W, Jin H, Tang Q, Wei X. Let-7 g is involved in doxorubicin induced myocardial injury. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2012; 33(2): 312-317. doi: 10.1016/j.etap.2011.12.023

REFERENCES

- BD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159):1736-1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
- Narezkina A, Khoban N. Anthracycline cardiotoxicity. One Step Closer to Reversing the Irreversible. *Circulation: Heart Failure*. 2019; e005910
- Chaulin AM, Duplyakov DV. Arrhythmogenic effects of doxorubicin. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9(3): 69-80. (In Russ.). doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80

4. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2005; 23(30): 7685-7696. doi: 10.1200/JCO.2005.08.789
5. Chung WB, Youn HJ. Pathophysiology and preventive strategies of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Korean J Intern Med*. 2016; 31(4): 625-633. doi: 10.3904/kjim.2016.017
6. Goyal V, Bews H, Cheung D, Premecz S, Mandal S, Shaikh B, et al. The cardioprotective role of N-acetyl cysteine amide in the prevention of doxorubicin and trastuzumab-mediated cardiac dysfunction. *Can J Cardiol*. 2016; 32(12): 1513-1519. doi: 10.1016/j.cjca.2016.06.002
7. Liu D, Ma Z, Di S, Yang Y, Yang J, Xu L, et al. AMPK/PGC1 α activation by melatonin attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity via alleviating mitochondrial oxidative damage and apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2018; 129: 59-72. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.032
8. Ni C, Ma P, Wang R, Lou X, Liu X, Qin Y, et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicity involves IFN γ -mediated metabolic reprogramming in cardiomyocytes. *J Pathol*. 2019; 247(3): 320-332. doi: 10.1002/path.5192
9. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017; 31(1): 63-75. doi: 10.1007/s10557-016-6711-0
10. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012; 18(11): 1639-1642. doi: 10.1038/nm.2919
11. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: Basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(2): e000665. doi: 10.1161/JAHA.113.000665
12. Wadugu B, Kühn B. The role of neuregulin/ErbB2/ErbB4 signaling in the heart with special focus on effects on cardiomyocyte proliferation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302(11): H2139-H2147. doi: 10.1152/ajpheart.00063.2012
13. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: Importance and management. *Eur Heart J*. 2013; 34(15): 1102-1111. doi: 10.1093/eurheartj/ehs181
14. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979; 91(5): 710-717. doi: 10.7326/0003-4819-91-5-710
15. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(3): 213-220. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095
16. Seliverstova DV, Evsina OV. Cardiotoxicity of chemotherapy. *Russian Heart Journal*. 2016; 15(1): 50-57. (In Russ.)
17. Tan TC, Scherrer-Crosbie M. Cardiac complications of chemotherapy: Role of imaging. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014; 16(4): 296. doi: 10.1007/s11936-014-0296-3
18. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012; 23(7): vii155-vii166.
19. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37(36): 2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211
20. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, and branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18(12): 1440-1463. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005
21. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002; 20(5): 1215-1221. doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215
22. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer Jr CE, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-over-expressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2005; 23(31): 7811-7819. doi: 10.1200/JCO.2005.02.4091
23. Deng S, Wojnowski L. Genotyping the risk of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*. 2007; 7(2): 129-134. doi: 10.1007/s12012-007-0024-2
24. Leong SL, Chaiyakunapruk N, Lee SW. Candidate gene association studies of anthracycline-induced cardiotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 39. doi: 10.1038/s41598-017-00075-1
25. Aminkeng F, Bhavsar AP, Visscher H, Rassekh SR, Li Y, Lee JW, et al. Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety Consortium. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nat Genet*. 2015; 47(9): 1079-1084. doi: 10.1038/ng.3374
26. Park B, Sim SH, Lee KS, Kim HJ, Park IH. Genome-wide association study of genetic variants related to anthracycline-induced cardiotoxicity in early breast cancer. *Cancer Sci*. 2020; 111(7): 2579-2587. doi: 10.1111/cas.14446
27. Cascorbi I. Role of pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters in the pharmacokinetics of drugs. *Pharmacol Ther*. 2006; 112(2): 457-473. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.04.009
28. Zhai X, Wang H, Zhu X, Miao H, Qian X, Li J, et al. Gene polymorphisms of ABC transporters are associated with clinical outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia. *Arch Med Sci*. 2012; 8(4): 659-671. doi: 10.5114/aoms.2012.30290
29. Ansari M, Sauty G, Labuda M, Gagne V, Rousseau J, Moghrabi A, et al. Polymorphism in multidrug resistance associated protein gene 3 is associated with outcomes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J*. 2012; 12(5): 386-394. doi: 10.1038/tpj.2011.17
30. Vulsteke C, Pfeil AM, Maggen C, Schwenkglens M, Pettengell R, Szucs TD, et al. Clinical and genetic risk factors for epirubicin-induced cardiac toxicity in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 152(1): 67-76. doi: 10.1007/s10549-015-3437-9
31. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, Sandro GS, Caron HN, van Dalen EC, et al. Validation of variants in SLC28A3 and UGT1A6 as genetic markers predictive of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(8): 1375-1381. doi: 10.1002/pbc.24505

32. Hertz DL, Caram MV, Kidwell KM, Thibert JN, Gersch C, Seewald NJ, et al. Evidence for association of SNPs in ABCB1 and CBR3, but not RAC2, NCF4, SLC28A3 or TOP2B, with chronic cardiotoxicity in a cohort of breast cancer patients treated with anthracyclines. *Pharmacogenomics*. 2016; 17(3): 231-240. doi: 10.2217/pgs.15.162
33. Reichwagen A, Ziepert M, Kreuz M, Gödtel-Armbrust U, Rixecker T, Poeschel V, et al. Association of NADPH oxidase polymorphisms with anthracycline-induced cardiotoxicity in the RICOVER-60 trial of patients with aggressive CD20(+) B-cell lymphoma. *Pharmacogenomics*. 2015; 16(4): 361-372. doi: 10.2217/pgs.14.179
34. Leong SL, Chaiyakunapruk N, Lee SW. Candidate gene association studies of anthracycline-induced cardiotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 39. doi: 10.1038/s41598-017-00075-1
35. Menna P, Recalcati S, Cairo G, Minotti G. An introduction to the metabolic determinants of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc. Toxicol*. 2007; 7(2): 80-85. doi: 10.1007/s12012-007-0011-7
36. Olson LE, Bedja D, Alvey SJ, Cardounel AJ, Gabrielson KL, Reeves RH. Protection from doxorubicin-induced cardiac toxicity in mice with a null allele of carbonyl reductase 1. *Cancer Res*. 2003; 63(20): 6602-6606
37. Blanco JG, Leisenring WM, Gonzalez-Covarrubias VM, Kawashima TI, Davies SM, Relling MV, et al. Genetic polymorphisms in the carbonyl reductase 3 gene CBR3 and the NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 gene NQO1 in patients who developed anthracycline-related congestive heart failure after childhood cancer. *Cancer*. 2008; 112(12): 2789-2795. doi: 10.1002/cncr.23534
38. Sági JC, Kutszegi N, Kelemen A, Fodor LE, Gézi A, Kovács GT, et al. Pharmacogenetics of anthracyclines. *Pharmacogenomics*. 2016; 17(9): 1075-1087. doi: 10.2217/pgs-2016-0036
39. Cascales A, Pastor-Quirante F, Sánchez-Vega B, Luengo-Gil G, Corral J, Ortuño-Pacheco G, et al. Association of anthracycline-related cardiac histological lesions with NADPH oxidase functional polymorphisms. *Oncologist*. 2013; 18(4): 446-453. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0239
40. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Kutok JL, Miller TL, Colan SD, Neuberg DS, et al. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia. *Cancer*. 2013; 119(19): 3555-3562. doi: 10.1002/cncr.28256
41. Armenian SH, Ding Y, Mills G, Sun C, Venkataraman K, Wong FL, et al. Genetic susceptibility to anthracycline-related congestive heart failure in survivors of haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2013; 163(2): 205-213. doi: 10.1111/bjh.12516
42. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, Barhdadi A, Dubé MP, Al-Saloos H, et al. Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *J Clin Oncol*. 2012; 30(13): 1422-1428. doi: 10.1200/JCO.2010.34.3467
43. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schlüter G, Schmidt A, Rosenberger A, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation*. 2005; 112(24): 3754-3762.
44. Lin L, Yee SW, Kim RB, Giacomini KM. SLC transporters as therapeutic targets: emerging opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2015; 14(8): 543-560. doi: 10.1038/nrd4626
45. Visscher H, Rassekh SR, Sandor GS, Caron HN, van Dalen EC, Kremer LC, et al. Genetic variants in SLC22A17 and SLC22A7 are associated with anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Pharmacogenomics*. 2015; 16(10): 1-12. doi: 10.2217/pgs.15.61
46. Kwok JC, Richardson DR. Unexpected anthracycline-mediated alterations in iron-regulatory protein-RNA-binding activity: The iron and copper complexes of anthracyclines decrease RNA-binding activity. *Molecular Pharmacology*. 2002; 62(4): 888-900. doi: 10.1124/mol.62.4.888
47. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Kutok JL, Miller TL, Colan SD, Neuberg DS, et al. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia. *Cancer*. 2014; 119(19): 3555-3562. doi: 10.1002/cncr.28256
48. Vaitiekus D, Muckiene G, Vaitiekiene A, Sereikaite L, Inciuraitė R, Insodaite R, et al. HFE gene variants' impact on anthracycline-based chemotherapy-induced subclinical cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*. 2021; 21(1): 59-66. doi: 10.1007/s12012-020-09595-1
49. Isubakova DS, Tsybmal OS, Bronikovskaya EV, Litviakov NV, Milto IV, Takhauov RM. Determination of the degree of methylation of apoptosis gene promoters in blood lymphocytes of workers exposed to long-term external irradiation in the course of professional activity. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021; 171(3): 339-343. (In Russ)
50. Jones PA. Functions of DNA methylation: Islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nature Reviews Genetics*. 2012; 13(7): 484-492. doi: 10.1038/nrg3230
51. Nafee TM, Farrell WE, Carroll WD, Fryer AA, Ismail KMK. Epigenetic control of fetal gene expression. *BJOG*. 2008; 115(2): 158-168. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01528.x
52. Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, Bhatti JS, Navik U. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomed Pharmacother*. 2021; 139: 111708. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111708
53. Hsu PC, Kadlubar SA, Siegel ER, Rogers LJ, Todorova VK, Su LJ, Makhoul I. Genome-wide DNA methylation signatures to predict pathologic complete response from combined neoadjuvant chemotherapy with bevacizumab in breast cancer. *PLoS One*. 2020; 15(4): e0230248. doi: 10.1371/journal.pone.0230248
54. Rotini A, Martinez-Sarra E, Pozzo E, Sarripaoli M. Interactions between microRNAs and long non-coding RNAs in cardiac development and repair. *Pharmacol Res*. 2018; 157: 58-66. doi: 10.1016/j.phrs.2017.05.029
55. Min PK, Chan SY. The biology of circulating microRNAs in cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest*. 2018; 45(8): 860-874. doi: 10.1111/eci.12475
56. Krauskopf J, Verheijen M, Kleinjans JC, de Kok TM, Caiment F. Development and regulatory application of microRNA biomarkers. *Biomark Med*. 2015; 9(11): 1137-1151. doi: 10.2217/bmm.15.50
57. Pereira JD, Tosatti JAG, Simões R, Luizon MR, Gomes KB, Alves MT. MicroRNAs associated to anthracycline-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: A systematic review and pathway analysis. *Biomed Pharmacother*. 2020; 131: 110709. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110709
58. miRTarBase, database portal. URL: <https://bio.tools/mirtarbase> [Дата доступа: 01.07.2021].
59. Desai V, Kwekel J, Vijay V, Moland C, Herman E, Lee T, et al. Early biomarkers of doxorubicin-induced heart injury in a mouse model. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014; 281: 221-229. doi: 10.1016/j.taap.2014.10.006

60. Zhao L, Qi Y, Xu L, Tao X, Han X, Yin L, et al. MicroRNA-140-5p aggravates doxorubicin-induced cardiotoxicity by promoting myocardial oxidative stress via targeting Nrf2 and Sirt2. *Redox Biol.* 2018; 15: 284-296. doi: 10.1016/j.redox.2017.12.013

61. Zhu Z, Li X, Dong H, Ke S, Zheng WH. Let-7f and miRNA-126 correlate with reduced cardiotoxicity risk in triple-negative breast

cancer patients who underwent neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018; 11(10): 4987-4995.

62. Fu J, Peng C, Wang W, Jin H, Tang Q, Wei X. Let-7 g is involved in doxorubicin induced myocardial injury. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2012; 33(2): 312-317. doi: 10.1016/j.etap.2011.12.023

Сведения об авторах

Синицкий Максим Юрьевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории геномной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: sinitsky.maxim@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4824-2418>

Цепочкина Анна Викторовна – младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: seroav1991@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>

Хуторная Мария Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: masha_hut@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9714-4080>

Понасенко Анастасия Валериевна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией геномной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: ponaav@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3002-2863>

Сумин Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: sumian@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0963-4793>

Information about the authors

Maxim Yu. Sinitsky – Cand. Sc. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: sinitsky.maxim@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4824-2418>

Anna V. Tsepokina – Junior Research Officer at the Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: seroav1991@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>

Mariya V. Khutornaya – Junior Research Officer at the Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: masha_hut@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9714-4080>

Anastasia V. Ponasenko – Cand. Sc. (Med.), Head of the Laboratory Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: ponaav@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3002-2863>

Aleksei N. Sumin – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: sumian@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0963-4793>

ГИГИЕНА HYGIENE

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ШКОЛЬНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ У УЧАЩИХСЯ СРЕДНЕЙ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ШКОЛЫ И КАДЕТСКОГО КОРПУСА

Валина С.Л.¹,
Штина И.Е.¹,
Устинова О.Ю.^{1,2},
Эйсфельд Д.А.¹

¹ ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (614045, г. Пермь, Монастырская ул., 82, Россия)

² ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Штина Ирина Евгеньевна,
e-mail: shtina_irina@fcrisk.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Актуальность исследования обусловлена высокой значимостью школьной тревожности в формировании психосоматических заболеваний и нервных расстройств. Выявление факторов риска повышения тревожности, одним из которых является низкая физическая активность, важно для своевременной организации профилактических мероприятий.

Цель исследования. Оценить особенности физической активности и школьной тревожности учащихся средней общеобразовательной школы и кадетского корпуса.

Материалы и методы. Группу наблюдения составили 47 мальчиков в возрасте 13–16 лет, обучающихся в средней общеобразовательной школе (СОШ), группу сравнения – 140 воспитанников кадетского корпуса (КК). Оценка физической активности выполнена на основании анализа реализации физического воспитания в образовательных организациях и результатов опроса, проведенного с помощью авторской анкеты. Выполнено сравнение параметров биоимпедансного анализа (БИА) состава тела, содержания кортизола и серотонина в сыворотке крови, показателей теста школьной тревожности Филлипса.

Результаты. Физическая активность в системе школьной деятельности ограничивается 3 часами в неделю; в системе дополнительного образования только 14,9% школьников посвящают занятиям спорту 6–8 часов в неделю, что в 3 раза меньше, чем в группе сравнения (46,4%). У учащихся СОШ в сравнении с воспитанниками КК выявлены более низкие значения показателей физической активности и компонентного состава тела ($p = 0,015–0,038$). У школьников выявлено в 1,4 раза более высокое содержание кортизола в сыворотке крови и более низкое (в 1,2 раза) – серотонина ($p = 0,001–0,037$). Учащиеся СОШ в 1,9–3,9 раза статистически значимо чаще регистрировали повышенные значения следующих факторов: общая тревожность в школе; фрустрация потребности в достижении успеха; страх самовыражения; страх ситуации проверки знаний; страх не соответствовать ожиданиям окружающих; проблемы и страхи в отношениях с преподавателями; общая тревожность. Установлены разнонаправленные связи слабой и умеренной силы между периодичностью и продолжительностью занятиями физкультурой, параметрами БИА, содержанием кортизола и факторами школьной тревожности.

Заключение. Значения факторов школьной тревожности у учащихся СОШ выше, чем у воспитанников КК и, возможно, связаны с нерегулярностью, относительно низкой продолжительностью физической активности и степенью развития метаболически активных тканей.

Ключевые слова: школьная тревожность, средняя общеобразовательная школа, кадеты, серотонин, кортизол, физическая активность, биоимпедансный анализ состава тела

Для цитирования: Валина С.Л., Штина И.Е., Устинова О.Ю., Эйсфельд Д.А. Особенности физической активности и школьной тревожности у учащихся средней общеобразовательной школы и кадетского корпуса. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 39–49. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.4

Статья поступила: 28.05.2021

Статья принята: 17.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

FEATURES OF PHYSICAL ACTIVITY AND SCHOOL ANXIETY IN PUPILS OF THE SECONDARY GENERAL EDUCATION SCHOOL AND THE CADET CORPS

Valina S.L.¹,
Shtina I.E.¹,
Ustinova O.Yu.^{1,2},
Eisfeld D.A.¹

¹ Federal Scientific Center
for Medical and Preventive Health
Risk Management Technologies
(Monastyrskaya str. 82, Perm 614045,
Russian Federation)

² Perm State National Research
University (Bukireva str. 15, Perm
614990, Russian Federation)

Corresponding author:
Irina E. Shtina,
e-mail: shtina_irina@fcrisk.ru

ABSTRACT

Relevance. The relevance of the study is due to the high significance of school anxiety in the formation of psychosomatic diseases and nervous disorders. Identification of risk factors for increased anxiety, one of which is low physical activity, is important for the timely organizing of preventive measures.

The aim: to assess the characteristics of physical activity and school anxiety among schoolboys of secondary school and the cadet corps.

Materials and methods. The observation group consisted of 47 schoolboys studying in a secondary general school at the age of 13–16; the comparison group consisted of 140 schoolboys of the cadet corps. The comparative assessment of physical activity bases on the analysis of the physical education implementation in educational organizations and the results of a survey according to the author's questionnaire. A comparison was made of the parameters of bioimpedance analysis (BIA) of body composition, the content of cortisol and serotonin in the blood serum, and indicators of the Phillips school anxiety test.

The results. Physical activity in the school system was limited to 3 hours per week, and in the additional education system there are only 14.9% of schoolboys who devote 6–8 hours a week to sports, which is 3 times less than in the comparison group (46.4%). Lower values of indicators of physical activity and body composition were found in secondary school boys relative to those in cadet corps ($p = 0.015–0.038$). The level of cortisol in the blood serum was 1.4 times higher, and the serotonin was 1.2 times less in schoolboys of the schools comparatively to cadets ($p = 0.001–0.037$). In secondary school schoolboys, relative to cadets, significantly 1.9–3.9 times more often increased values were recorded for the factor general anxiety at school, frustration of the need to achieve success, fear of self-expression, fear of the situation of testing knowledge, fear of not meeting the expectations of others, problems and fears in relations with teachers and general anxiety oppositely directed correlations of weak and moderate strength were established between the frequency and duration of physical education, BIA parameters, cortisol in the blood serum and factors of school anxiety.

Conclusion. The values of the factors of school anxiety schoolboys of secondary general school are higher than in boys of the cadet corps and possibly they are associated with irregularity, relatively low duration of physical activity and the degree of development of metabolically active tissues.

Key words: school anxiety, secondary general education school, cadets, serotonin, cortisol, physical activity, bioimpedance body composition analysis

For citation: Valina S.L., Shtina I.E., Ustinova O.Yu., Eisfeld D.A. Features of physical activity and school anxiety in pupils of the secondary general education school and the cadet corps. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 39–49. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.4

Received: 28.05.2021

Accepted: 17.08.2021

Published: 12.10.2021

ОБОСНОВАНИЕ

В последнее время наблюдается динамика повышения интереса к проблемам тревоги и одной из форм проявления эмоционального неблагополучия учащихся – школьной тревожности – и к формирующим их факторам риска. Эмоциональное благополучие необходимо для полноценного развития личности обучающегося, укрепления физического и психического здоровья, предотвращения возникновения неврозов и психосоматических болезней [1–4].

Основными признаками школьной тревожности являются волнение, неуверенность, минимальная самореализация, снижение учебной мотивации, затруднения в общении, ожидание отрицательной оценки со стороны педагогов и сверстников. В зависимости от возраста и периода обучения в образовательных организациях учащихся преобладают различные факторы тревожности, свидетельствующие о процессе адаптации к новым условиям социального существования, кризисе идентичности, профессиональном самоопределении [1, 2].

В число факторов, способствующих формированию школьной тревожности, входят индивидуальная предрасположенность, высокие учебные нагрузки, завышенные ожидания со стороны родителей, проблемы в отношениях с педагогами и детским коллективом [1, 5–6]. По данным литературы, наряду со школьными, семейными и личностными факторами, научные исследования подтверждают факт влияния физической активности на психологическое благополучие человека, в том числе путём активации стресс-реализующей (кортизол) и стресс-лимитирующей систем (серотонин) [2, 7–9]. Гиподинамия подростков наравне с высоким психоэмоциональным напряжением признана существенной проблемой современности [10–12]. В отличие от общеобразовательных организаций, программа обучения которых подразумевает обязательный минимум по дисциплине «Физическая культура» в размере 3 часов в неделю с учётом одного дополнительного часа, воспитательно-образовательный процесс кадетских корпусов включает занятия по военно-прикладной и строевой подготовке с повышенной двигательной активностью, игровые виды спорта и формирует высокую мотивацию на укрепление физического статуса [13–16]. В соответствии с поручениями Президента Российской Федерации разработана новая Стратегия развития физической культуры и спорта в Российской Федерации на период до 2030 года, которая содержит задачи по модернизации физической подготовки в образовательных организациях [17]. В настоящее время уже исследована значительная часть вопросов, связанных с решением проблемы низкой физической подготовленности российских школьников. Подчёркнута необходимость внесения корректив в учебные программы и сочетания учебной, воспитательной и тренировочной работы в режиме дня и в системе внеклассной и внешкольной деятельности учащихся, но публикации на тему связи физической активности и школьной тревожности немногочисленны и носят фрагментарный характер.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить особенности физической активности и школьной тревожности у учащихся средней общеобразовательной школы и кадетского корпуса.

МАТЕРИАЛЫ МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Выполнено наблюдательное одномоментное выборочное неконтролируемое исследование. Проведён анализ результатов антропометрического, гормонального, психологического исследований, а также компонентного состава тела.

Критерии соответствия. В группу наблюдения включены 47 учащихся мужского пола в возрасте 13–16 лет типовой средней общеобразовательной школы (СОШ), группу сравнения составили 140 учащихся кадетского корпуса (КК). Группы были сопоставимы по возрастному критерию ($14,5 \pm 0,4$ года в группе наблюдения, $14,7 \pm 0,4$ года – в группе сравнения; $p = 0,480$).

Все подростки, включённые в данное исследование, обучались в образовательной организации не менее трёх лет. Критериями исключения являлись: наличие обострения хронического заболевания; острое инфекционное заболевание; психические расстройства; расстройства поведения.

Условия проведения и продолжительность исследования. В исследование включены учащиеся образовательных организаций, прошедшие углублённый медицинский осмотр в рамках выполнения НИР «Научное обоснование способов диагностики и профилактики у детей заболеваний, связанных с особенностями современного образовательного процесса и образа жизни» сотрудниками ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». Период исследования – с 01.04.2019 по 01.06.2019.

ОПИСАНИЕ МЕТОДОВ И ОБЪЁМА МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Выполнен описательный анализ системы физического воспитания в изучаемых образовательных организациях.

Инструментом исследования оценки режима физической активности с учётом внеурочной деятельности явилась авторская анкета, разработанная специалистами центра, применяемая в НИР с 2015 года. Обсуждались кратность и продолжительность занятий спортом и физической культурой в неделю: с какой регулярностью ты обычно занимаешься физкультурой, спортом? (варианты ответов: 1) 4 раза в неделю и чаще; 2) 2–3 раза в неделю; 3) 1 раз в неделю и реже) и сколько в среднем часов в неделю ты занимаешься физкультурой и спортом? (варианты ответов: 1) 1–2 часа в неделю; 2) 3–5 часов в неделю; 3) 6–8 часов в неделю, 4) 9 часов в неделю и больше).

Проведено исследование антропометрических показателей (масса (кг), рост (см)), индекса массы тела (ИМТ), рассчитанного как отношение массы тела ребёнка в килограммах к росту в метрах, возведённому в квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$). По данным биоимпедансного анализа (БИА) состава тела оценивали значения фазового угла (ФУ, °), доли жировой массы (доля ЖМ, %), скелетно-мышечной массы (СММ) и её доли (доля СММ, %), активной клеточной массы (АКМ) и её доли (доля АКМ, %), удельного обмена (УО, $\text{ккал}/\text{м}^2$). Исследование проводили на анализаторе ABC-01 (Медасс, Россия) с наложением измерительных и токовых электродов по стандартной методике, указанной в руководстве пользователя [18].

Лабораторное исследование, проведённое в утренние часы натощак по утверждённой методике, включало оценку содержания в сыворотке крови кортизола ($\text{нмоль}/\text{см}^3$) и серотонина ($\text{нг}/\text{мл}$) (автоматический иммуноферментный анализатор Sunrise (Tecan, Австрия), для определения кортизола применяли реагенты производства ООО «ХЕМА» (Россия), для определения серотонина – реагенты производства DRG Instruments GmbH (Германия)) [19]. Исследование выполнено на базе аккредитованных лабораторий ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Уровень школьной тревожности и факторов, её составляющих, оценивали по результатам теста школьной тревожности Филлипса (компьютерный комплекс для психофизиологического тестирования «НС-Психотест» (Нейрософт, Россия)), включающего определённый набор из 58 вопросов, для выявления общей тревожности в школе, переживания социального стресса, фрустрации потребности в достижении успеха, страха самовыражения, ситуации проверки знаний, не соответствия ожиданиям окружающих, низкой физиологической сопротивляемости стрессу, проблем и страхов в отношениях с преподавателями, итоговой оценки общей тревожности [20]. Градация тревожности определялась при обработке результатов теста по числу несовпадений ответов по факторам. Количество обучающихся, выполнивших тест школьной тревожности в полном объёме: 31 человек в группе наблюдения и 54 – в группе сравнения.

Этическая экспертиза. Медико-биологические исследования одобрены локальным этическим комитетом при ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (выписка из протокола № 2 от 01.03.2018). Исследования проведены с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1975 г., с дополнениями от 1983 г.) и Национального стандарта РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP) при наличии письменного информированного добровольного согласия от законных представителей обучающихся.

Статистический анализ. Статистический и математический анализ, включая построение корреляционных зависимостей, выполнен с применением програм-

мы Statistica (StatSoft Inc., США) и пакета статистических функций Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., США). Математическую обработку осуществляли с помощью непараметрических методов вариационной статистики. Проверку параметров на нормальность распределения осуществляли на основе двухвыборочного теста Колмогорова – Смирнова. Для параметров БИА состава тела и лабораторного исследования, теста школьной тревожности Филлипса данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й квартили). Сравнение процентных долей проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. Для количественной оценки статистической изученности связи между показателями рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r), для оценки тесноты связи применяли шкалу Чеддока. Различия считали статистически значимыми при заданном $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Физическая подготовка учащихся исследуемой общеобразовательной школы не выходит за рамки урочной деятельности и реализуется на занятиях «Физическая культура» в объёме 3 часов в неделю с учётом одного дополнительного часа, исходя из федерального государственного стандарта образования.

Анализ образовательной деятельности кадетского корпуса показал, что недельная учебная программа, кроме предметов общего интеллектуального, общекультурного, социального направления, пяти уроков по программе «Физическая культура», включает дополнительно занятия по военно-прикладной строевой подготовке, секционные занятия по отдельным видам спорта в размере 3–9 часов (футбол, баскетбол, волейбол, лёгкая атлетика, гимнастика, рукопашный бой, лыжная подготовка), а также соревнования различного ранга и уровня с награждением отличительными знаками и присвоением разрядов.

Результаты сравнительной оценки продолжительности и частоты посещения учреждений дополнительного образования спортивной направленности в недельном цикле, представленные на рисунках 1 и 2, показали, что доля учащихся СОШ с ежедневной физической активностью в 5,3 раза меньше относительно воспитанников КК (10,6 против 56,4 %; $p < 0,0001$), а большинство учащихся СОШ (85,1 %) занимались дополнительной физической активностью через день (против 43,6% кадетов; $p < 0,0001$). Посещению спортивных секций и профильных кружков в системе дополнительного образования посвящают 3–5 часов в неделю 46,8 % учащихся СОШ, в то время как 46,4 % воспитанников КК занимаются спортом 6–8 часов в неделю, что почти в 3 раза больше, чем в группе наблюдения (14,9 %; $p < 0,0001$).

Анализ параметров биоимпедансного исследования компонентного состава тела, представленных в таблице 1, показал статистически значимые межгрупповые различия между величиной фазового угла ($p = 0,008$), долей активной клеточной массы ($p = 0,005$), долей жиро-

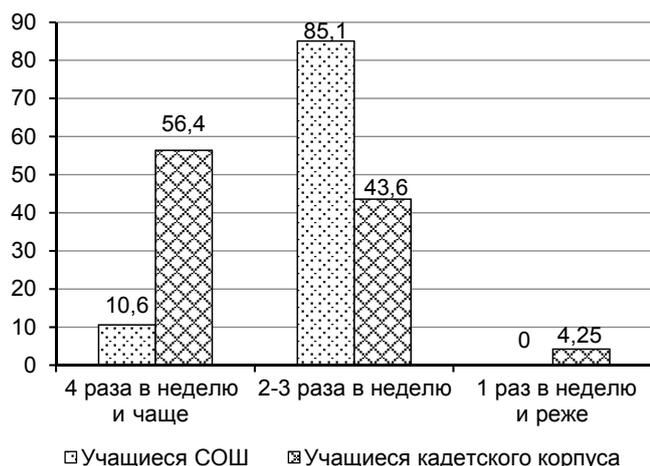


РИС. 1.
Распределение учащихся СОШ и кадетского корпуса в зависимости от кратности занятий физической культурой в неделю, %

FIG. 1.
Distribution of secondary school and cadet corps schoolboys depending on the frequency of physical activity per week, %

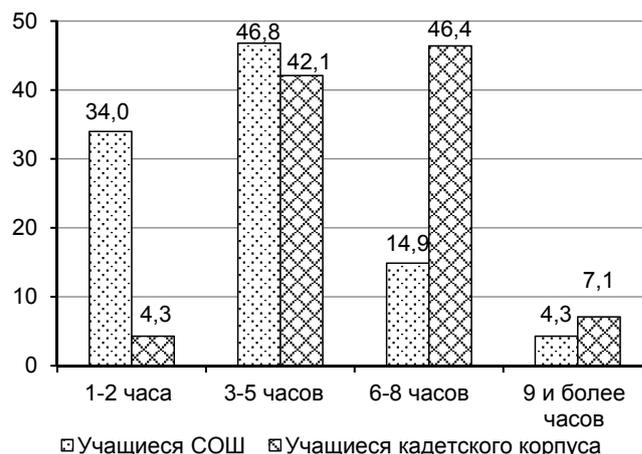


РИС. 2.
Распределение учащихся СОШ и кадетского корпуса в зависимости от количества часов занятий физической культурой в неделю, %

FIG. 2.
Distribution of secondary school and cadet corps students depending on the number of hours of physical culture lessons per week, %

ТАБЛИЦА 1
ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА УЧАЩИХСЯ, ME (25; 75)

Параметр	Группа наблюдения (n = 47)	Группа сравнения (n = 140)	p
Рост, см	162 (148; 171)	164 (151; 173)	0,298
Вес, кг	51 (39; 68)	51 (40; 65)	0,855
ИМТ, кг/м ²	19,15 (16,9; 23)	19,1 (17,2; 21,7)	0,778
Фазовый угол, °	6,15 (5,6; 6,8)	6,5 (6,00; 7,2)	0,008
Доля ЖМ, %	19,0 (13,9; 24,5)	15,5 (12,2; 21,5)	0,012
АКМ, кг	21,75 (17,2; 27,5)	24,3 (19,1; 32,7)	0,109
Доля АКМ, %	54,4 (51,7; 57,4)	56,1 (54,1; 59,2)	0,005
СММ, кг	24,7 (17,6; 29,1)	26,9 (19,9; 30,7)	0,144
Доля СММ, %	57,15 (53,7; 60,6)	58,0 (55,8; 61,5)	0,034
УО, ккал/м ²	876 (844; 921)	915 (879; 943)	0,002

TABLE 1
PARAMETERS OF PHYSICAL DEVELOPMENT AND BODY COMPOSITION OF SCHOOLBOYS, ME (25; 75)

вой ($p = 0,012$) и скелетно-мышечной массы ($p = 0,034$), удельным обменом ($p = 0,002$) при отсутствии статистически значимых различий между значениями роста, веса и индекса массы тела (ИМТ) ($p = 0,298-0,855$).

Несмотря на то, что уровни кортизола и серотонина у всех подростков, включённых в исследование, находились в пределах референсных значений, ме-

дианы у учащихся СОШ статистически значимо отличались от показателей учащихся КК, а именно содержание серотонина в сыворотке крови было в 1,2 раза ниже ($p = 0,037$), а кортизола – в 1,4 раза выше ($p = 0,001$) (табл. 2). Установлены обратные корреляционные связи между долей скелетно-мышечной массы, количеством часов и регулярностью занятиями физической культу-

ТАБЛИЦА 2
ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА
ОБУЧАЮЩИХСЯ, МЕ (25; 75)

Показатель	Референсное значение	Группа наблюдения (n = 47)	Группа сравнения (n = 140)	p
Серотонин, нг/мл	40–400	206,1 (151,80; 223,4)	241,1 (196,7; 305,2)	0,037
Кортизол, нмоль/см ³	140-600	275 (183,70; 404,80)	193,20 (156,70; 281,80)	0,001

TABLE 2
INDICATORS OF HORMONAL STATUS OF SCHOOLBOYS,
ME (25; 75)

ТАБЛИЦА 3
ФАКТОРЫ ТРЕВОЖНОСТИ УЧАЩИХСЯ
ПО МЕТОДИКЕ ФИЛЛИПСА, МЕ (25; 75)

Фактор тревожности	Группа наблюдения (n = 31)	Группа сравнения (n = 54)	p
Общая тревожность в школе	9 (6,5; 12,5)	3 (1,25; 8)	< 0,001
Переживание социального стресса	4 (2; 6)	3 (1; 4,75)	0,053
Фрустрация потребности в достижении успеха	4 (3; 7)	3 (2; 5)	0,023
Страх самовыражения	3 (1; 3,5)	1 (1; 3,75)	0,129
Страх ситуации проверки знаний	4 (2,5; 4)	2 (0,25; 3,75)	< 0,001
Страх не соответствовать ожиданиям окружающих	3 (2; 4)	1 (0,25; 2)	0,001
Низкая физиологическая сопротивляемость стрессу	1 (0; 2,5)	0 (0; 1)	< 0,001
Проблемы и страхи в отношениях с преподавателями	4 (3; 5)	3 (2; 3,75)	0,004
Общая тревожность	24 (16,5; 30)	14 (6,25; 23,8)	< 0,001

TABLE 3
FACTORS OF ANXIETY OF SCHOOLBOYS
ACCORDING TO THE PHILLIPS METHOD, ME (25; 75)

рой в недельном цикле и уровнем кортизола ($r = -0,26$, $p = 0,042$; $r = -0,17$, $p = 0,002$ и $r = -0,21$, $p = 0,002$ соответственно), долей скелетно-мышечной массы, количеством часов занятиями физической культуры в неделю и уровнем серотонина ($r = 0,27-0,34$; $p = 0,031-0,039$).

Полученные данные изучения уровня факторов тревожности, ассоциированной со школой, свидетельствуют о том, что учащиеся СОШ имеют более высокие показатели по следующим факторам: общая тревожность в школе ($p < 0,001$); фрустрация потребности в достижении успеха ($p = 0,023$); страх ситуации проверки знаний ($p < 0,001$); страх не соответствовать ожиданиям окружающих ($p = 0,001$); низкая физиологическая сопротивляемость стрессу ($p < 0,001$); проблемы и страхи в отношениях с преподавателями ($p = 0,004$); общая тревожность ($p < 0,001$) (табл. 3).

Анализ структуры полученных результатов теста Филлипса показал у учащихся СОШ в сравнении с кадетами статистически значимо большие доли с повышенным значением показателя по таким факторам, как общая тревожность в школе – в 2,6 раза ($p = 0,037$), фрустрация потребности в достижении успеха – в 3,5 раза ($p = 0,007$), страх самовыражения – в 2,1 раза ($p = 0,034$),

страх ситуации проверки знаний – в 1,9 раза ($p = 0,022$), страх не соответствовать ожиданиям окружающих – в 3,1 раза ($p = 0,045$), проблемы и страхи в отношениях с преподавателями – в 2,2 раза ($p = 0,013$), общая тревожность – в 3,9 раза ($p = 0,008$) (табл. 4).

В ходе корреляционного анализа всей выборки, результаты которого представлены в таблице 5, установлены обратные связи слабой и умеренной силы между кратностью и продолжительностью занятий физической культуры в недельном цикле и факторами школьной тревожности (общая тревожность, общая тревожность в школе, страх ситуации проверки знаний) ($r = -0,30 \div -0,22$; $p = 0,006-0,042$) (рис. 3, 4).

В результате корреляционного анализа установлены обратные связи умеренной силы между показателями компонентного состава тела и факторами школьной тревожности ($r = -0,42 \div -0,37$; $p = 0,023-0,050$), а также прямые связи умеренной силы между уровнем кортизола и степенью фрустрации потребности в достижении успеха, проблемами и страхами в отношениях с преподавателями, низкой физиологической сопротивляемостью стрессу, общей тревожностью ($r = 0,3-0,48$; $p = 0,003-0,044$).

ТАБЛИЦА 4
СТРУКТУРА РЕЗУЛЬТАТОВ ОЦЕНКИ ФАКТОРОВ ТРЕВОЖНОСТИ УЧАЩИХСЯ
ПО МЕТОДИКЕ ФИЛЛИПСА, %

Фактор тревожности	Группа наблюдения (n = 31)			Группа сравнения (n = 54)			p ₁	p ₂	p ₃
	Доля детей с нормальным значением	Доля детей с повышенным значением	Доля детей с высоким значением	Доля детей с нормальным значением	Доля детей с повышенным значением	Доля детей с высоким значением			
Общая тревожность в школе	64,5	29,0	6,5	88,9	11,1	0	0,007	0,037	0,059
Переживание социального стресса	71	25,8	3,2	85,2	14,8	0	0,115	0,212	0,184
Фрустрация потребности в достижении успеха	67,7	32,3	0	88,9	9,3	1,9	0,016	0,007	0,446
Страх самовыражения	45,2	41,9	12,9	70,4	20,4	9,3	0,022	0,034	0,599
Страх ситуации проверки знаний	25,8	54,8	19,4	63,0	29,6	7,4	0,001	0,022	0,100
Страх не соответствовать ожиданиям окружающих	45,2	22,6	32,3	77,8	7,4	14,8	0,002	0,045	0,058
Низкая физиологическая сопротивляемость стрессу*	74,2	19,4	6,5	90,7	7,4	1,9	0,041	0,100	0,269
Проблемы и страхи в отношениях с преподавателями	45,2	48,4	6,5	72,2	22,2	5,6	0,013	0,013	0,866
Общая тревожность	71	29	0	92,6	7,4	0	0,008	0,008	-

Примечание. p₁ – статистическая значимость межгрупповых различий по доле детей с нормальными значениями факторов школьной тревожности; p₂ – статистическая значимость межгрупповых различий по доле детей с повышенными значениями факторов школьной тревожности; p₃ – статистическая значимость межгрупповых различий по доле детей с высокими значениями факторов школьной тревожности; * – сравнение долей детей с нормальным, пониженным и низким уровнями физиологической сопротивляемости стрессу.

ТАБЛИЦА 5
КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ, КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА И ФАКТОРАМИ ШКОЛЬНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ ОБУЧАЮЩИХСЯ

TABLE 5
CORRELATION BETWEEN INDICATORS OF PHYSICAL ACTIVITY, BODY COMPOSITION AND FACTORS OF SCHOOL ANXIETY OF SCHOOLBOYS

Показатели физической активности и компонентного состава тела	Факторы школьной тревожности	r	p
Кратность занятий физической культурой в неделю	Общая тревожность	-0,30	0,006
Кратность занятий физической культурой в неделю	Страх ситуации проверки знаний	-0,28	0,009
Кратность занятий физической культурой в неделю	Общая тревожность в школе	-0,26	0,014
Количество часов занятий физической культурой в неделю	Общая тревожность	-0,28	0,010
Количество часов занятий физической культурой в неделю	Страх ситуации проверки знаний	-0,24	0,031
Количество часов занятий физической культурой в неделю	Общая тревожность в школе	-0,22	0,042
Доля активной клеточной массы	Общая тревожность в школе	-0,39	0,031
Доля активной клеточной массы	Общая тревожность	-0,42	0,040
Доля скелетно-мышечной массы	Общая тревожность в школе	-0,38	0,023
Доля скелетно-мышечной массы	Общая тревожность	-0,40	0,050
Фазовый угол	Общая тревожность	-0,37	0,050

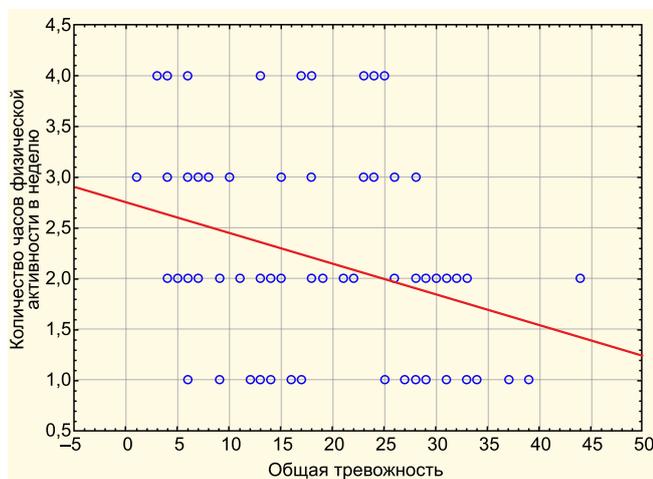


РИС. 3.
Диаграмма рассеивания «Количество часов физической активности в неделю – Общая тревожность»

FIG. 3.
The scatter plot “The number of hours of physical activity per week – The common anxiety”

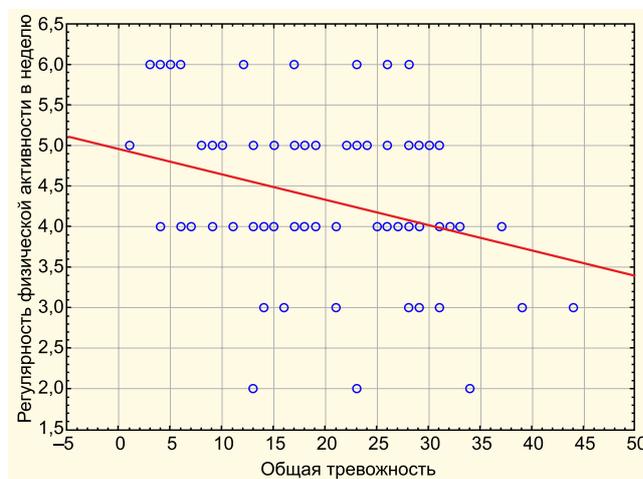


РИС. 4.
Диаграмма рассеивания «Регулярность физической активности в неделю – Общая тревожность»

FIG. 4.
The scatter plot “The regularity of physical activity per week – The common anxiety”

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе нашего исследования было установлено, что при проведении в рамках школьной программы трёх уроков физической культуры в неделю и посещения за-

нятий в спортивных секциях не более 3–5 часов в неделю уровень физической активности и тренированности у учащихся общеобразовательных организаций ниже относительно кадетов, что сопряжено с более низкими значениями таких параметров биоимпедансного анали-

за состава тела, как фазовый угол, доля АКМ, удельный обмен, и более высокими значениями доли ЖМ. Врачами, педагогами, а также Всемирной организацией здравоохранения для улучшения качества жизни и положительной динамики физической подготовленности, укрепления сердечно-сосудистой, костно-мышечной систем рекомендуется уделять ежедневно не менее 60 минут физической активности разной степени интенсивности – от умеренной до высокой [12, 21–23].

Полученные корреляционные связи между показателями регулярности и длительности занятий физической культуры в неделю, долей скелетно-мышечной массы и уровнем кортизола требуют дополнительного изучения, так как не нашли обоснованного научного объяснения в отечественной и зарубежной литературе. Опубликованные данные лишь косвенно указывают на взаимосвязь данных показателей [24–25].

Психологическое исследование показало более высокие значения школьной тревожности у учащихся СОШ относительно воспитанников кадетского корпуса по факторам, характеризующим общее эмоциональное состояние ребёнка, переживание тревоги в ситуациях проверки, ориентацию на значимость других в оценке своих результатов, общий негативный эмоциональный фон отношений с взрослыми в школе, что согласуется с выводами других авторов [26, 27]. О причастности снижения уровня физической активности к повышению школьной тревожности могут свидетельствовать установленные при корреляционном анализе обратные связи между длительностью и регулярностью занятий физической активностью в неделю и факторами тревожности, а также связи между показателями компонентного состава тела и факторами тревожности.

По обобщённым литературным данным увеличение уровня физической активности за счёт включения в программу кадетского образования обязательных занятий по отдельным видам спорта и военно-прикладных мероприятий формирует тренированность и выносливость организма воспитанников. Регулярно проводимые занятия, сопряжённые с деятельностью двигательного и соревновательного характера, могут являться фактором, способствующим стабильному психологическому состоянию [7, 9, 22, 26].

Перспективы дальнейшего исследования проблемы мы видим в более детальном изучении особенностей патогенетических механизмов развития нарушений эмоционального здоровья обучающихся подростков с различным уровнем физической активности с позиции теории стресса, общего адаптационного синдрома.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ограничением исследования является небольшой размер выборки, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований. Ограничением исследования также явилось неравномерное гендерное соотношение подростков в группах наблюдения и сравнения, что можно объяснить недостаточным количеством мальчиков в параллели при совместном обу-

чении (40 % от общего числа обучающихся против 100 % при гендерно ориентированном обучении в КК). Применение метода опроса в качестве инструмента для определения степени и характера тревожности также может быть возможным недостатком исследования в связи с зависимостью ответов школьников от наличия желания отвечать и от доверия к экспериментатору.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объём привычной физической активности обучающихся, формируемый в школьной и семейной среде, сопровождается относительно низкой степенью развития метаболически активных тканей (активная клеточная масса и скелетно-мышечная масса). Повышенная общая тревожность, определённая по методике Филлипса, у школьников регистрировалась в 3,9 раза чаще относительно воспитанников кадетского корпуса на фоне разнонаправленных различий между значениями кортизола и серотонина. Установлена обратная связь факторов школьной тревожности с показателями физической активности. Организацию физического воспитания образовательных учреждений кадетского типа важно учитывать при модернизации учебной дисциплины «Физическая культура» в общеобразовательных организациях Российской Федерации, акцентируя внимание на дополнительных домашних заданиях и внеклассной секционной работе, воспитании ценностей и стремлении к занятиям физической культурой у обучающихся.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ширванова Ф.В., Каримова Д.Н. Особенности проявления школьной тревожности. *Санкт-Петербургский образовательный вестник*. 2019; 1-2(29-30): 74-79.
2. Rodriguez-Ayllon M, Cadenas-Sánchez C, Estévez-López F, Muñoz NE, Mora-Gonzalez J, Migueles JH, et al. Role of physical activity and sedentary behavior in the mental health of preschoolers, children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*. 2019; 49(9): 1383-1410. doi: 10.1007/s40279-019-01099-5
3. Ожогова Е.Г., Намсинк Е.В. Динамика и факторы возникновения тревожности у современных младших школьников. *Проблемы современного педагогического образования*. 2018; 4(61): 314-317.
4. Шевкун А.В. Понятие школьная тревожность в России и за рубежом. *Гуманитарный научный журнал*. 2017; 1: 80-85.
5. Фокина И.В. Специфика профилактической работы психолога с экзаменационной тревожностью у старшеклассников в условиях общеобразовательной школы. *Перспективы науки и образования*. 2014; 4(10): 106-110.

6. Fernández-Sogorb A, Sanmartín R, Vicent M, González C. Identifying profiles of anxiety in late childhood and exploring their relationship with school-based distress. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(3): 948. doi: 10.3390/ijerph18030948
7. Alghadir AH, Gabr SA, Iqbal ZA. Effect of gender, physical activity and stress-related hormones on adolescents' academic achievements. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(11): 4143. doi: 10.3390/ijerph17114143
8. Gebremariam MK, Bergh IH, Andersen LF, Ommundsen Y, Bjelland M, Lien N. Stability and change in potential correlates of physical activity and association with pubertal status among Norwegian children in the transition between childhood and adolescence. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2012; 9: 56. doi: 10.1186/1479-5868-9-56
9. Ahn S, Fedewa AL. A meta-analysis of the relationship between children's physical activity and mental health. *J Pediatr Psychol*. 2011; 36(4): 385-397. doi: 10.1093/jpepsy/jsq107
10. Janssen I. Physical activity guidelines for children and youth. *Can J Public Health*. 2007; 98(2): S109-S121.
11. Tajik E, Abd Latiff L, Adznam SN, Awang H, Yit Siew C, Abu Bakar AS. A study on level of physical activity, depression, anxiety and stress symptoms among adolescents. *J Sports Med Phys Fitness*. 2017; 57(10): 1382-1387. doi: 10.23736/S0022-4707.16.06658-5
12. Всемирная организация здравоохранения. *Подростки: риски для здоровья и их пути решения*. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/adolescents-health-risks-and-solutions> [Дата доступа: 21.05.2021].
13. Юдин В.В. Кадетское образование: понятие, содержание, значение. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2011; 11(130): 247-254.
14. Романенко С.П. Оценка питания и двигательной активности детей в образовательных организациях кадетского типа. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(1): 63-68. doi: 10.33029/0016-9900-2020-99-1-63-68
15. Кабанец Л.В. Сравнительная гигиеническая характеристика физического здоровья, самочувствия и школьной тревожности кадетов и школьников. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2008; 7: 120-126.
16. McMahon EM, Corcoran P, O'Regan G, Keeley H, Cannon M, Carli V, et al. Physical activity in European adolescents and associations with anxiety, depression and well-being. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017; 26(1): 111-122. doi: 10.1007/s00787-016-0875-9
17. *Стратегия развития физической культуры и спорта в Российской Федерации на период до 2030 года*; утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 24.11.2020 № 3081-р. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74866492/> [Дата доступа: 17.08.2021].
18. Смирнов А.В., Колесников В.А., Николаев Д.В., Ерюкова Т.А. *Программное обеспечение АВС01-036 «МЕДАСС» (Базовая версия от 18.08.2009): руководство пользователя*. М.; 2009: 38.
19. Долгов В.В., Меньшиков В.В. *Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970421291.html> [Дата доступа: 22.05.2021].
20. Рогов Е.И. *Настольная книга практического психолога: учебное пособие. Книга 1: Система работы психолога с детьми разного возраста*. М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС; 1999: 384.
21. Langer RD, da Costa KG, Bortolotti H, Fernandes GA, de Jesus RS, Gonçalves EM. Phase angle is associated with cardiorespiratory fitness and body composition in children aged between 9 and 11 years. *Physiol Behav*. 2020; 215: 112772. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.112772
22. Wu XY, Han LH, Zhang JH, Luo S, Hu JW, Sun K. The influence of physical activity, sedentary behavior on health-related quality of life among the general population of children and adolescents: A systematic review. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0187668. doi: 10.1371/journal.pone.0187668
23. Fairclough SJ, Beighle A, Erwin H, Ridgers ND. School day segmented physical activity patterns of high and low active children. *BMC Public Health*. 2012; 12(1): 406. doi: 10.1177/1356336X000063001
24. Ponce P, Del Arco A, Loprinzi P. Physical activity versus psychological stress: Effects on salivary cortisol and working memory performance. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(5): 119. doi: 10.3390/medicina55050119
25. Сидоров С.С., Чанчаева Е.А., Айзман Р.И. Зависимость реактивности сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку от уровня слюварного кортизола у детей. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2018; 38(6): 130-136. doi: 10.15372/SSMJ20180619
26. Маланов И.А., Сотникова О.А. Организация внеурочной деятельности в процессе социально-педагогической адаптации кадетов. *Научно-педагогическое обозрение*. 2021; 1(35): 41-48. doi: 10.23951/2307-6127-2021-1-41-48
27. Грушко Н.В., Смирнова О.В. Особенности социально-психологической адаптации воспитанников к жизнедеятельности кадетского корпуса. *Вестник Омского университета. Серия: Психология*. 2016; 3: 33-38.

REFERENCES

1. Shirvanova FV, Karimova DN. Features of the manifestation of school anxiety. *Sankt-Peterburgskiy obrazovatel'nyy vestnik*. 2019; 1-2(29-30): 74-79. (In Russ.).
2. Rodriguez-Ayllon M, Cadenas-Sánchez C, Estévez-López F, Muñoz NE, Mora-Gonzalez J, Migueles JH, et al. Role of physical activity and sedentary behavior in the mental health of preschoolers, children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*. 2019; 49(9): 1383-1410. doi: 10.1007/s40279-019-01099-5
3. Ozhogova EG, Namsink EV. Dynamics and factors of anxiety from schoolchildren. *Problems of Modern Pedagogical Education*. 2018; 4(61): 314-317. (In Russ.).
4. Shevkun AV. The concept of school anxiety in Russia and other countries. *Gumanitarnyy nauchnyy zhurnal*. 2017; 1: 80-85. (In Russ.).
5. Fokina IV. The specifics of the preventive work of the psychologist with examination anxiety among school students in secondary school. *Perspectives of Science and Education*. 2014; 4(10): 106-110. (In Russ.).
6. Fernández-Sogorb A, Sanmartín R, Vicent M, González C. Identifying profiles of anxiety in late childhood and exploring their relationship with school-based distress. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(3): 948. doi: 10.3390/ijerph18030948
7. Alghadir AH, Gabr SA, Iqbal ZA. Effect of gender, physical activity and stress-related hormones on adolescents' academic achievements. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(11): 4143. doi: 10.3390/ijerph17114143

8. Gebremariam MK, Bergh IH, Andersen LF, Ommundsen Y, Bjel-land M, Lien N. Stability and change in potential correlates of physical activity and association with pubertal status among Norwegian children in the transition between childhood and adolescence. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2012; 9: 56. doi: 10.1186/1479-5868-9-56
9. Ahn S, Fedewa AL. A meta-analysis of the relationship between children's physical activity and mental health. *J Pediatr Psychol.* 2011; 36(4): 385-397. doi: 10.1093/jpepsy/jsq107
10. Janssen I. Physical activity guidelines for children and youth. *Can J Public Health.* 2007; 98(2): S109-S121.
11. Tajik E, Abd Latiff L, Adznam SN, Awang H, Yit Siew C, Abu Bakar AS. A study on level of physical activity, depression, anxiety and stress symptoms among adolescents. *J Sports Med Phys Fitness.* 2017; 57(10): 1382-1387. doi: 10.23736/S0022-4707.16.06658-5
12. World Health Organization. *Adolescents: Health risks and solutions.* URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/adolescents-health-risks-and-solutions> [Date of access: 21.05.2021]. (In Russ.).
13. Yudin VV. Cadet formation: Concept, the maintenance, value. *Vestnik of the Orenburg State University.* 2011; 11(130): 247-254. (In Russ.).
14. Romanenko SP. Evaluation of nutrition and physical activity of children in educational organizations of the cadet type. *Hygiene and sanitation.* 2020; 99(1): 63-68. (In Russ.). doi: 10.33029/0016-9900-2020-99-1-63-68
15. Kabanets LV. Comparative hygienic characteristics of physical health, well-being and school anxiety of cadets and school children. *RUDN Journal of Medicine.* 2008; 7: 120-126. (In Russ.).
16. McMahon EM, Corcoran P, O'Regan G, Keeley H, Cannon M, Carli V, et al. Physical activity in European adolescents and associations with anxiety, depression and well-being. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017; 26(1): 111-122. doi: 10.1007/s00787-016-0875-9
17. *Strategy for the development of physical culture and sports in the Russian Federation for the period up to 2030*; approved by order of the Government of the Russian Federation of November 24, 2020 No. 3081-p. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74866492/> [Date of access: 17.08.2021]. (In Russ.).
18. Smirnov AV, Kolesnikov VA, Nikolaev DV, Eryukova TA. *ABC01-036 "MEDASS" software (Basic version d. d. August 18, 2009): User manual.* Moscow; 2009: 38. (In Russ.).
19. Dolgov VV, Menshikov VV. *Clinical laboratory diagnostics: National guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2012. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970421291.html> [Date of access: 22.05.2021]. (In Russ.).
20. Rogov EI. *Handbook of a practical psychologist: Tutorial. Book 1: The system of work of a psychologist with children of different ages.* Moscow: VLADOS; 1999: 384. (In Russ.).
21. Langer RD, da Costa KG, Bortolotti H, Fernandes GA, de Jesus RS, Gonçalves EM. Phase angle is associated with cardiorespiratory fitness and body composition in children aged between 9 and 11 years. *Physiol Behav.* 2020; 215: 112772. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.112772
22. Wu XY, Han LH, Zhang JH, Luo S, Hu JW, Sun K. The influence of physical activity, sedentary behavior on health-related quality of life among the general population of children and adolescents: A systematic review. *PLoS One.* 2017; 12(11): e0187668. doi: 10.1371/journal.pone.0187668
23. Fairclough SJ, Beighle A, Erwin H, Ridgers ND. School day segmented physical activity patterns of high and low active children. *BMC Public Health.* 2012; 12(1): 406. doi: 10.1177/1356336X000063001
24. Ponce P, Del Arco A, Loprinzi P. Physical activity versus psychological stress: Effects on salivary cortisol and working memory performance. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55(5): 119. doi: 10.3390/medicina55050119
25. Sidorov SS, Chanchaeva EA, Ayzman RI. Cardiovascular system reactivity to physical activity dependence on the cortisol salivary content at children. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2018; 38(6): 130-136. (In Russ.). doi: 10.15372/SSMJ20180619
26. Malanov IA, Sotnikova. Organization of out-of-class activities in the process of socio-pedagogical adaptation of cadets. *Pedagogical Review.* 2021; 1(35): 41-48. (In Russ.). doi: 10.23951/2307-6127-2021-1-41-48
27. Grushko NV, Smirnova OV. Features of socially psychological adaptation of pupils to activity of military school. *Herald of Omsk University. Series "Psychology".* 2016; 3: 33-38. (In Russ.).

Сведения об авторах

Валина Светлана Леонидовна – кандидат медицинских наук, заведующая отделом гигиены детей и подростков, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», e-mail: doc.valina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1719-1598>

Штина Ирина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией комплексных проблем здоровья детей, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», e-mail: shtina_irina@fcrisk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5017-8232>

Устинова Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»; профессор кафедры микробиологии и иммунологии биологического факультета, ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», e-mail: ustinova@fcrisk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9916-5491>

Эйфельд Дарья Александровна – кандидат биологических наук, заместитель директора по общим вопросам, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», e-mail: eisfeld@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0442-9010>

Information about the authors

Svetlana L. Valina – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Hygiene of Children and Adolescents, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, e-mail: doc.valina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1719-1598>

Irina E. Shtina – Cand. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Complex Problems of Children's Health, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, e-mail: shtina_irina@fcrisk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5017-8232>

Olga Yu. Ustinova – Dr. Sc. (Med.), Deputy Clinical Director, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, e-mail: ustinova@fcrisk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9916-5491>

Daria A. Eisfeld – Cand. Sc. (Biol.), Deputy General Director, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, e-mail: eisfeld@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0442-9010>

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ СТАФИЛОКОККОВОЙ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АНТИБИОТИКАМИ И БАКТЕРИОФАГАМИ

Фёдоров Е.А.¹,
Кретьен С.О.¹,
Самохин А.Г.¹,
Тикунова Н.В.²,
Корыткин А.А.¹,
Павлов В.В.¹

¹ ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России (630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17, Россия)

² ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Фёдоров Евгений Александрович,
evgeniifedorov1987@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Частота инфекционных осложнений после первичной имплантации эндопротеза тазобедренного сустава составляет 0,5–3 %, а в случае ревэндопротезирования риск перипротезной инфекции может достигать 30 %. Также не стоит забывать о высоком проценте (16–20 %) рецидива перипротезной инфекции тазобедренного сустава, который приводит к неудовлетворительному результату лечения вплоть до ампутации конечности или даже смерти пациента. Причинами рецидива инфекционного процесса могут послужить антибиотикорезистентность и антибиотикотолерантность микроорганизмов, а также способность микроорганизмов образовывать на имплантатах биоплёнку. В этой связи существует постоянная потребность поиска альтернативных средств антимикробной терапии, а также выбора оптимальных путей их доставки и депонирования, что имеет прикладное значение при выполнении хирургических вмешательств в травматологии и ортопедии для защиты имплантируемой конструкции от возможной инфекции области хирургического вмешательства. В настоящее время существует эффективный метод борьбы с бактериальными инфекциями, с приобретённой антибиотикорезистентностью и антибиотикотолерантностью, который заключается в применении естественных вирусов, инфицирующих бактерии, – бактериофагов. Вышесказанное позволяет предполагать более эффективное подавление перипротезной инфекции, включая бактериальные клетки-персистеры, отклоняющиеся от действия антибиотиков и, как правило, ассоциированные с биоплёнками. При совместном использовании антибиотиков и фагов применение бактериофагов предопределяет эффективность лечения. В случае использования подобранных по чувствительности бактериофагов при лечении перипротезной инфекции отмечено статистически значимое ($p = 0,030$) существенное уменьшение частоты рецидивов инфекции (с 31 до 4,5 %). Использование литических бактериофагов в травматологии и ортопедии представляет большой интерес, так как бактериофаги способны лизировать антибиотикорезистентные штаммы бактерий, а также бактерии, которые находятся в биоплёнке. Клиническое исследование с применением одноэтапной ревизии и одновременного применения антибиотиков и фагов при лечении глубокой перипротезной инфекции эндопротеза тазобедренного сустава с последующим наблюдением за исходом лечения данной инфекции в течение 12 месяцев продемонстрировало высокую эффективность применения бактериофагов.

Ключевые слова: стафилококк, бактериофаг, перипротезная инфекция, эндопротез, тазобедренный сустав

Для цитирования: Фёдоров Е.А., Кретьен С.О., Самохин А.Г., Тикунова Н.В., Корыткин А.А., Павлов В.В. Ближайшие результаты лечения стафилококковой перипротезной инфекции тазобедренного сустава с использованием комбинированной терапии антибиотиками и бактериофагами. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 50-63. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.5

Статья поступила: 25.03.2021

Статья принята: 06.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

SHORT-TERM RESULTS OF TREATMENT OF STAPHYLOCOCCAL PERIPROSTHETIC HIP JOINT INFECTION WITH COMBINED ANTIBIOTICS AND BACTERIOPHAGES TREATMENT

Fedorov E.A.¹,
Kretien S.O.¹,
Samokhin A.G.¹,
Tikunova N.V.²,
Korytkin A.A.¹,
Pavlov V.V.¹

¹ Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics (Frunze str. 17, Novosibirsk 630091, Russian Federation)

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Lavrentyeva av. 8, Novosibirsk 630090, Russian Federation)

Corresponding author:

Evgeny A. Fedorov,

e-mail: evgeniifedorov1987@mail.ru

ABSTRACT

Infectious complications after primary implantation of the hip joint are 0.5–3 %, and in the case of re-endoprosthetics, the risk of periprosthetic infection can reach 30 %. Also, we should not forget about the high percentage (16–20 %) of recurrence of periprosthetic infection of the hip joint, which leads to an unsatisfactory result of treatment up to amputation of a limb or even death of the patient. The reasons for the recurrence of the infectious process can be antibiotic resistance and antibiotic tolerance of microorganisms, as well as the ability of microorganisms to form biofilms on implants. In this regard, there is a constant need to search for alternative means of antimicrobial therapy, as well as to select the optimal ways of their delivery and deposition, which is of practical importance when performing surgical interventions in traumatology and orthopedics to protect the implantable structure from possible infection of the surgical site. One of the methods currently available to combat bacterial infections acquired antibiotic resistance and antibiotic tolerance is the use of natural viruses that infect bacterial bacteriophages. The above suggests a more effective suppression of periprosthetic infection, including persisters that deviate from antibiotics. It is, as a rule, associated with biofilms if used in conjunction with antibiotics and phages, when the use of bacteriophages predetermines the effectiveness of treatment. With the use of sensitive bacteriophages in the treatment of periprosthetic infections, a significant ($p = 0.030$) reduction in the rate of recurrence of infection (from 31 to 4.5 %) was observed. The use of lytic bacteriophages in traumatology and orthopedics is of great interest for phagotherapy of infections caused by antibiotic-resistant and biofilm-forming strains of bacteria. A clinical study using a single-stage surgical revision with simultaneous application of antibiotics and phages in the treatment of deep periprosthetic infection of the hip joint endoprosthesis, followed by 12 months follow-up for periprosthetic infection recurrence, demonstrated the effectiveness of the use of combined antibiotic and bacteriophages treatment.

Key words: staphylococcus, bacteriophage, periprosthetic infection, endoprosthesis, hip joint

For citation: Fedorov E.A., Kretien S.O., Samokhin A.G., Tikunova N.V., Korytkin A.A., Pavlov V.V. Short-term results of treatment of staphylococcal periprosthetic hip joint infection with combined antibiotics and bacteriophages treatment. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 50-63. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.5

Received: 25.03.2021

Accepted: 06.08.2021

Published: 12.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

По данным мировой литературы [1, 2], частота инфекционных осложнений после первичной имплантации эндопротеза тазобедренного сустава составляет от 0,5 до 3 %, а в случае реэндопротезирования риск инфицирования возрастает до 30 % [3]. Также стоит отметить высокий процент рецидивов глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава (16–20 %) [4, 5], что в случае генерализации процесса может привести к ампутации конечности или смерти пациента [6, 7].

На сегодняшний день различают консервативное и оперативное лечение, проводимое в сочетании с курсами антибактериальной терапии. На выбор того или иного метода лечения влияют время манифестации инфекции, стабильность имплантата, а также чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам и наличие сопутствующих заболеваний [4, 8, 9]. В настоящее время существует метод борьбы с бактериальными инфекциями, лишённый некоторых недостатков, характерных для применения антибиотиков (АБ), который заключается в применении естественных вирусов, инфицирующих бактерии, – бактериофагов [10]. Рост числа бактерий с множественной лекарственной устойчивостью привёл к повышенному интересу к фаговой терапии, которая исторически предшествовала лечению антибиотиками против бактериальных инфекций. На сегодняшний день сообщений о серьёзных нежелательных явлениях, вызванных фагами, не поступало, кроме естественной резистентности бактерий к конкретным фагам.

Сообщения об эффективном клиническом применении бактериофагов при инфекционных заболеваниях, где антибиотики оказались бессильны, включая супрессивную антибактериальную терапию, показали многообещающие результаты [11]. Именно поэтому использование литических бактериофагов в травматологии и ортопедии представляет большой интерес – в связи с тем, что бактериофаги способны лизировать антибиотикорезистентные штаммы бактерий, а также бактерии, которые находятся в биоплёнке.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предоставить ближайшие результаты лечения глубокой стафилококковой перипротезной инфекции тазобедренного сустава с использованием бактериофагов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: нерандомизированное, проспективное, открытое, сравнительное исследование в двух параллельных группах с историческим контролем. Исследование проводилось путём сравнения эффективности двух различных вариантов одноэтапного лечения глубокой перипротезной инфекции (ППИ) тазобедренного сустава: с применением этиотропной си-

стемной и локальной антибиотикотерапии (группа сравнения) и с применением комбинации системной антибиотикотерапии и локальной фаготерапии (группа исследования). Перед операцией в группе исследования предварительно определяли чувствительность стафилококкового бактериофага НПО «Микроген» (Россия) к выделенному от пациента стафилококку.

Объекты исследования

В группу сравнения ($n = 28$) вошли пациенты, которым было проведено одноэтапное реэндопротезирование тазобедренного сустава с установкой эндопротеза цементной фиксации и с применением этиотропной системной и локальной антибиотикотерапии. Средний возраст пациентов в группе сравнения составил $56,9 \pm 12,2$ года.

В группу исследования ($n = 23$) вошли пациенты, которым было проведено одноэтапное реэндопротезирование тазобедренного сустава с имплантацией эндопротеза цементной фиксации и с применением комбинированной этиотропной системной антибиотикотерапии и локальной фаготерапии при условии предварительно подобранного по антибактериальной активности по отношению к стафилококку бактериофага. Средний возраст пациентов в группе исследования составил $56,0 \pm 14,9$ года.

При определении случая в исследовании мы опирались на основные критерии перипротезной инфекции, разработанные Обществом инфекций костно-суставной системы (MSIS, Musculoskeletal Infection Society) в 2011 г., такие как наличие свища, сообщающегося с протезом, и фенотипически идентичный патоген, в нашем случае выделенный путём посева из двух или более отдельных образцов ткани (биоптатов), полученных из перипротезной ткани.

В группе сравнения интраоперационно в костный цемент на этапе ручного смешивания без вакуума добавляли антибиотик согласно чувствительности (2,0 г ванкомицина на 40,0 г сухого вещества полиметилметакрилата).

В группе исследования при смешивании компонентов полиметилметакрилата без вакуума добавляли раствор коммерческого стафилококкового бактериофага производства АО НПО «Микроген» (Россия) – 6 мл на 40,0 г сухого вещества полиметилметакрилата.

Экспериментальным обоснованием для подобного применения бактериофагов послужила ранее показанная нами в условиях *in vitro* возможность депонирования фаговых частиц в кавернах на поверхности приготавливаемых *ex tempore* имплантатов из полиметилметакрилата [12].

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) возраст от 18 до 85 лет;
- 2) подтверждённая глубокая ранняя, поздняя или гематогенная ППИ при наличии основных критериев перипротезной инфекции (MSIS, 2011);
- 3) анатомические костные дефекты проксимального отдела бедренной кости типа I или II по W.G. Paprosky

(1994) и анатомические костные дефекты вертлужной впадины типа I, II или IIA по W.G. Paprosky (1994), что обуславливает наличие анатомических условий для проведения цементной имплантации протеза (возможность выполнения прессуризации);

4) возможность проведения планового оперативного вмешательства с применением методики одноэтапного лечения глубокой ППИ согласно клиническим рекомендациям 2013 и 2016 гг. [13, 14], включая этиотропную антибактериальную терапию до 12 недель;

5) чувствительность выделенных бактерий семейства Staphylococcaceae к бактериофагам с титром не менее 10^4 БОЕ/мл (бляшкообразующие единицы на миллилитр);

6) проведение бактериофаготерапии в течение 10 суток после операции.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1) отсутствие основных критериев перипротезной инфекции (MSIS, 2011);

2) анатомические костные дефекты проксимального отдела бедренной кости типа IIIA, IIIB или IV по W.G. Paprosky (1994) и анатомические костные дефекты вертлужной впадины типа IIB, IIC, III, IIIA или IIIB по W.G. Paprosky (1994);

3) перипротезная инфекция нестафилококковой этиологии;

4) жизнеугрожающие состояния, требующие неотложных хирургических мероприятий;

5) отсутствие чувствительности выделенных бактерий семейства Staphylococcaceae к бактериофагам с титром менее 10^4 БОЕ/мл до операции и в послеоперационном периоде.

Для систематизации больных использовали классификацию D.T. Tsukayama и соавт. (1996) [15]. Манифестация перипротезной инфекции после эндопротезирования тазобедренного сустава у 13 (28 %) пациентов из обеих групп отмечена в течение 1 месяца (ранняя ППИ), у 27 (52 %) – в сроки от 1 месяца до 1 года после операции (поздняя ППИ), у 11 (20 %) – в срок более 1 года (гематогенная ППИ).

Детекция и идентификация возбудителя проводились культуральным бактериологическим методом. В качестве объекта исследования в работе были использованы пунктаты (в дооперационном периоде) и биоптаты из очага воспаления (во время открытой биопсии и основного этапа оперативного вмешательства), а также раневое отделяемое из дренажей (в послеоперационном периоде). У пациента производили забор биологического материала (пунктат, раневое отделяемое) объемом от 0,5 до 5,0 мл и помещали его во флакон «ВасТ/ALERT PF PLUS» с жидкой питательной средой, затем флакон загружали в бактериологический анализатор «ВасТ/ALERT 3D» и выращивали патогенные микроорганизмы до получения сигнала на бактериологическом анализаторе об их росте. Далее при помощи шприца или модуля для посева извлекали от 0,048 до 0,051 мл содержимого и делали высеивание каплями на специаль-

но подобранные питательные среды, например, кровяной агар (Blood Agar Base), агар Сабуро и «шоколадный» агар (агар с гретой кровью), в чашках Петри. Капли растирали микробиологической петлей, используя метод истощающего штриха, для получения изолированных колоний. Питательные среды, например, кровяной агар (Blood Agar Base), агар Сабуро и «шоколадный» агар (агар с гретой кровью), с посевами инкубировали в термостате в течение 18–24 ч при температуре 35 ± 2 °С. Затем чашки Петри извлекали из термостата и просматривали под искусственным освещением на наличие видимого роста патогенных микроорганизмов. Далее проводили микроскопию патогенных микроорганизмов с помощью окраски по Граму, идентифицировали выросшие патогенные микроорганизмы на анализаторе «VITEK 2 COMPACT» (Biomerieux, Франция) или с помощью идентификационных карт «API strip» (Biomerieux, Франция).

Для определения концентрации (титра) бактериофагов использовали метод агаровых слоёв. Первоначально готовили десятикратные разведения анализируемого жидкого коммерческого препарата, содержащего стафилококковый бактериофаг. С этой целью готовили суспензию патогенных микроорганизмов в 0,85%-м растворе хлорида натрия плотностью от 0,3 до 0,6 у. е. стандарта мутности по McFarland. Пробу бактериофагов в объёме 0,1 мл соответствующего разведения смешивали с 0,1 мл суспензии патогенных микроорганизмов. Полученную суспензию вносили в 10 мл расплавленного до 42 °С 0,7%-го агара и после быстрого перемешивания выливали на поверхность питательной среды с агаром (например, 1,5%-м мясо-пептонным агаром или агаром Мюллера – Хинтона) либо любой другой, пригодной для культивирования микроорганизмов, среды в чашку Петри. После застывания верхнего слоя в течение 5–10 мин при температуре 21–23 °С чашку Петри переворачивали и инкубировали в термостате при 35 ± 2 °С в течение 16–18 ч. Для определения концентрации фаговых частиц в жидком коммерческом бактериофаге подсчитывали количество негативных колоний (прозрачные пятна на матовом фоне глубинного роста бактерий) на каждой чашке Петри. Количество фаговых частиц рассчитывали по формуле:

$$K = \frac{a \times 1000}{V} \times 10^n$$

где K – количество фаговых частиц в 1 мл препарата;

a – количество негативных колоний на чашке;

V – объём высеваемой пробы, на 1 мл;

10^n – порядковый номер разведения препарата, по которому производится расчёт фаговых частиц.

Результат интерпретировали следующим образом: достижение коммерческим бактериофагом концентрации (титра) не менее 10^6 БОЕ/мл свидетельствует об эффективном воздействии раствора коммерческого бактериофага на целевой патогенный штамм микроорганизма (-ов), что подтверждает терапевтическую эффективность.

Хирургическое лечение ППИ у пациентов обеих групп выполняли в один этап с установкой эндопротеза цементной фиксации.

В группе сравнения при имплантации каждого компонента смешивали антибиотик ванкомицин (согласно чувствительности) с костным цементом без вакуума с последующим проведением этиотропной системной антибактериальной терапии (даптомицин, ванкомицин, цефазолин, ципрофлоксацин); дренаж в послеоперационную рану устанавливался на одни сутки.

В группе исследования перед установкой компонентов эндопротеза при замешивании костного цемента без вакуума добавляли 6 мл раствора стафилококкового бактериофага. После завершения операции по оставленному дренажу в перипротезную область в течение 10 дней ежедневно вводили по 20 мл бактериофага производства НПО «Микроген» (Россия), согласно результатам проведённого до выполнения хирургического вмешательства определения чувствительности возбудителя к бактериофагу, с одновременным проведением этиотропной системной антибактериальной терапии (даптомицин, ванкомицин, цефазолин, ципрофлоксацин) в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению перипротезной инфекции.

В группе сравнения дренаж удалялся на первые сутки после операции, а в группе исследования он оставался на период до 10 дней для проведения фаготерапии. В случае разгерметизации дренажная система удалялась, и стафилококковый бактериофаг вводился пункционно.

Для оценки эффективности проводимой фаготерапии на 4–5-е сутки послеоперационного периода у пациента производили забор из дренажной трубки раневого отделяемого в объёме от 5 до 10 мл, согласно разработанному и запатентованному авторами способу [16], в ходе выполнения которого проводили бактериологическое исследование. В случае отрицательного результата бактериологического исследования вторым этапом, используя метод Аппельмана в условиях *in vitro*, определяли титр бактериофага в раневом отделяемом. При наличии титра бактериофагов в раневом отделяемом, близкого к титру ранее подобранных бактериофагов, делали заключение об эффективности проводимой фаготерапии. Если при проведении бактериологического исследования получали положительный результат (наличие роста микробиоты), то в таком случае проводимую фаготерапию признавали неэффективной, применение бактериофагов прекращали, дренаж удаляли и продолжали этиотропную системную антибактериальную терапию согласно действующим на тот момент клиническим рекомендациям.

Контроль исхода лечения перипротезной инфекции проводился путём проведения очных осмотров и опросов пациентов по телефону с оформлением очных и заочных консультаций. Во время опроса акцентировали внимание на сборе анамнеза заболевания с выявлением боли в оперированном тазобедренном суставе, факта подъёма температуры, отёков, гиперемии в области послеоперационного рубца или бедра, назначения антибактериальной терапии и проведения повторных операций.

Оценка эффективности лечения проводилась согласно критериям инфекции области хирургического вме-

шательства (ИОХВ): отсутствие рецидивов перипротезной инфекции в течение 12 месяцев – излечение перипротезной инфекции; рецидив перипротезной инфекции в течение 12 месяцев – отсутствие излечения перипротезной инфекции.

Методы статистического анализа

Для описания показателей, собранных в ходе исследования, была использована описательная статистика. Для интервальных переменных были рассчитаны среднее значение (с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ), стандартное отклонение, мода, медиана и квартили. Для номинальных переменных были рассчитаны частоты категорий, доли в процентах.

Частотный анализ проводили точным методом Фишера, 95% ДИ для частот и для их разности были рассчитаны методом Е.В. Wilson с применением поправки на непрерывность. С учётом пилотного характера исследования различия считали статистически значимыми при уровне значимости менее установленного значения альфа, равного 0,0510. Частотный анализ проводили точным методом Фишера.

Статистический анализ был проведён с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics (версия 25.0) и свободно доступного онлайн-калькулятора доверительных интервалов для частот и для их разности на сайте <http://vassarstats.net>.

Расчёт популяционной выборки проводили на основе запланированной в настоящем исследовании гипотезы статистического равенства (equality) исследуемого метода комбинированной антибиотикофаготерапии в сравнении с методом-компаратором (только антибиотикотерапия):

$$\begin{aligned} \text{Нулевая гипотеза,} & \quad {}^0H_0: p_1 - p_0 = 0, \\ \text{Альтернативная гипотеза,} & \quad {}^0H_a: p_1 - p_0 \neq 0, \end{aligned}$$

где p_0 и p_1 – доли пациентов с ответом на лечение, определяемым как частота безрецидивных исходов лечения перипротезной инфекции в течение 12 месяцев после хирургического вмешательства при одноэтапном лечении ППИ в группах исследуемого метода и метода-компаратора соответственно. Отклонение нулевой гипотезы будет означать, что статистическое равенство отсутствует.

Расчёт был выполнен с применением формулы расчёта размера выборки для двоичной конечной точки и гипотезы равенства при условии равных по количеству ($n_0 = n_1$) участников групп [17]:

$$n_0 = n_1 = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(p_0 - p_1)^2} [p_0(1-p_0) + p_1(1-p_1)]$$

где $z_{\alpha/2}$ и z_{β} – соответствующие значения z-функции для запланированных значений ошибки I и II рода; p_0 и p_1 – доли пациентов с ответом на лечение.

При выполнении расчёта были использованы следующие исходные предположения:

1. Ожидаемая доля пациентов с ответом на лечение в группе исследуемого метода [18] – 91,7 % (≈ 90 %).
2. Ожидаемая доля пациентов с ответом на лечение в группе метода-компаратора (на основе ранее опубли-

кованных в мировой литературе результатов лечения ППИ эндопротеза бедра с применением антибиотиков и DAIR: 58 % – в ИТТ-популяции (популяции в соответствии с назначенным вмешательством) [19], 60,9 % – при использовании даптомицина в дозе 8 мг/кг [20]) – 60%.

3. Мощность исследования – 80 %.
4. Уровень значимости – 1 % (альфа = 0,10).
5. Соотношение количества пациентов в группах – 1:1 ($n_0 = n_1$).

При заданных условиях численность каждой из групп должна составить не менее чем:

$$n_0 = n_1 = \frac{(1,64 + 0,84)^2 \cdot [0,90 \cdot (1 - 0,90) + 0,60 \cdot (1 - 0,60)]}{(0,90 - 0,60)^2} = 22,55 \approx 23$$

Таким образом, потребуется набрать не менее 23 пациентов в каждую группу или суммарно не менее 46 пациентов в обе группы.

РЕЗУЛЬТАТ

За период наблюдения с января 2012 по декабрь 2020 гг. в ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России было выполнено 11 243 первичных эндопротезирования тазобедренного сустава, при этом в ходе ретроспективного анализа исходов лечения ППИ был выявлен 251 случай ППИ, из них этиологически значимыми возбудителями в 201 случае были стафилококки. По критериям включения в группы настоящего исследования из указанного 251 случая ППИ был отобран 51 пациент (часть – проспективно, часть – ретроспективно); распределение пациентов по группам представлено в разделе «Материалы и методы». Сроки развития ППИ у пациентов обеих групп различались большой вариабельностью и составляли от 3 недель, что соответствовало критериям ранней ППИ (ранней ИОХВ), до 364 недель после операции первичного эндопротезирования, что соответствовало гематогенной ППИ со сроками клинических проявлений более 3 недель. По анатомическому расположению инфекция была субфасциальной, что соответствует глубокой ППИ.

При проведении сопоставления группы сравнения и группы исследования обнаружено, что в обеих группах

среди *Staphylococcus* spp. отмечены различия. Во группе исследования представителями семейства преимущественно были коагулазонегативные стафилококки – 14 из 23 случаев, тогда как в группе сравнения коагулазонегативные стафилококки выявлены у 12 из 28 пациентов, что в абсолютных цифрах сопоставимо (табл. 1). Помимо этого, в группе исследования было 7 (30,4 %) случаев выделения метициллинрезистентных штаммов микроорганизмов, в группе сравнения – 5 (17,8 %) случаев, что также в абсолютных значениях сопоставимо.

В группе сравнения развитие рецидива ППИ у 4 пациентов произошло с 3-й по 8-ю недели после проведения одноэтапной ревизии, в период проведения второго перорального этапа антибактериальной терапии. В 1 случае из 4 повторная инфекция проявлялась в виде поверхностной (эпифасциальной) перипротезной инфекции, и при бактериологическом исследовании выделена *Pseudomonas aeruginosa*. После оперативного лечения, в ходе которого не обнаружено распространения инфекционного процесса до эндопротеза, завершившегося иссечением и ушиванием раны, была проведена этиотропная терапия с купированием воспалительного процесса. В 2 из оставшихся 3 случаев из-за острых клинических проявлений рецидивов ППИ на фоне проводимой антибактериальной терапии вынужденно избрали тактику удаления протеза с формированием дефекта тазобедренного сустава (ТБС), и в 1 случае выполнена установка спейсера с антибиотиком, который был выбран, ориентируясь на результаты предыдущего бактериологического исследования. При проведении бактериологического исследования в 3 случаях идентифицировался MSSA, и при сравнении антибиотикограмм он были идентичным исходному MSSA, что отражает сходность фенотипа. В 1 случае реэндопротезирование не проводилось из-за отказа пациента, поскольку в течение двух лет не удавалось купировать инфекционный процесс (дважды, через год, происходили рецидивы инфекционного процесса). В 2 случаях проведено ревизионное эндопротезирование в течение года с момента купирования инфекционного процесса. В 1 случае при проведении ревизионного эндопротезирования в 1 биоптате из 5 выделен MSSA, что послужило поводом для назна-

ТАБЛИЦА 1
ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ
ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

TABLE 1
ETIOLOGICAL STRUCTURE OF PERIPROSTHETIC JOINT
INFECTION PATHOGENS

Количество случаев	Возбудитель ППИ				
	<i>S. epidermidis</i> (MSSE)	<i>S. epidermidis</i> (MRSE)	<i>S. aureus</i> (MSSA)	<i>S. aureus</i> (MRSA)	<i>S. hominis</i>
Группа исследования (n = 23)	8	6	8	1	–
Группа сравнения (n = 28)	5	5	16	–	2

Примечание. MSSE – метициллин-чувствительный штамм *S. epidermidis* (methicillin-sensitive *Staphylococcus epidermidis*); MRSE – метициллинрезистентный штамм *S. epidermidis* (methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*); MSSA – метициллин-чувствительный штамм *S. aureus* (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*); MRSA – метициллинрезистентный штамм *S. aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)

чения антибактериальной терапии (АБТ) двумя антибиотиками, включая рифампицин. В другом случае при проведении ревизионного эндопротезирования из взятых биоптатов рост микробиоты не получен, а купирование инфекции косвенно подтверждается отсутствием рецидивов ППИ даже на фоне повторных вывихов бедренного компонента.

В остальных 4 случаях рецидив инфекции пришёл на период от 16 до 40 недель после одноэтапной ревизии. В 2 случаях выполнено удаление протеза с одномоментной установкой спейсера: из них в 1 случае появились клинические признаки расшатывания спейсера, и было проведено ревизионное вмешательство в варианте консервативной ревизии с имплантацией первичного эндопротеза цементной фиксации; в другом случае установленный спейсер пациента не беспокоил, клинических и рентгенологических признаков расшатывания спейсера не отмечалось, и повторная ревизия не проводилась, а отсутствие в течение года рецидивов ППИ подтвердило правильность нашей тактики. В 2 случаях выполнено удаление протеза с последующим формированием дефекта: в первом случае – в связи со сменой возбудителя, когда MSSA сменился на *E. coli*, что расценили как предиктор ППИ; во втором случае реэндопротезирование не проводили из-за отказа пациента от дальнейшего лечения. Таким образом, в группе сравнения из 28 пациентов неудовлетворительный результат отмечен в 8 случаях. Из них 5 человек пролечены с удовлетворительным результатом: в 1 случае при лечении рецидива поверхностной инфекции удалось сохранить протез; в 2 случаях вторым этапом при замене спейсера удалось провести успешное реэндопротезирование; в 1 случае после удаления эндопротеза и хирургической паузы проведено ревизионное эндопротезирование; ещё в 1 случае спейсер не удаляли из-за отсутствия признаков расшатывания и рецидивов ППИ. В 3 случаях купирование воспалительного процесса не достигнуто, и получен отрицательный результат.

В группе исследования на фоне применения фагов у 1 из 23 пациентов на 4-е сутки после операции по результатам бактериологического контроля отмечена микст-инфекция с присоединением к MRSE возбудителя *Proteus mirabilis*, и в раневом отделяемом титр бактериофага по методу Аппельмана не определялся. По факту проведения контроля фаготерапия признана неэффективной и была отменена. Пациент был исключён из группы исследования и получал этиотропную системную антибактериальную терапию по аналогии с группой сравнения, которая также в дальнейшем оказалась неэффективна и привела к рецидиву ППИ. В остальных 22 случаях после исследования в образцах раневого отделяемого на 4–5-е сутки послеоперационного периода результаты бактериологического исследования были отрицательными, т. е. роста ранее идентифицированного патогенного микроорганизма при проведении контроля не отмечено. При этом анализ титра бактериофага в раневом отделяемом в соответствии с разработанным нами способом показал, что содержание бактериофагов в раневом отделяемом достигало значений $\geq 10^2$ БОЕ/мл в первые

4 суток после начала фаготерапии (при этом концентрация бактериофагов в ежесуточно вводимом пациентом через дренажи препарате была терапевтической и составляла не менее 10^6 БОЕ/мл). Фаготерапию продолжали в течение 10 дней после операции, вводя препарат в дренаж, а в случае удаления последнего раствор коммерческого бактериофага вводили пункционным способом в область шейки эндопротеза.

Удовлетворительный результат лечения ППИ в группе исследования демонстрируется следующим клиническим примером.

Клинический пример

Больной М., 76 лет, история болезни № 89730. В 2016 г. поступил в травматолого-ортопедическое отделение № 2 ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России с диагнозом: Инфекция области хирургического вмешательства. Поздняя глубокая перипротезная инфекция левого тазобедренного сустава. Рентгенограмма тазобедренных суставов пациента в прямой проекции до операции представлена на рисунке 1. В клинко-биохимических анализах, выполненных при поступлении пациента, повышены маркеры системного воспаления: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 50 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) – 15,25 мг/л.



РИС. 1.
Рентгенограмма тазобедренных суставов (прямая проекция) до операции

FIG. 1.
X-ray of the hip joints (frontal projection) before surgery

Для верификации возбудителя выполнена пункция тазобедренного сустава, выявлен возбудитель *Staphylococcus epidermidis*. После проведения оценки чувствительности на антибиотики диско-диффузионным методом выявили, что данный микроорганизм устойчив к оксациллину и считается метициллинрезистент-

ным штаммом *Staphylococcus epidermidis* (MRSE). Далее определяли концентрацию (титр) жидкого коммерческого стафилококкового бактериофага для патогенного штамма *Staphylococcus epidermidis* (MRSE). Производили подсчёт негативных колоний коммерческого стафилококкового бактериофага на газоне исследуемой бактериальной культуры. Подсчёт показал, что титр жидкого коммерческого стафилококкового бактериофага составил $1,5 \times 10^6$ БОЕ/мл, что свидетельствует о хорошей чувствительности *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) к данному коммерческому раствору бактериофага.

По результатам бактериологического исследования, в ходе которого в пунктате от пациента был выявлен патогенный штамм *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) и отражена его чувствительность к раствору коммерческого стафилококкового бактериофага, пациенту провели хирургическое лечение в следующем объёме: удаление инфицированного эндопротеза; дебридмент и имплантация первичного эндопротеза левого тазобедренного сустава с цементной фиксацией импрегнированного стафилококковым бактериофагом (рис. 2).



РИС. 2.
Рентгенограмма тазобедренных суставов (прямая проекция) на 4-е сутки после операции

FIG. 2.
X-ray of the hip joints (frontal projection) on the 4th day after surgery

Операцию завершали дренированием раны, дренаж устанавливали субфасциально к шейке бедренного компонента и выводили через отдельный прокол на боковой поверхности бедра. Рану послойно ушивали. После завершения операции в дренажную трубку вводили первую дозу раствора коммерческого стафилококкового бактериофага объёмом до 20 мл, который был определён по результатам бактериологического

исследования перед операцией. Дренаж перекрывали на 12 часов. Далее продолжали ежедневно вводить стафилококковый бактериофаг через дренажную систему и на 4-е сутки послеоперационного периода производили забор из дренажной трубки раневого отделяемого в объёме от 5 до 10 мл и определяли титр бактериофагов в раневом отделяемом согласно разработанному нами способу. Достаточно высокий титр (10^4 БОЕ/мл) говорит о наличии патогенного штамма *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) в ране, поэтому для полной элиминации микроорганизмов в ране продолжали вводить этот же раствор коммерческого стафилококкового бактериофага через дренажную трубку в течение 10 суток с последующим удалением дренажа.

Проведённый в ходе лечения пациента контроль лабораторных параметров содержания маркеров воспаления в сыворотке крови, а также контроль количества лейкоцитов и температуры тела пациента показал следующее: в послеоперационном периоде температура в течение первых 3 суток была субфебрильной. Одновременно отмечали постепенное уменьшение содержания маркеров острого воспаления, проявлявшегося в виде снижения величин СОЭ и СРБ.

Рана зажила первичным натяжением. На 15-е сутки после операции пациент был выписан на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии.

После завершения лечения из 22 случаев отмечен 1 рецидив ППИ через 6 недель после одноэтапной ревизии.

При единственном рецидиве ППИ в группе исследования, судя по результатам антибиотикограммы, фенотипы штаммов были одинаковы, что позволило сделать заключение об отсутствии смены возбудителя (MSSA). У пациента с рецидивом ППИ эндопротез был удалён, и спустя 10 месяцев хирургической паузы ему было выполнено реэндопротезирование с хорошим результатом.

С учётом исключения одного случая из группы исследования и включения данного пациента в группу сравнения с последующим проведением ему лечения по протоколу группы сравнения итоговое количество пациентов в группе сравнения составило 29 человек, в группе исследования – 22 человека.

По результатам опроса, спустя 12 месяцев после одноэтапной ревизии у 21 из 22 пациентов группы исследования рецидивов перипротезной инфекции не отмечено: частота успешных исходов лечения составила, таким образом, 95,45 % (95% ДИ: 0,7511–0,9976). В ходе дальнейшего наблюдения за пациентами группы исследования в сроки от 3,5 до 5,5 лет рецидивов перипротезной инфекции не зарегистрировано (табл. 2).

В группе сравнения в течение 12 месяцев наблюдения частота успешных исходов составила лишь 68,97 % – или округлённо 69 % (95% ДИ: 0,4905–0,8403), – поскольку рецидивы ППИ отсутствовали лишь у 20 пациентов из 29.

Разность частот успешных (безрецидивных) исходов лечения ППИ в течение 12-месячного срока наблюдения между группами исследования и сравнения при этом составила 26,49 % (95% ДИ: 0,0118–0,4687), при этом указан-

ТАБЛИЦА 2
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ СТАТИСТИКИ ЧАСТОТ РЕЦИДИВОВ
ПО ГРУППАМ ПАЦИЕНТОВ

Показатель		Вид лечения ППИ		Всего
		Бактериофаги + АБТ	Только АБТ	
Рецидив ППИ в течение 12 месяцев	Нет	21	20	41
	Да	1	9	10
Всего		22	29	51

TABLE 2
DESCRIPTIVE STATISTICS OF RELAPSE RATES BY PATIENT
GROUP

ная разность частот была статистически значимой (точный двусторонний критерий Фишера = 0,030), что позволяет говорить об отсутствии статистического равенства между изучаемыми методами лечения, положенного в основу статистической гипотезы исследования, а следовательно, эффективность метода лечения, применённого к пациентам группы исследования, можно считать доказанной при уровне альфа-ошибки, равном 0,10.

Что касается рецидивов ППИ, то в группе сравнения ($n = 29$) рецидив ППИ в течение 12 месяцев был отмечен в 9 (31 %) случаях, что почти в 7 раз (6,88 раза) больше ($p = 0,030$), чем в группе исследования ($n = 22$), в которой при использовании подобранных по антибактериальной активности бактериофагов в комбинации с антибиотиками рецидив ППИ в течение 12 месяцев отмечен только у 1 (4,5 %) пациента (табл. 2). Проведённый нами анализ этиологии рецидивов ППИ показал, что при рецидивах в группе сравнения (9 случаев) возбудители были представлены MSSA (7 случаев) и MRSE (2 случая), а в группе исследования при единственном рецидиве был выделен MSSA.

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с тенденцией к увеличению количества резистентных штаммов бактерий [21, 22, 23], наблюдаемой в настоящее время, появляется активный интерес к фаготерапии не только в Восточной Европе, России, Грузии и Польше [24, 25, 26, 27], но и в странах Западной Европы и Америки [11], где пока ни один терапевтический фаговый препарат не был одобрен нормативно-правовой базой для использования человеком [28, 29]. В РФ бактериофаги зарегистрированы как лекарственный препарат, что даёт нам право их использовать при лечении бактериальной инфекции. Применение в настоящем исследовании бактериофагов для лечения глубокой перипротезной инфекции было обусловлено ростом метициллинрезистентных сафилкокков в этиопатогенезе инфекций, связанных с различными медицинскими имплантатами, в частности, с эндопротезами [30]. Трудности лечения перипротезной инфекции подтверждаются многими авторами. Так, например, эрадикация перипротезной инфекции ТБС, связанной с MRSA/MRSE, после двухэтапной ревизии составляет около 79 % [31].

J. Parvizi и соавт. сообщили о том, что эффективность двухэтапной ревизии при метициллинрезистентной перипротезной инфекции ТБС составляет 75 % [32]. Двухэтапное лечение перипротезной инфекции считается золотым стандартом лечения, несмотря на то, что частота рецидивов инфекции остаётся достаточно высокой. Оценивая ближайшие результаты, A. Santoso и соавт. в своём исследовании показали, что частота рецидивов ППИ составляла 23 % при двухэтапном лечении [33]. При проведении одноэтапного лечения частота рецидивов ППИ, по данным мировой литературы, составляет от 6 % до 33 % [34, 35, 36]. Одноэтапное лечение является более привлекательным из-за меньших экономических затрат с меньшим количеством операций, что более благоприятно для больного.

Выбрав в нашем исследовании одноэтапный способ лечения глубокой перипротезной инфекции по причинам, указанным ранее, но с использованием бактериофагов, и проследив за пациентами в течение 12 месяцев (по факту – от 3,5 до 5 лет), мы обнаружили всего 1 (4,5 %) случай рецидива перипротезной инфекции. Такая разница в частоте развития рецидива обусловлена, с нашей точки зрения, совместным одновременным применением бактериофагов и антибиотиков при лечении ППИ. Наличие биоплёнок на имплантатах является фактором, ограничивающим доступ антибиотиков к бактериям. Известно, что далеко не все АБ обладают биоплёнокпроникающим действием, соответственно, чтобы повлиять на бактерии, находящиеся в биоплёнке, дозы АБ необходимо увеличить в 1000 раз [37, 38]. Но даже при высоких концентрациях АБ микробные клетки, чтобы сохранить себя как род, на фоне гибели большинства клеток уклоняются в малочисленную субпопуляцию (0,001–1 %). Они способны снижать (выключать) метаболические процессы и тем самым избежать полного исчезновения штамма из-за бактерицидного действия антибиотиков [7, 39, 40], поскольку исключаются точки приложения для молекул антибиотиков при реализации их первичной фармакологической реакции как основной биохимической реакции. Но при этом, находясь в состоянии персистенции, малочисленные субпопуляции (0,001–1 %) остаются «доступными» для проникновения в них бактериофагов с закономерным литическим эффектом при условии отсутствия механизма развития резистентности к бактериофагам. Вероятно, именно из-

за наличия этого механизма в одном случае в группе исследования развился рецидив, несмотря на применение комбинированной антибактериофаготерапии.

Вышеприведённое предположение находит объяснения в большой разнице случаев рецидивов между группами сравнения и исследования. В группе сравнения 9 (31 %) случаев рецидива перипротезной инфекции можно объяснить как раз механизмом уклонения от антибиотиков и повторной колонизацией эндопротеза, что в результате и проявляется клинической симптоматикой рецидива ППИ. Это, по нашему мнению, подтверждается тем, что выделенные при рецидиве стафилококки были идентичны по антибиотикограмме стафилококкам, которые были идентифицированы при развитии глубокой перипротезной инфекции. Этот факт согласуется с общепринятой точкой зрения, в которой бактериальные клетки-персистеры (persister – стойкая бактерия) [41] безразличны к наличию любых антибиотиков в их окружении. Это явление устойчивости называют множественной лекарственной толерантностью или антибиотикотолерантностью (АТ), которое отличается от классической антибиотикорезистентности (АР), так как последнее совершается при активных метаболических процессах в бактерии [42, 43]. В связи с этим в нашем исследовании применяются бактериофаги, которые предположительно воздействуют на биоплёнку, проникая сквозь неё либо нарушая её целостность и тем самым вызывая лизис бактерий за счёт проникновения бактериофагов либо из-за перфорации биоплёнки, в результате чего последняя становится проницаемой для применяемых антибиотиков, что позволяет в том числе воздействовать и на бактерии, находящиеся в состоянии персистенции, и в конечном итоге достигнуть низкой частоты рецидива (4,5 %) ППИ у таких пациентов. В поддержку этого предположения можно упомянуть то, что одновременное воздействие бактериофагов на резистентные штаммы микроорганизмов по независимому механизму действия от антибиотиков усиливает бактерицидный эффект последних [44, 45].

Таким образом, при лечении перипротезной инфекции сочетание подобранных по антибактериальной активности бактериофагов в комбинации с этиотропной антибиотикотерапией в должных дозах и сроках применения представляет собой перспективное направление лечения инфекций, связанных с различными медицинскими имплантатами, в частности с эндопротезами, вызванных резистентными микроорганизмами. Возможно, воздействие на бактериальные клетки одновременно двух антибактериальных препаратов, различающихся по механизму действия, затрудняет формирование защитных свойств бактерий (резистентности), а уклоняющиеся за счёт наличия АТ бактерии в варианте малых колоний остаются доступными для бактериофагов.

ВЫВОДЫ

При сравнении частоты рецидивов ППИ в течение 12 месяцев в группах сравнения и исследования эффективность сочетания этиотропной АБТ и локальной бак-

териофаготерапии составила 95,5 %, а эффективность лечения без применения бактериофагов – 69 %. Развитие методов лечения перипротезной инфекции с применением бактериофаготерапии является перспективным направлением с учётом роста резистентности микроорганизмов.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fuchs M, von Roth P, Pfitzner T, Kopf S, Sass FA. Contamination of irrigation fluid during primary total knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2018; 2(5): e027. doi: 10.5435/JAOSGlobal-D-17-00027
2. Roth VR, Mitchell R, Vachon J, Alexandre S, Amaratunga K, Smith S, et al. Periprosthetic infection following primary hip and knee arthroplasty: the impact of limiting the postoperative surveillance period. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017; 38(2): 147-153. doi: 10.1017/ice.2016.256
3. Grammatopoulos G, Kendrick B, McNally M, Athanasou NA, Atkins B, McLardy-Smith P, et al. Outcome following debridement, antibiotics, and implant retention in hip periprosthetic joint infection – An 18-year experience. *J Arthroplasty.* 2017; 32(7): 2248-2255. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.066
4. Akgün D, Müller M, Perka C, Winkler T. An often-unrecognized entity as cause of recurrent infection after successfully treated two-stage exchange arthroplasty: hematogenous infection. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2018; 138(9): 1199-1206. doi: 10.1007/s00402-018-2972-3
5. Jhan SW, Lu YD, Lee MS, Lee CH, Wang JW, Kuo FC. The risk factors of failed reimplantation arthroplasty for periprosthetic hip infection. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2017; 18(1): 1-7. doi: 10.1186/s12891-017-1622-1
6. Shahi A, Tan TL, Chen AF, Maltenfort MG, Parvizi J. In-hospital mortality in patients with periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2017; 32(3): 948-952. doi: 10.1016/j.arth.2016.09.027
7. Son MS, Lau E, Parvizi J, Mont MA, Bozic KJ, Kurtz S. What are the frequency, associated factors, and mortality of amputation and arthrodesis after a failed infected TKA? *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475(12): 2905-2913. doi: 10.1007/s11999-017-5285-x
8. Canham CD, Walsh CP, Incavo SJ. Antibiotic impregnated total femur spacers: A technical tip. *Arthroplast Today.* 2018; 4(1): 65-70. doi: 10.1016/j.artd.2017.06.001
9. Kliushin NM, Ababkov YV, Ermakov AM, Malkova TA. Modified Girdlestone arthroplasty and hip arthrodesis using the Ilizarov external fixator as a salvage method in the management of severely infected total hip replacement. *Indian J Orthop.* 2016; 50(1): 16-24. doi: 10.4103/0019-5413.173513
10. Тикунова Н.В., Власов В.В. Бактериофаги – враги наших врагов. *Наука из первых рук.* 2013; 2(50): 58-69.
11. Malik DJ, Sokolov IJ, Vinner GK, Mancuso F, Cinquerrri S, Vladisavljevic GT, et al. Formulation, stabilisation and encapsulation of bacteriophage for phage therapy. *Adv Colloid Interface Sci.* 2017; 249: 100-133. doi: 10.1016/j.cis.2017.05.014

12. Самохин А.Г., Козлова Ю.Н., Корнеев Д.В., Таранов О.С., Фёдоров Е.А., Павлов В.В., и др. Экспериментальное исследование антибактериальной активности литического стафилококкового бактериофага ph20 и литического бактериофага синегнойной палочки ph57 при моделировании их импрегнации в ортопедические полимерные конструкции из полиметилметакрилата (костного цемента). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2018; 73(1): 59-68. doi: 10.15690/vramn905
13. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the international consensus on periprosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2013; 95-B(11): 1450-1452. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135
14. Parvizi J, Fassihi SC, Enayatollahi MA. Diagnosis of periprosthetic joint infection following hip and knee arthroplasty. *Orthop Clin North Am*. 2016; 47(3): 505-515. doi: 10.1016/j.joc.2016.03.001
15. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1996; 78(4): 512-523. doi: 10.2106/00004623-199604000-00005
16. Павлов В.В., Самохин А.Г., Козлова Ю.Н., Федоров Е.А., Прохоренко В.М., Кретьен С.О., и др. *Способ оценки эффективности фаготерапии при лечении хирургических инфекций*: Патент № 2624511 Рос. Федерация; МПК G01N 33/48 (2006.01), C12Q 1/04 (2006.01). Заявл. 03.08.2016; опубл. 04.07.2017. Бюл. № 19.
17. Chow SC, Shao J, Wang H, Lokhnygina Y. *Sample size calculations in clinical research*. Chapman and Hall/CRC; 2017
18. Самохин А.Г., Фёдоров Е.А., Козлова Ю.Н., Тихунова Н.В., Павлов В.В., Морозова В.В., и др. Применение литических бактериофагов при хирургическом лечении парапротезной инфекции эндопротеза тазобедренного сустава (пилотное исследование). *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 6: 209. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25851> [Дата доступа: 02.09.2020]. doi: 10.17513/spno.25851
19. Lora-Tamayo J, Euba G, Cobo J, Horcajada JP, Soriano A, Sandoval E, et al. Short- versus long-duration levofloxacin plus rifampicin for acute staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: A randomised clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2016; 48(3): 310-316. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.05.021
20. Byren I, Rege S, Campanaro E, Yankelev S, Anastasiou D, Kuropatkin G, et al. Randomized controlled trial of the safety and efficacy of Daptomycin versus standard-of-care therapy for management of patients with osteomyelitis associated with prosthetic devices undergoing two-stage revision arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(11): 5626-5632. doi: 10.1128/AAC.00038-12
21. Божкова С.А., Касимова А.Р., Тихилов Р.М., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Шабанова В.В., и др. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей. *Травматология и ортопедия России*. 2018; 24(4): 20-31. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31
22. Mullen A, Wieland HJ, Wieser ES, Spannhake EW, Marinis RS. Perioperative participation of orthopedic patients and surgical staff in a nasal decolonization intervention to reduce *Staphylococcus* spp. surgical site infections. *Am J Infect Control*. 2017; 45(5): 554-556. doi: 10.1016/j.ajic.2016.12.021
23. Rosteius T, Jansen O, Fehmer T, Baecker H, Citak M, Schilthauer TA, et al. Evaluating the microbial pattern of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Med Microbiol*. 2018; 67(11): 1608-1613. doi: 10.1099/jmm.0.000835
24. Gorski A, Miedzybrodzki R, Borysowski J, Weber-Dabrowska B, Lobočka M, Fortuna W, et al. Bacteriophage therapy for the treatment of infections. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009; 10(8): 766-774.
25. Kutateladze M, Adamia R. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. *Trends Biotechnol*. 2010; 28(12): 591-595. doi: 10.1016/j.tibtech.2010.08.001
26. Morozova V, Kozlova Y, Shedko E, Babkin I, Kurilshikov A, Bokovaya O, et al. Isolation and characterization of a group of new *Proteus* bacteriophages. *Arch Virol*. 2018; 163(8): 2189-2197. doi: 10.1007/s00705-018-3853-3
27. Sabitova Y, Fomenko N, Tikunov A, Stronin O, Khasnatinov M, Abmed D, et al. Multilocus sequence analysis of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates from Western Siberia, Russia and Northern Mongolia. *Infect Genet Evol*. 2018; 62: 160-169. doi: 10.1016/j.meegid.2018.04.015
28. Kakasis A, Panitsa G. Bacteriophage therapy as an alternative treatment for human infections. A comprehensive review. *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 53(1): 16-21. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.004
29. Moelling K, Broecker F, Willy C. A wake-up call: we need phage therapy now. *Viruses*. 2018; 10(12): 688. doi: 10.3390/v10120688
30. Sohail M, Latif Z. Prevalence and antibiogram of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from medical device-related infections; a retrospective study in Lahore, Pakistan. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2017; 50(5): 680-684. doi: 10.1590/0037-8682-0352-2016
31. Leung F, Richards CJ, Garbus DS, Masri BA, Duncan CP. Two-stage total hip arthroplasty: How often does it control methicillin-resistant infection? *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469(4): 1009-1015. doi: 10.1007/s11999-010-1725-6
32. Parvizi J, Azzam K, Ghanem E, Austin MS, Rothman RH. Periprosthetic infection due to resistant staphylococci: Serious problems on the horizon. *Clin Orthop Relat Res*. 2009; 467(7): 1732-1739. doi: 10.1007/s11999-009-0857-z
33. Santoso A, Anwar IB, Sibarani TS, Soetjahjo B, Yoon TR, Park K, et al. The results of two-stage revision for methicillin-resistant periprosthetic joint infection (PJI) of the hip. *Orthop J Sports Med*. 2020; 8(5): 18-23. doi: 10.5704/MOJ.2003.003
34. Abdelaziz H, Grüber H, Gehrke T, Salber J, Citak M. What are the factors associated with re-revision after one-stage revision for periprosthetic joint infection of the hip? A case-control study. *Clin Orthop Relat Res*. 2019; 477(10): 2258-2263. doi: 10.1097/CORR.0000000000000780
35. Zahar A, Klaber I, Gerken AM, Gehrke T, Gebauer M, Lausmann C, et al. Ten-year results following one-stage septic hip exchange in the management of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2019; 34(6): 1221-1226. doi: 10.1016/j.arth.2019.02.021
36. Zeller V, Lhotellier L, Marmor S, Leclerc P, Krain A, Graff W, et al. One-stage exchange arthroplasty for chronic periprosthetic hip infection: Results of a large prospective cohort study. *JBJS*. 2014; 96(1): e1. doi: 10.2106/JBJS.L.01451
37. Петрова Н.В. Диагностика имплант-ассоциированных инфекций в ортопедии с позиции доказательной медицины. *Хирургия позвоночника*. 2012; 1: 74-83. doi: 10.14531/ss2012.1.74-83
38. Izakovicova P, Borens O, Trampuz A. Periprosthetic joint infection: Current concepts and outlook. *EFORT Open Rev*. 2019; 4(7): 482-494. doi: 10.1302/2058-5241.4.180092

39. Lewis K. Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nat Rev Microbiol.* 2007; 5(1): 48-56. doi: 10.1038/nrmicro1557

40. Gefen O, Balaban NQ. The importance of being persistent: Heterogeneity of bacterial populations under antibiotic stress. *FEMS Microbiol. Rev.* 2009; 33(4): 704-717. doi: 10.1111/j.1574-6976.2008.00156.x

41. Bigger JW. Treatment of Staphylococcal infections with penicillin by intermittent sterilization. *Lancet.* 1944; 244(6320): 497-500. doi: 10.1016/S0140-6736(00)74210-3

42. Balaban NQ, Gerdes K, Lewis K, McKinney J. A problem of persistence: Still more questions than answers? *Nature Rev Microbiol.* 2013; 11(8): 587-591. doi: 10.1038/nrmicro3076

43. Lewis K. Persister cells. *Annu Rev Microbiol.* 2010; 64(1): 357-372. doi: 10.1146/annurev.micro.112408.134306

44. Fenton M, McAuliffe O, O'Mahony J, Coffey A. Recombinant bacteriophage lysins as antibacterials. *Bioeng Bugs.* 2010; 1(1): 9-16. doi: 10.4161/bbug.1.1.9818

45. Hughes KA, Sutherland IW, Jones MV. Biofilm susceptibility to bacteriophage attack: The role of phage-borne polysaccharide depolymerase. *Microbiology.* 1998; 144(11): 3039-3047. doi: 10.1099/00221287-144-11-3039

REFERENCES

1. Fuchs M, von Roth P, Pfitzner T, Kopf S, Sass FA. Contamination of irrigation fluid during primary total knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2018; 2(5): e027. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00027

2. Roth VR, Mitchell R, Vachon J, Alexandre S, Amaratunga K, Smith S, et al. Periprosthetic infection following primary hip and knee arthroplasty: the impact of limiting the postoperative surveillance period. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017; 38(2): 147-153. doi: 10.1017/ice.2016.256

3. Grammatopoulos G, Kendrick B, McNally M, Athanasou NA, Atkins B, McLardy-Smith P, et al. Outcome following debridement, antibiotics, and implant retention in hip periprosthetic joint infection – An 18-year experience. *J Arthroplasty.* 2017; 32(7): 2248-2255. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.066

4. Akgün D, Müller M, Perka C, Winkler T. An often-unrecognized entity as cause of recurrent infection after successfully treated two-stage exchange arthroplasty: hematogenous infection. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2018; 138(9): 1199-1206. doi: 10.1007/s00402-018-2972-3

5. Jhan SW, Lu YD, Lee MS, Lee CH, Wang JW, Kuo FC. The risk factors of failed reimplantation arthroplasty for periprosthetic hip infection. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2017; 18(1): 1-7. doi: 10.1186/s12891-017-1622-1

6. Shahi A, Tan TL, Chen AF, Maltenfort MG, Parvizi J. In-hospital mortality in patients with periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2017; 32(3): 948-952. doi: 10.1016/j.arth.2016.09.027

7. Son MS, Lau E, Parvizi J, Mont MA, Bozic KJ, Kurtz S. What are the frequency, associated factors, and mortality of amputation and arthrodesis after a failed infected TKA? *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475(12): 2905-2913. doi: 10.1007/s11999-017-5285-x

8. Canham CD, Walsh CP, Incavo SJ. Antibiotic impregnated total femur spacers: A technical tip. *Arthroplast Today.* 2018; 4(1): 65-70. doi: 10.1016/j.artd.2017.06.001

9. Kliushin NM, Ababkov YV, Ermakov AM, Malkova TA. Modified Girdlestone arthroplasty and hip arthrodesis using the Ilizarov external fixator as a salvage method in the management of severely infected total hip replacement. *Indian J Orthop.* 2016; 50(1): 16-24. doi: 10.4103/0019-5413.173513

10. Тикунова Н.В., Власов В.В. Бактериофаги – враги наших врагов. Наука из первых рук. 2013; 2(50): 58-69.

11. Malik DJ, Sokolov IJ, Vinner GK, Mancuso F, Cinquerrri S, Vladislavjevic GT, et al. Formulation, stabilisation and encapsulation of bacteriophage for phage therapy. *Adv Colloid Interface Sci.* 2017; 249: 100-133. doi: 10.1016/j.cis.2017.05.014

12. Samokhin AG, Kozlova JN, Korneev DV, Taranov OS, Fedorov EA, Pavlov VV, et al. Experimental study of the antibacterial activity of the lytic *Staphylococcus aureus* bacteriophage ph20 and lytic *Pseudomonas aeruginosa* bacteriophage ph57 during modelling of its impregnation into poly(methylmetacrylate) orthopedic implants (bone cement). *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2018; 73(1): 59-68. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn905

13. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the international consensus on periprosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2013; 95-B(11): 1450-1452. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135

14. Parvizi J, Fassihi SC, Enayatollahi MA. Diagnosis of periprosthetic joint infection following hip and knee arthroplasty. *Orthop Clin North Am.* 2016; 47(3): 505-515. doi: 10.1016/j.jocl.2016.03.001

15. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1996; 78(4): 512-523. doi: 10.2106/00004623-199604000-00005

16. Pavlov VV, Samokhin AG, Kozlova YuN, Fedorov EA, Prokhorenko VM, Kretien SO, et al. Method for assessing the effectiveness of phage therapy in the treatment of surgical infections: Patent N 2624511 of the Russian Federation. 2017; (19). (In Russ.)

17. Chow SC, Shao J, Wang H, Lokhnygina Y. *Sample size calculations in clinical research.* Chapman and Hall/CRC; 2017

18. Samokhin AG, Fedorov EA, Kozlova YuN, Tikunova NV, Pavlov VV, Morozova VV, et al. Application of lytic bacteriophages in surgical treatment of paraprosthesis infection of a hip joint endoprosthesis (pilot study). *Modern problems of science and education.* 2016; 6: 209. URL: <https://www.science-education.ru/article/view?id=25851> [Date of access: 02.09.2020]. (In Russ.). doi: 10.17513/spno.25851

19. Lora-Tamayo J, Euba G, Cobo J, Horcajada JP, Soriano A, Sandoval E, et al. Short- versus long-duration levofloxacin plus rifampicin for acute staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: A randomised clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2016; 48(3): 310-316. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.05.021

20. Byren I, Rege S, Campanaro E, Yankelev S, Anastasiou D, Kuropatkin G, et al. Randomized controlled trial of the safety and efficacy of Daptomycin versus standard-of-care therapy for management of patients with osteomyelitis associated with prosthetic devices undergoing two-stage revision arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(11): 5626-5632. doi: 10.1128/AAC.00038-12

21. Bozhkova SA, Kasimova AR, Tikhilov RM, Polyakova EM, Rukina AN, Shabanova VV, et al. Adverse trends in the etiology of orthopedic infection: results of 6-year monitoring of the structure and resistance of leading pathogens. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2018; 24(4): 20-31. (In Russ.). doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31

22. Mullen A, Wieland HJ, Wieser ES, Spannhake EW, Marinon RS. Perioperative participation of orthopedic patients and surgical staff in a nasal decolonization intervention to reduce *Staphylococcus* spp. surgical site infections. *Am J Infect Control*. 2017; 45(5): 554-556. doi: 10.1016/j.ajic.2016.12.021
23. Rosteius T, Jansen O, Fehmer T, Baecker H, Citak M, Schilthauer TA, et al. Evaluating the microbial pattern of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Med Microbiol*. 2018; 67(11): 1608-1613. doi: 10.1099/jmm.0.000835
24. Gorski A, Miedzybrodzki R, Borysowski J, Weber-Dabrowska B, Lobočka M, Fortuna W, et al. Bacteriophage therapy for the treatment of infections. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009; 10(8): 766-774.
25. Kutateladze M, Adamia R. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. *Trends Biotechnol*. 2010; 28(12): 591-595. doi: 10.1016/j.tibtech.2010.08.001
26. Morozova V, Kozlova Y, Shedko E, Babkin I, Kurilshikov A, Bokovaya O, et al. Isolation and characterization of a group of new *Proteus* bacteriophages. *Arch Virol*. 2018; 163(8): 2189-2197. doi: 10.1007/s00705-018-3853-3
27. Sabitova Y, Fomenko N, Tikunov A, Stronin O, Khasnatinov M, Abmed D, et al. Multilocus sequence analysis of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates from Western Siberia, Russia and Northern Mongolia. *Infect Genet Evol*. 2018; 62: 160-169. doi: 10.1016/j.meegid.2018.04.015
28. Kakasis A, Panitsa G. Bacteriophage therapy as an alternative treatment for human infections. A comprehensive review. *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 53(1): 16-21. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.004
29. Moelling K, Broecker F, Willy C. A wake-up call: we need phage therapy now. *Viruses*. 2018; 10(12): 688. doi: 10.3390/v10120688
30. Sohail M, Latif Z. Prevalence and antibiogram of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from medical device-related infections; a retrospective study in Lahore, Pakistan. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2017; 50(5): 680-684. doi: 10.1590/0037-8682-0352-2016
31. Leung F, Richards CJ, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Two-stage total hip arthroplasty: How often does it control methicillin-resistant infection? *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469(4): 1009-1015. doi: 10.1007/s11999-010-1725-6
32. Parvizi J, Azzam K, Ghanem E, Austin MS, Rothman RH. Periprosthetic infection due to resistant staphylococci: Serious problems on the horizon. *Clin Orthop Relat Res*. 2009; 467(7): 1732-1739. doi: 10.1007/s11999-009-0857-z
33. Santoso A, Anwar IB, Sibarani TS, Soetjahjo B, Yoon TR, Park K, et al. The results of two-stage revision for methicillin-resistant periprosthetic joint infection (PJI) of the hip. *Orthop J Sports Med*. 2020; 8(5): 18-23. doi: 10.5704/MOJ.2003.003
34. Abdelaziz H, Grüber H, Gehrke T, Salber J, Citak M. What are the factors associated with re-revision after one-stage revision for periprosthetic joint infection of the hip? A case-control study. *Clin Orthop Relat Res*. 2019; 477(10): 2258-2263. doi: 10.1097/CORR.0000000000000780
35. Zahar A, Klaber I, Gerken AM, Gehrke T, Gebauer M, Lausmann C, et al. Ten-year results following one-stage septic hip exchange in the management of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2019; 34(6): 1221-1226. doi: 10.1016/j.arth.2019.02.021
36. Zeller V, Lhotellier L, Marmor S, Leclerc P, Krain A, Graff W, et al. One-stage exchange arthroplasty for chronic periprosthetic hip infection: Results of a large prospective cohort study. *JBJS*. 2014; 96(1): e1. doi: 10.2106/JBJS.L.01451
37. Petrova NV. Evidence-based diagnosis of implant-associated infection in orthopedic surgery. *Spine Surgery*. 2012; 1: 74-83. (In Russ.). doi: 10.14531/ss2012.1.74-83
38. Izakovicova P, Borens O, Trampuz A. Periprosthetic joint infection: Current concepts and outlook. *EFORT Open Rev*. 2019; 4(7): 482-494. doi: 10.1302/2058-5241.4.180092
39. Lewis K. Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nat Rev Microbiol*. 2007; 5(1): 48-56. doi: 10.1038/nrmicro1557
40. Gefen O, Balaban NQ. The importance of being persistent: Heterogeneity of bacterial populations under antibiotic stress. *FEMS Microbiol. Rev*. 2009; 33(4): 704-717. doi: 10.1111/j.1574-6976.2008.00156.x
41. Bigger JW. Treatment of Staphylococcal infections with penicillin by intermittent sterilization. *Lancet*. 1944; 244(6320): 497-500. doi: 10.1016/S0140-6736(00)74210-3
42. Balaban NQ, Gerdes K, Lewis K, McKinney J. A problem of persistence: Still more questions than answers? *Nature Rev Microbiol*. 2013; 11(8): 587-591. doi: 10.1038/nrmicro3076
43. Lewis K. Persister cells. *Annu Rev Microbiol*. 2010; 64(1): 357-372. doi: 10.1146/annurev.micro.112408.134306
44. Fenton M, McAuliffe O, O'Mahony J, Coffey A. Recombinant bacteriophage lysins as antibacterials. *Bioeng Bugs*. 2010; 1(1): 9-16. doi: 10.4161/bbug.1.1.9818
45. Hughes KA, Sutherland IW, Jones MV. Biofilm susceptibility to bacteriophage attack: The role of phage-borne polysaccharide depolymerase. *Microbiology*. 1998; 144(11): 3039-3047. doi: 10.1099/00221287-144-11-3039

Сведения об авторах

Фёдоров Евгений Александрович – врач травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения № 2, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, e-mail: evgeniifedorov1987@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4084-4956>

Кретъен Светлана Олеговна – заведующая бактериологической лабораторией, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, e-mail: Skretien@niito.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0074-8062>

Самохин Александр Геннадьевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лабораторно-экспериментального отдела, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-5599-3925>

Тикунова Нина Викторовна – заведующая лабораторией молекулярной биологии, ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, e-mail: tikunova@niboch.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1687-8278>

Корыткин Андрей Александрович – кандидат медицинских наук, директор, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-9231-5891>

Павлов Виталий Викторович – доктор медицинских наук, начальник научно-исследовательского отделения эндопротезирования и эндоскопической хирургии суставов, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, e-mail: pavlovdoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8997-7330>

Information about the authors

Evgeny A. Fedorov – Orthopedic Traumatologist at the Trauma-Orthopedic Department N 2, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, e-mail: evgeniifedorov1987@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4084-4956>

Svetlana O. Kretien – Head of the Bacteriological Laboratory, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, e-mail: Skretien@niito.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0074-8062>

Alexander G. Samokhin – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory and Experimental Department, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, <https://orcid.org/0000-0001-5599-3925>

Nina V. Tikunova – Head of the Laboratory of Molecular Biology, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: tikunova@niboch.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1687-8278>

Andrey A. Korytkin – Cand. Sc. (Med.), Director, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, <https://orcid.org/0000-0001-9231-5891>

Vitaliy V. Pavlov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Endoprosthesis and Endoscopic Joint Surgery Research Department, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, e-mail: pavlovdoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8997-7330>

Вклад авторов

Фёдоров Е.А. – проведение исследования, идея, обсуждение концепции, апробация методики, подборка и анализ материала, формулирование выводов, формирование текста статьи, редакция.

Кретьен С.О. – участие в проведении исследования, участие в обсуждении концепции и анализе материала.

Самохин А.Г. – статистический анализ данных, участие в обсуждении концепции и анализе материала, редакция.

Тикунова Н.В. – идея, участие в обсуждении концепции и анализе материала, редакция.

Корыткин А.А. – организация проведения исследования, обсуждение концепции, редакция.

Павлов В.В. – научный руководитель проекта, идея, организация проведения исследования, обсуждение концепции, редакция.

КОРОНАВИРУСНАЯ БОЛЕЗНЬ 2019 (COVID-19): НЕТОЗ-АССОЦИИРОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ, РЕГУЛИРУЮЩЕЙ ОБРАЗОВАНИЕ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ЛОВУШЕК (NETS)

Айтбаев К.А. ¹,
Муркамилов И.Т. ^{2,3},
Фомин В.В. ⁴,
Кудайбергенова И.О. ²,
Юсупов Ф.А. ⁵

¹ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины (720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3, Кыргызстан)

² Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, Кыргызстан)

³ ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина (720000, г. Бишкек, ул. Киевская, 44, Кыргызстан)

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Россия)

⁵ Ошский государственный университет (723500, г. Ош, ул. Ленина, 331, Кыргызстан)

Автор, ответственный за переписку:
Муркамилов Илхом Торобекович,
e-mail: murkamilov.i@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Инфекционное заболевание COVID-19, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, характеризуется высокой контагиозностью, сложностью патогенеза и непредсказуемостью клинического течения. В тяжёлых случаях, которым особенно подвержены мужчины, лица пожилого возраста и люди с такими основными заболеваниями, как ожирение, диабет, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые и хронические респираторные заболевания, инфекция приводит к дыхательной недостаточности и смерти вследствие развития обширной воспалительной реакции. В результате многих исследований установлено, что одной из ведущих причин тяжёлого течения и смерти пациентов с COVID-19 является развитие у них коагулопатии, то есть повышенного тромбообразования в мелких сосудах вследствие излишней активности нейтрофилов, которые для защиты хозяина и противодействия распространению вирусов формируют так называемые внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs, neutrophil extracellular traps). Хотя NETs играют полезную роль в защите своего хозяина от патогенов, их чрезмерное образование может вызвать каскад неблагоприятных реакций, включающих выработку антител против ДНК хозяина (аутоиммунизация), повреждение окружающей ткани или возникновение тромбозомболических осложнений. Поэтому внеклеточные ловушки нейтрофилов и их маркеры были идентифицированы в качестве объектов новых терапевтических стратегий, направленных на уменьшение тяжести заболевания COVID-19 и/или уровня смертности. В данной статье приводится описание строения NET, а также анализируются молекулярные механизмы, способствующие их чрезмерной генерации. Кроме того, обсуждаются перспективы терапии COVID-19, направленной на регулирование формирования внеклеточных ловушек путём создания лекарств, как лимитирующих производство NET-структур, так и растворяющих их избыточное количество в организме больных.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, NET, нейтрофилы

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): нетоз-ассоциированные механизмы прогрессирования и перспективы терапии, регулирующей образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 64-73. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.6

Статья поступила: 13.06.2021

Статья принята: 06.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19): NETOSIS-ASSOCIATED MECHANISMS OF PROGRESSION AND PROSPECTS FOR THERAPY REGULATING THE FORMATION OF NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS (NETS)

Aitbaev K.A.¹,
Murkamilov I.T.^{2,3},
Fomin V.V.⁴,
Kudaibergenova I.O.²,
Yusupov F.A.⁵

¹ Scientific and Research Institute
of Molecular Biology and Medicine
(Togolok Moldo str. 3, Bishkek 720040,
Kyrgyzstan)

² I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical
Academy (Akhunbaeva str. 92, Bishkek
720020, Kyrgyzstan)

³ B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic
University (Kievskaya str. 44, Bishkek
720000, Kyrgyzstan)

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University of the Ministry
of Health Care of Russian Federation
(Sechenov University) (Trubetskaya str.
8 build. 2, Moscow 119991, Russian
Federation)

⁵ Osh State University (Lenina str. 331,
Osh 723500, Kyrgyzstan)

Corresponding author:
Ilkhom T. Murkamilov, e-mail:
murkamilov.i@mail.ru

ABSTRACT

Infectious disease COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 coronavirus is characterized by high contagiousness, complexity of pathogenesis and unpredictability of the clinical course. In severe cases, which are especially susceptible to men, the elderly and people with underlying medical conditions such as obesity, diabetes, hypertension, cardiovascular and chronic respiratory diseases, the infection leads to respiratory failure and death due to the development of an extensive inflammatory reaction. As a result of many studies, it has been established that one of the leading causes of the severe course and death of patients with COVID-19 is the development of coagulopathy, that is, increased thrombus formation in small vessels due to excessive activity of neutrophils, which form the so-called neutrophil extracellular traps (NETs). Although NETs play a useful role in protecting their host from pathogens, their overgrowth can trigger a cascade of adverse reactions including: the production of antibodies against the host's DNA (autoimmunization); damage to surrounding tissue; or the occurrence of thromboembolic complications. Therefore, extracellular neutrophil traps and their markers have been identified as targets for new therapeutic strategies aimed at reducing the severity of COVID-19 disease and/or mortality. This article describes the structure of NETs, as well as analyzes the molecular mechanisms that contribute to their overgeneration. In addition, the prospects for COVID-19 therapy aimed at regulating the formation of extracellular traps by creating drugs both limiting the production of NET structures and dissolving their excess amounts in the body of patients are discussed.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, NET, neutrophils

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Yusupov F.A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): NETosis-associated mechanisms of progression and prospects for therapy regulating the formation of neutrophil extracellular traps (NETs). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 64-73. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.6

Received: 13.06.2021

Accepted: 06.08.2021

Published: 12.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

В XXI веке коронавирусы были признаны одними из наиболее важных патогенных вирусов человека, которые влияют на глобальную систему здравоохранения и вызывают серьёзную озабоченность в мире [1]. Коронавирусы, принадлежащие к отряду Nidovirales, подразделяются на четыре рода: альфа, бета, дельта и гамма [2]. Возникшая в конце 2019 г. в Китае пандемия нового коронавирусного заболевания (COVID-19), возбудителем которого стал SARS-CoV-2, представитель вирусов рода бета, быстро распространилась на все страны мира. Молниеносное распространение заболевания вследствие респираторного механизма передачи инфекции, сложность патогенеза, непредсказуемость клинического течения, быстрое прогрессирование с развитием тяжёлых и смертельных осложнений – всё это явилось новым вызовом, огромной научной, медицинской и социальной проблемой для всего мирового сообщества.

Патогенез заболевания COVID-19 оказался очень сложным. Вследствие широкого распространения вирусного рецептора в тканях инфекция потенциально могла поражать не только дыхательные органы, но и все остальные ткани организма [3]. Кроме того, инфекция вызывала так называемый «цитокиновый шторм», который приводил к более выраженному воспалению и повреждению тканей, особенно у мужчин, лиц пожилого возраста и людей с сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия и хронические респираторные заболевания [4–7].

Одна из основных причин высокой смертности в первые месяцы болезни заключалась в незнании патогенеза COVID-19 и отсутствии вследствие этого биомаркеров заболевания. Данное обстоятельство, во-первых, не позволяло проводить эффективную патогенетическую терапию болезни, а во-вторых, не давало возможности быстро распределять пациентов по группам тяжести после постановки диагноза, чтобы обеспечить оптимальное распределение ресурсов. Поэтому научное сообщество остро нуждалось в надёжных биомаркерах, позволяющих стратифицировать пациентов с высоким риском, у которых заболевание будет быстро прогрессировать до тяжёлых осложнений и смерти. В свою очередь идентификация новых биомаркеров открывала пути к пониманию вирусных патогенетических механизмов, а также клеточных и органных повреждений. В этой связи поиску подходящих биомаркеров, которые могут указывать на повреждение тех или иных тканей, а также быть полезными для скрининга, клинического ведения и предотвращения серьёзных осложнений, придаётся в настоящее время большое значение. В конечном итоге от этого зависит и выбор подходящего лекарственного средства для облегчения состояния пациента.

В результате проведённых исследований было установлено, что одной из ведущих причин смерти пациентов с COVID-19 является развитие коагулопатии [8, 9]. Так, уровень Д-димера плазмы крови (продукт распада фибрина) был статистически значимо выше у пациентов

с COVID-19, которые впоследствии умерли, по сравнению с выжившими пациентами [10–12]. У пациентов с тяжёлой формой COVID-19 отмечались также снижение количества тромбоцитов [13, 14] и пролонгация протромбинового времени [15]. Особый интерес у исследователей вызвали данные по увеличению у тяжёлых пациентов с COVID-19 общего числа нейтрофилов и показателя отношения количества нейтрофилов к количеству лимфоцитов [16].

Как известно, нейтрофилы первыми попадают в очаги инфекции, где они обезвреживают патогены за счёт окислительного взрыва. Однако известен и другой способ, посредством которого нейтрофилы защищают хозяина от вторжения инфекции. Этот способ состоит в формировании нейтрофилами внеклеточных ловушек (NETs, neutrophil extracellular traps), в которых улавливаются и в дальнейшем погибают патогены. Поскольку образование NETs не только имеет полезную функцию (защищает хозяина от патогенов), но и связано с нежелательными для здоровья явлениями и, в частности, с тромбообразованием в мелких сосудах, вышеозначенные симптомы нарушения системы свёртывания крови позволили предположить, что NETs являются одними из главных факторов, способствующих развитию протромботического состояния при COVID-19. По-видимому, у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 на фоне развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) чрезмерная активация тромбоцитов вызывает образование NETs, которые накапливаются на альвеолярном уровне и участвуют в эпителиальном и эндотелиальном повреждении. Эти предположения были подтверждены результатами патологоанатомических работ, где указывается обширная нейтрофильная инфильтрация лёгочной ткани с образованием NET-структур у умерших пациентов с COVID-19 [17].

НЕТОЗ КАК ЗАЩИТНАЯ РЕАКЦИЯ ОРГАНИЗМА ХОЗЯИНА ОТ ВТОРЖЕНИЯ ИНФЕКЦИИ

Роль системы коагуляции заключается в защите организма хозяина не только от кровотечения и травм, но и от вторжения инфекционных агентов, таких как вирусы [18]. Поэтому активацию свёртывающей системы крови после вирусной инвазии можно рассматривать как защитный ответ иммунной системы против возбудителя инфекции с целью устранения этиологического агента посредством стимуляции тромбообразования [19]. Коагуляция и врождённый иммунитет используют общие пути для противодействия повреждению и вторжению вирусов. Эти пути могут включать, например, факторы, участвующие в развитии коагуляции и воспалительного процесса. Так, у пациентов с COVID-19 наблюдаются высокие уровни интерлейкина 6, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена, которые связаны с воспалением [20, 21, 22]. Воспалительный процесс, развивающийся после проникновения инфекционного агента и активации коагуляции, является возможной причиной повышенных уровней Д-димера.

В свою очередь повышенные уровни D-димера связаны с высокой частотой развития ДВС-синдрома и в конечном итоге – с повышением смертности среди пациентов с COVID-19 [23]. Хотя точный механизм коагуляции из-за инфекции SARS-CoV-2 ещё полностью не определён, тем не менее, получены данные о влиянии на этот процесс так называемого нетоза – вида программируемой клеточной гибели, происходящей у нейтрофилов, в результате которого особая популяция нейтрофилов способна продуцировать NETs – внеклеточные ловушки, состоящие из длинных липких нитей деконденсированного хроматина, гистоновых белков и гранулярных компонентов. Нетоз является одним из древнейших механизмов защиты, обеспечивающих иммобилизацию и гибель патогенов (бактерий, вирусов и грибов) [24].

Как известно, нейтрофилы играют ключевую роль в реакциях врождённого иммунного ответа организма, составляя первую линию защиты в борьбе с широким спектром болезнетворных микроорганизмов. Во время инфекции эта защитная функция клеток осуществляется через фагоцитоз, дегрануляцию антибактериальных белков, генерацию активных форм кислорода (АФК), а также рекрутирование и активацию других иммунокомпетентных клеток. В 2004 г. V. Brinkmann et al. опубликовали новаторское открытие важного свойства нейтрофильных гранулоцитов – их способности создавать NET. Авторы этой новаторской работы на основании изображений, полученных с электронного микроскопа, описали структуру NET в виде тонких, гладких нитей ДНК диаметром от 15 до 17 нм и глобулярных доменов примерно 25 нм в диаметре. Кроме того, было показано присутствие гистоновых белков, включая H1, H2A, H2B, H3 и H4, а также комплекса H2A – H2B – ДНК в глобулярных доменах ловушек нейтрофилов [25]. Улавливание болезнетворных микробов происходило внутри сети, состоящей из волокон ДНК, что предотвращало их распространение и позволяло концентрировать антимикробные факторы в очаге инфекции [26].

Анализ структуры NET продемонстрировал присутствие белков, обнаруженных в гранулах нейтрофилов, таких как эластаза нейтрофилов (NE, neutrophil elastase), катепсин G, миелопероксидаза (MPO, myeloperoxidase), протеиназа 3, бактерицидный фактор увеличения проницаемости (BPI, bactericidal permeability-increasing), лактоферрин, кателицидин hCAP/LL37, пентраксин 3, лизоцим или α -дефенсин [27]. Кроме того, были определены ферменты, которые играют ключевую роль в формировании NET:

- НАДФН-оксидаза – участвует в процессе производства АФК;
- NE – разлагает внутриклеточные белки и инициирует распад клеточных ядер;
- протеин аргининдеиминаза 4 (PAD4, protein arginine deiminase 4) – цитруллинирует гистоны для облегчения деконденсации и высвобождения хромосомной ДНК;
- газдермин D – отвечает за образование пор в клеточной мембране, позволяя выталкивать ловушки за пределы клеточной стенки.

Хотя NET играют полезную роль в защите хозяина от патогенов, обширное распространение воспаления, связанное с их наличием, может вызвать каскад неблагоприятных реакций. Примерами таких реакций являются выработка антител против ДНК хозяина (аутоиммунизация), повреждение окружающей ткани или возникновение атеротромботических событий [27–38]. Исследование механизмов, регулирующих генерацию сетей, показало, что среди воспалительных цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе COVID-19, содержится IL-1 β – ключевой индуктор в создании NET в условиях как *in vivo*, так и *in vitro*. Также наблюдалась обратная ситуация, когда именно сети стимулировали макрофаги для увеличения продукции предшественника IL-1 β , что указывает на определённую положительную связь между IL-1 β и NET. Это побудило исследователей к формулированию гипотезы о том, что «петля обратной связи», созданная IL-1 β и NET, может привести к чрезмерному повреждению альвеол и лёгочного эндотелия, наблюдаемому у пациентов с выраженным прогрессированием COVID-19 [28, 39, 40–42]. Повреждение эндотелия, как показано, вызывает высвобождение фактора фон Виллебранда (vWF), который активирует тромбоциты и нейтрофилы крови. Активированные тромбоциты в свою очередь дополнительно стимулируют нейтрофилы к выработке NET, которые становятся структурой, в которой тромбоциты, эритроциты и фибрины крови, собираясь воедино, способствуют образованию тромбов [40, 43–46].

Чрезмерное образование NETs у пациентов с COVID-19 подтверждается повышенными концентрациями маркеров NETs, таких как циркулирующая свободная ДНК (cfDNA, circulating free DNA), ДНК-МРО и комплексы ДНК-NE. Кроме того, сообщалось об усиленном цитруллинировании гистонов H3 (citH3) у пациентов с COVID-19. Уровни как citH3, так и cfДНК положительно коррелировали с количеством лейкоцитов и нейтрофилов, при этом cfДНК положительно коррелировала с СРБ и лактатдегидрогеназой. Активность NE в крови была в 30–60 раз выше у пациентов с прогрессирующей формой заболевания COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми [47, 48]. Также было показано, что сыворотки, полученные от пациентов с COVID-19, обладают свойством стимулировать образования NET в контрольных нейтрофилах [48]. Ингибирование сигнального пути NF- κ B уменьшало воспаление и повышало выживаемость мышей, инфицированных SARS-CoV [39, 49]. Кроме того, SARS-CoV вызывал значительно более сильный врождённый ответ, индуцированный через путь NF- κ B, у старых экспериментальных животных, чем у молодых. Это может объяснить более выраженное прогрессирование COVID-19 у пожилых людей. Во время инфекции SARS-CoV-2 уровень АФК у пожилых людей может вызывать чрезмерную активацию NF- κ B, что приводит к повреждению тканей, вызванному воспалением [34]. Точно так же повышенная восприимчивость мужчин к оксидативному стрессу может быть причиной их большей предрасположенности к более выраженному прогрессированию COVID-19 по сравнению с женщинами [39].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19, НАПРАВЛЕННЫЕ НА РЕГУЛЯЦИЮ ФОРМИРОВАНИЯ NETS

2020 год стал периодом интенсивных исследований по разработке эффективных методов лечения пациентов с диагнозом COVID-19. Особенно интересными представляются исследования по разработке лекарств, регулирующих производство NETs. По механизму действия эти лекарства могут быть разделены на: 1) ингибиторы частиц, таких как NE, PAD4 и газдермин D, которые необходимы для создания сетей; 2) вещества, способные растворять чрезмерные количества NETs. Было показано, что Cl-амидин (ингибитор PAD4) может ограничивать формирование NET и, следовательно, предотвращать развитие тромбоза; однако до сих пор эти наблюдения проводились только на животных моделях [50, 51, 52]. Другие препараты, которые ингибируют генерацию NET (например, ингибиторы газдермина D), находятся в настоящее время на стадии доклинических испытаний. Есть сообщения, что дисульфирам (препарат, используемый для лечения алкоголизма) эффективно подавляет газдермин D и уменьшает повреждение лёгких на животных моделях [28].

Кроме того, есть сообщения о том, что дипиридамо́л (ингибитор захвата аденозина), антиагрегационный препарат, одобренный FDA (Food and Drug Administration, США), является также ингибитором образования NET (через активацию аденозиновых рецепторов A2A) [53], о чём недавно сообщили Y. Zuo et al. [48].

Также имеется информация о том, что дорназа альфа, или рекомбинантная дезоксирибонуклеаза человека (ДНКазы1), вводимая путём ингаляции, может использоваться для растворения NET в дыхательных путях пациентов с муковисцидозом для облегчения симптомов, связанных с воспалением. Обычно она доставляется с помощью небулайзера, но из-за высокого риска распыления вируса SARS-CoV-2 и создания угрозы для медицинских работников и других пациентов его применения избегают [28]. Использование ДНКазы1 может также в качестве побочного эффекта вызывать высвобождение протеаз, присутствующих в структуре NET, таких как NE, которые могут иметь потенциальные цитотоксические свойства [54]. Тем не менее, дорназа альфа входит в список лекарственных средств базисной терапии для больных муковисцидозом, в том числе с тяжёлыми осложнениями, при которых требуется искусственная вентиляция лёгких в отделении интенсивной терапии [55]. Кроме того, относительно недавно в Российской Федерации разработан и зарегистрирован первый биоаналог дорназы альфа – препарат Тигераза® (АО «ГЕНЕРИУМ», регистрационное удостоверение № ЛП-005537, дата регистрации 23.05.2019), прошедший необходимый комплекс доклинических и клинических исследований, по данным которых подтверждено его соответствие референтному препарату [56].

Клинические исследования по идентификации ингибиторов NE в настоящее время очень продвинуты. Так, сивеластат, ингибитор NE, был одобрен для лечения

ОРДС в Японии и Южной Корее. Завершена первая фаза тестирования для ингибиторов NE нового поколения, включая лоноделестат (POL6014), альвелестат, CHF6333 и элафин [28, 40, 57].

Предполагается, что анакинра, канакинумаб и рилонасепт, ингибиторы IL-1 β , могут нарушить петлю обратной связи IL-1 β /NETs. Исследования, призванные подтвердить эффективность применения анакинры при COVID-19, продолжаются в настоящее время [28, 41, 57].

Также проводятся исследования колхицина, который может подавлять как рекрутирование нейтрофилов к участкам воспаления, так и выработку IL-1 β [54, 58].

Поскольку клетки эндотелия экспрессируют ACE2 и чувствительны к SARS-CoV-2 инфекции, есть шанс прервать распространение инфекции с помощью растворимых частиц ACE2, которые, вероятно, также ингибируют рекрутинг нейтрофилов и чрезмерное формирование NETs. Из-за вышеупомянутых возможных взаимодействий между нейтрофилами и тромбоцитами стоит отметить, что введение аспирина снижает образование ловушек нейтрофилов в лёгочной микроциркуляции и плазме крови [54].

Было замечено, что глибурид, препарат для лечения диабета, классифицируемый как сульфонилмочевина, может блокировать активацию инфламмосомы NLRP3 за счёт ингибирования АТФ-чувствительных K⁺-каналов. Однако предполагается, что доза, необходимая для достижения желаемого эффекта *in vivo*, была бы слишком велика и, скорее всего, вызвала бы гипогликемию [40]. Метформин (N, N-диметилбигуанид) – ещё один противодиабетический препарат – напрямую связывает алармин HMGB1, подавляя его провоспалительные свойства, и косвенно может способствовать снижению перепроизводства NET [54, 59, 60, 61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ приведённых в обзоре исследований чётко указывает на существенное участие NETs в иммунопатологии COVID-19 и связанных с ним тяжёлых осложнений в результате обострения воспалительного процесса. Хотя вклад нейтрофилов и NET, а также других клеток иммунной системы и медиаторов иммунологического ответа при COVID-19 всё ещё нуждается в более точных и обширных исследованиях, тем не менее, результаты, достигнутые на данном этапе исследований, позволяют идентифицировать NET и их маркеры в качестве объектов новых терапевтических стратегий, направленных на уменьшение тяжести заболевания COVID-19 и/или уровня смертности. Если широко проводимые в настоящее время клинические исследования подтвердят эффективность и безопасность препаратов, направленных на регулирование формирования NET у пациентов с COVID-19, то медицинская общественность получит в руки мощное средство, позволяющее как предупредить, так и лечить тяжёлые клинические проявления коронавирусной инфекции 2019 года.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14(8): 523. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81
2. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 418-423. doi: 10.1002/jmv.25681
3. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID19 and multi-organ response. *Curr Probl Cardiol.* 2020; 45(8): 100618. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. Collaboration HAS. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
5. Li Y, Xia L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Role of chest CT in diagnosis and management. *Am J Roentgenol.* 2020; 214(6): 1280-1286. doi: 10.2214/AJR.20.22954
6. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(3): 247-250. doi: 10.1016/j.jsx.2020.03.013
7. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 in patients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(1): 110-118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
8. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood J Am Soc Hematol.* 2020; 135(23): 2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000
9. Becker RC. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50(1): 54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3
10. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4): 844-847. doi: 10.1111/jth.14768
11. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6): 1324-1329. doi: 10.1111/jth.14859
12. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
13. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020; 506: 145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
14. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020; 323(15): 1488-1494. doi: 10.1001/jama.2020.3204
15. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(9): 2103-2109. doi: 10.1111/jth.14975
16. Wang J. Cytokine storm and leucocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol.* 2020; 108(1): 17-41. doi: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R
17. Lachowicz-Scroggins ME, Dunican EM, Charbit AR, Raymond W, Looney MR, Peters MC, et al. Extracellular DNA, neutrophil extracellular traps, and inflammasome activation in severe asthma. *Am J Respir Crit. Care Med.* 2019; 199(9): 1076-1085. doi: 10.1164/rccm.201810-1869OC
18. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation in infectious disease. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36(4): 367-377. doi: 10.1055/s-0030-1254046
19. Antoniak S. The coagulation system in host defense. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018; 2(3): 549-557. doi: 10.1002/rth2.12109
20. Levi M, Thachil J. Coronavirus disease 2019 coagulopathy: Disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy either, neither, or both. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(7): 781-784. doi: 10.1055/s-0040-1712156
21. Gilli T, Benelli G, Buscarini E, Canetta C, La Piana G, Merli G, et al. SARS-COV-2 comorbidity network and outcome in hospitalized patients in Crema, Italy. *Medrxiv.* 2020; 10: P10008. doi: 10.1371/journal.pone.0248498
22. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: What can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38(2): 337-342.
23. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: A pooled analysis. *Thromb Haemost.* 2020; 120(5): 876. doi: 10.1055/s-0040-1709650
24. McDonald B, Urrutia R, Yipp BG, Jenne CN, Kuberski P. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe.* 2012; 12(3): 324-333. doi: 10.1016/j.chom.2012.06.011
25. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303: 1532-1535. doi: 10.1126/science.1092385
26. Mozzini C, Girelli D. The role of neutrophil extracellular traps in COVID-19: Only an hypothesis or a potential new field of research? *Thromb Res.* 2020; 191: 26-27. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.031
27. Dabrowska D, Jabłońska E, Garley M, Ratajczak-Wrona W, Iwaniuk A. New aspects of the biology of neutrophil extracellular traps. *Scand J Immunol.* 2016; 84(6): 317-322. doi: 10.1111/sji.12494
28. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020; 217: e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652
29. Thierry AR, Roch B. SARS-CoV2 may evade innate immune response, causing uncontrolled neutrophil extracellular traps formation and multi-organ failure. *Clin Sci.* 2020; 134: 1295-1300. doi: 10.1042/CS20200531
30. Tomar B, Anders HJ, Desai J, Mulay SR. Neutrophils and neutrophil extracellular traps drive necroinflammation in COVID-19. *Cells.* 2020; 9: 1383. doi: 10.3390/cells9061383
31. Nakazawa D, Ishizu A. Immunothrombosis in severe COVID-19. *EBioMedicine.* 2020; 59: 102942. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102942
32. Santocki M, Kolaczowska E. On neutrophil extracellular trap (NET) removal: What we know thus far and why so little. *Cells.* 2020; 9(9): 2079. doi: 10.3390/cells9092079
33. Воробьева Н.В., Черняк Б.В. НЕТоз: молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии. *Биохимия.* 2020; 85(10): 1383-1397. doi: 10.31857/S0320972520100061

34. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémadi M, Massaad C, Nuss P, et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(9): 515-516. doi: 10.1038/s41577-020-0407-1
35. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: Tangled up in NETs. *Blood.* 2014; 123(18): 2768-2776. doi: 10.1182/blood-2013-10-463646
36. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD Jr, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107: 15880-15885. doi: 10.1073/pnas.1005743107
37. Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS, Thomas GM, Martinod K, De Meyer SF, et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(1): 136-144. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x
38. Muly SR, Anders HJ. Neutrophils and neutrophil extracellular traps regulate immune responses in health and disease. *Cells.* 2020; 9: 2130. doi: 10.3390/cells9092130
39. Schönrich G, Raftery MJ, Samstag Y. Devilishly radical NETwork in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Adv Biol Regul.* 2020; 77: 100741. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100741
40. Yaqinuddin A, Kashir J. Novel therapeutic targets for SARS-CoV-2-induced acute lung injury: Targeting a potential IL1 β /neutrophil extracellular traps feedback loop. *Med Hypotheses.* 2020; 143: 109906. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109906
41. Yaqinuddin A, Kvietyus P, Kashir J. COVID-19: Role of neutrophil extracellular traps in acute lung injury. *Respir Investig.* 2020; 58: 419-420. doi: 10.1016/j.resinv.2020.06.001
42. Allegra A, Innao V, Allegra AG, Musolino C. Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: Pathogenesis and management strategies. *Ann Hematol.* 2020; 99: 1953-1965. doi: 10.1007/s00277-020-04182-4
43. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: The clot thickens! *Eur Respir J.* 2020; 56: 2001608. doi: 10.1183/13993003.01608-2020
44. Pujhari S, Paul S, Ahluwalia J, Rasgon JL. Clotting disorder in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Rev Med Virol.* 2021; 31(3): e2177. doi: 10.1002/rmv.2177
45. Yang J, Wu Z, Long Q, Huang J, Hong T, Liu W, et al. Insights into immunothrombosis: The interplay among neutrophil extracellular trap, von Willebrand factor, and ADAMTS13. *Front Immunol.* 2020; 11: 610696. doi: 10.3389/fimmu.2020.610696
46. Biswas S, Thakur V, Kaur P, Khan A, Kulshrestha S, Kumar P. Blood clots in COVID-19 patients: Simplifying the curious mystery. *Med Hypotheses.* 2021; 146: 110371. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110371
47. Leppkes M, Knopf J, Naschberger E, Lindemann A, Singh J, Herrmann I, et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine.* 2020; 58: 102925. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102925
48. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020; 5: e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999
49. Imai Y, Kuba K, Neely GG, Yaghubian-Malhami R, Perkmann T, van Loo G, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell.* 2008; 133(2): 235-249. doi: 10.1016/j.cell.2008.02.043
50. Thierry AR, Roch B. Neutrophil extracellular traps and by-products play a key role in COVID-19: Pathogenesis, risk factors, and therapy. *J Clin Med.* 2020; 9: 2942. doi: 10.3390/jcm9092942
51. Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis. *Circ Res.* 2017; 120: 736-743. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309692
52. Knight JS, Luo W, O'Dell AA, Yalavarthi S, Zhao W, Subramanian V, et al. Peptidylarginine deiminase inhibition reduces vascular damage and modulates innate immune responses in murine models of atherosclerosis. *Circ Res.* 2014; 114(6): 947-956. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303312
53. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine.* 2020; 133: 155151. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155151
54. Dabrowska D, Jabłońska E, Garley M, Sawicka-Powierza J, Nowak K. The phenomenon of neutrophil extracellular traps in vascular diseases. *Arch Immunol Ther Exp.* 2018; 66(4): 273-281. doi: 10.1007/s00005-018-0505-y
55. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Шмарина Г.В., Красовский С.А., Кудлай Д.А., Маркова О.А., и др. Дорназа альфа в лечении COVID-19: разрушение нейтрофильных внеклеточных ловушек. *Пульмонология.* 2020; 30(3): 344-349. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-344-349
56. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Абдулганиева Д.И., Ашерова И.К., Зильбер И.Е., Тришина С.В., и др. Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы. *Пульмонология.* 2019; 29(6): 695-706. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706
57. Chiang CC, Korinek M, Cheng WJ, Hwang TL. Targeting neutrophils to treat acute respiratory distress syndrome in Coronavirus disease. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 572009. doi: 10.3389/fphar.2020.572009
58. Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and neutrophils: The relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediat Inflamm.* 2020; 2020: 8829674. doi: 10.1155/2020/8829674
59. Cicco S, Cicco G, Racanelli V, Vacca A. Neutrophil extracellular traps (NETs) and damage-associated molecular patterns (DAMPs): Two potential targets for COVID-19 treatment. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 7527953. doi: 10.1155/2020/7527953
60. Chen X, Guo H, Qiu L, Zhang C, Deng Q, Leng Q. Immunomodulatory and antiviral activity of metformin and its potential implications in treating coronavirus disease 2019 and lung injury. *Front Immunol.* 2020; 11: 2056. doi: 10.3389/fimmu.2020.02056
61. Street ME. HMGB1: A possible crucial therapeutic target for COVID-19? *Horm Res Paediatr.* 2020; 93: 73-75. doi: 10.1159/000508291

REFERENCES

1. De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14(8): 523. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81
2. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 418-423. doi: 10.1002/jmv.25681

3. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID19 and multi-organ response. *Curr Probl Cardiol.* 2020; 45(8): 100618. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. Collaboration HAS. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
5. Li Y, Xia L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Role of chest CT in diagnosis and management. *Am J Roentgenol.* 2020; 214(6): 1280-1286. doi: 10.2214/AJR.20.22954
6. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(3): 247-250. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013
7. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 in patients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(1): 110-118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
8. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood J Am Soc Hematol.* 2020; 135(23): 2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000
9. Becker RC. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50(1): 54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3
10. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4): 844-847. doi: 10.1111/jth.14768
11. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6): 1324-1329. doi: 10.1111/jth.14859
12. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
13. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020; 506: 145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
14. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020; 323(15): 1488-1494. doi: 10.1001/jama.2020.3204
15. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(9): 2103-2109. doi: 10.1111/jth.14975
16. Wang J. Cytokine storm and leucocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol.* 2020; 108(1): 17-41. doi: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R
17. Lachowicz-Scroggins ME, Dunican EM, Charbit AR, Raymond W, Looney MR, Peters MC, et al. Extracellular DNA, neutrophil extracellular traps, and inflammasome activation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199(9): 1076-1085. doi: 10.1164/rccm.201810-1869OC
18. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation in infectious disease. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36(4): 367-377. doi: 10.1055/s-0030-1254046
19. Antoniak S. The coagulation system in host defense. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018; 2(3): 549-557. doi: 10.1002/rth2.12109
20. Levi M, Thachil J. Coronavirus disease 2019 coagulopathy: Disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy either, neither, or both. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(7): 781-784. doi: 10.1055/s-0040-1712156
21. Gilli T, Benelli G, Buscarini E, Canetta C, La Piana G, Merli G, et al. SARS-COV-2 comorbidity network and outcome in hospitalized patients in Crema, Italy. *Medrxiv.* 2020; 10: P10008. doi: 10.1371/journal.pone.0248498
22. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: What can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38(2): 337-342.
23. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: A pooled analysis. *Thromb Haemost.* 2020; 120(5): 876. doi: 10.1055/s-0040-1709650
24. McDonald B, Urrutia R, Yipp BG, Jenne CN, Kubes P. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe.* 2012; 12(3): 324-333. doi: 10.1016/j.chom.2012.06.011
25. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303: 1532-1535. doi: 10.1126/science.1092385
26. Mozzini C, Girelli D. The role of neutrophil extracellular traps in COVID-19: Only an hypothesis or a potential new field of research? *Thromb Res.* 2020; 191: 26-27. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.031
27. Dabrowska D, Jabłońska E, Garley M, Ratajczak-Wrona W, Iwaniuk A. New aspects of the biology of neutrophil extracellular traps. *Scand J Immunol.* 2016; 84(6): 317-322. doi: 10.1111/sji.12494
28. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020; 217: e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652
29. Thierry AR, Roch B. SARS-CoV2 may evade innate immune response, causing uncontrolled neutrophil extracellular traps formation and multi-organ failure. *Clin Sci.* 2020; 134: 1295-1300. doi: 10.1042/CS20200531
30. Tomar B, Anders HJ, Desai J, Mulay SR. Neutrophils and neutrophil extracellular traps drive necroinflammation in COVID-19. *Cells.* 2020; 9: 1383. doi: 10.3390/cells9061383
31. Nakazawa D, Ishizu A. Immunothrombosis in severe COVID-19. *EBioMedicine.* 2020; 59: 102942. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102942
32. Santocki M, Kolaczowska E. On neutrophil extracellular trap (NET) removal: What we know thus far and why so little. *Cells.* 2020; 9(9): 2079. doi: 10.3390/cells9092079
33. Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biochemistry (Moscow).* 2020; 85(10): 1383-1397. (In Russ.). doi: 10.31857/S0320972520100061
34. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémadi M, Massaad C, Nuss P, et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(9): 515-516. doi: 10.1038/s41577-020-0407-1
35. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: Tangled up in NETs. *Blood.* 2014; 123(18): 2768-2776. doi: 10.1182/blood-2013-10-463646
36. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD Jr, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107: 15880-15885. doi: 10.1073/pnas.1005743107

37. Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS, Thomas GM, Martinod K, De Meyer SF, et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(1): 136-144. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x
38. Mulay SR, Anders HJ. Neutrophils and neutrophil extracellular traps regulate immune responses in health and disease. *Cells.* 2020; 9: 2130. doi: 10.3390/cells9092130
39. Schönrich G, Raftery MJ, Samstag Y. Devilishly radical NETwork in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Adv Biol Regul.* 2020; 77: 100741. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100741
40. Yaqinuddin A, Kashir J. Novel therapeutic targets for SARS-CoV-2-induced acute lung injury: Targeting a potential IL1 β /neutrophil extracellular traps feedback loop. *Med Hypotheses.* 2020; 143: 109906. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109906
41. Yaqinuddin A, Kviety P, Kashir J. COVID-19: Role of neutrophil extracellular traps in acute lung injury. *Respir Investig.* 2020; 58: 419-420. doi: 10.1016/j.resinv.2020.06.001
42. Allegra A, Innao V, Allegra AG, Musolino C. Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: Pathogenesis and management strategies. *Ann Hematol.* 2020; 99: 1953-1965. doi: 10.1007/s00277-020-04182-4
43. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: The clot thickens! *Eur Respir J.* 2020; 56: 2001608. doi: 10.1183/13993003.01608-2020
44. Pujhari S, Paul S, Ahluwalia J, Rasgon JL. Clotting disorder in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Rev Med Virol.* 2021; 31(3): e2177. doi: 10.1002/rmv.2177
45. Yang J, Wu Z, Long Q, Huang J, Hong T, Liu W, et al. Insights into immunothrombosis: The interplay among neutrophil extracellular trap, von Willebrand factor, and ADAMTS13. *Front Immunol.* 2020; 11: 610696. doi: 10.3389/fimmu.2020.610696
46. Biswas S, Thakur V, Kaur P, Khan A, Kulshrestha S, Kumar P. Blood clots in COVID-19 patients: Simplifying the curious mystery. *Med Hypotheses.* 2021; 146: 110371. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110371
47. Leppkes M, Knopf J, Naschberger E, Lindemann A, Singh J, Herrmann I, et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine.* 2020; 58: 102925. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102925
48. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020; 5: e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999
49. Imai Y, Kuba K, Neely GG, Yaghubian-Malhami R, Perkmann T, van Loo G, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell.* 2008; 133(2): 235-249. doi: 10.1016/j.cell.2008.02.043
50. Thierry AR, Roch B. Neutrophil extracellular traps and by-products play a key role in COVID-19: Pathogenesis, risk factors, and therapy. *J Clin Med.* 2020; 9: 2942. doi: 10.3390/jcm9092942
51. Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis. *Circ Res.* 2017; 120: 736-743. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309692
52. Knight JS, Luo W, O'Dell AA, Yalavarthi S, Zhao W, Subramanian V, et al. Peptidylarginine deiminase inhibition reduces vascular damage and modulates innate immune responses in murine models of atherosclerosis. *Circ Res.* 2014; 114(6): 947-956. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303312
53. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine.* 2020; 133: 155151. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155151
54. Dabrowska D, Jabłońska E, Garley M, Sawicka-Powierza J, Nowak K. The phenomenon of neutrophil extracellular traps in vascular diseases. *Arch Immunol Ther Exp.* 2018; 66(4): 273-281. doi: 10.1007/s00005-018-0505-y
55. Amelina EL, Kashirskaya NYu, Shmarina GV, Krasovskiy SA, Kudlay DA, Markova OA, et al. Dornase alfa in the treatment of COVID-19: Destruction of neutrophil extracellular traps. *Pulmonologiya.* 2020; 30(3): 344-349. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-344-349
56. Amelina EL, Krasovskiy SA, Abdulganieva DI, Asherova IK, Zilber IE, Trishina SV, et al. Efficacy and safety of the biosimilar medicinal product Tigerase® (dornase alfa) in long-term symptomatic treatment of patients with cystic fibrosis: Results of a phase iii clinical trial. *Pulmonologiya.* 2019; 29(6): 695-706. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706
57. Chiang CC, Korinek M, Cheng WJ, Hwang TL. Targeting neutrophils to treat acute respiratory distress syndrome in Coronavirus disease. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 572009. doi: 10.3389/fphar.2020.572009
58. Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and neutrophils: The relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediat Inflamm.* 2020; 2020: 8829674. doi: 10.1155/2020/8829674
59. Cicco S, Cicco G, Racanelli V, Vacca A. Neutrophil extracellular traps (NETs) and damage-associated molecular patterns (DAMPs): Two potential targets for COVID-19 treatment. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 7527953. doi: 10.1155/2020/7527953
60. Chen X, Guo H, Qiu L, Zhang C, Deng Q, Leng Q. Immunomodulatory and antiviral activity of metformin and its potential implications in treating coronavirus disease 2019 and lung injury. *Front Immunol.* 2020; 11: 2056. doi: 10.3389/fimmu.2020.02056
61. Street ME. HMGB1: A possible crucial therapeutic target for COVID-19? *Horm Res Paediatr.* 2020; 93: 73-75. doi: 10.1159/000508291

Сведения об авторах

Айтбаев Кубаныч Авеннович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории патологической физиологии, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины; член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, e-mail: kaitbaev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

Муркamilов Илхом Торобекович – кандидат медицинских наук, врач-нефролог; исполняющий обязанности доцента кафедры факультетской терапии, Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева; старший преподаватель, ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина; Председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, e-mail: murkamilov.i@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Фомин Виктор Викторович – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: fomin@mma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Кудайбергенова Индира Орозобаевна – доктор медицинских наук, профессор, ректор, Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, e-mail: k_i_o2403@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>

Юсупов Фуркат Абдулахатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета, Ошский государственный университет; член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана; главный невролог Южного региона Кыргызстана, e-mail: furcat_y@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

Information about the authors

Kubanych A. Aitbaev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Pathological Physiology, Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine; Member of the Board of the Society of Chronic Kidney Disease Specialists of Kyrgyzstan, e-mail: kaitbaev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

Ilkhom T. Murkamilov – Cand. Sc. (Med.), Nephrologist, Acting Associate Professor at the Department of Intermediate Level Therapy, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; Senior Lecturer, B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University; Chairman of the Society of Chronic Kidney Disease Specialists of Kyrgyzstan, e-mail: murkamilov.i@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Viktor V. Fomin – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Intermediate Level Therapy N 1 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Vice-Rector for Clinical Service and Advanced Professional Education, I.I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University), e-mail: fomin@mma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Indira O. Kudaibergenova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Rector, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, e-mail: k_i_o2403@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>

Furkat A. Yusupov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry of Medical Faculty, Osh State University; Member of the Board of the Society of Chronic Kidney Disease Specialists of Kyrgyzstan; Chief Neurologist of the Southern Region of Kyrgyzstan, e-mail: furcat_y@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

ОБЗОР ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ АНТИВИРУСНОЙ И УПРЕЖДАЮЩЕЙ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2

**Широбоков Я.Е.,
Гладунова Е.П.,
Бородулина Е.А.,
Суханова А.Е.**

ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава
России (443099, г. Самара, ул. Чапаевская,
89, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Широбоков Ярослав Евгеньевич,
e-mail: yshirobokov@gmail.com

РЕЗЮМЕ

*Новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2), более известная как COVID-19, быстро переросла во всемирную пандемию, несущую значительное бремя для здравоохранения. Клинический спектр COVID-19 варьирует от бессимптомного носительства или лёгкого респираторного заболевания до развития тяжёлой внебольничной пневмонии. На данный момент не существует каких-либо утверждённых лекарственных препаратов или превентивных терапевтических стратегий для борьбы с инфекцией. Решения о назначении многих лекарственных препаратов принимаются на основе результатов, полученных в исследованиях *in vitro*, или мнений экспертов. Большинство препаратов, используемых в настоящее время, являются одобренными противовирусными средствами или антителами против других заболеваний. Тем не менее, в мире проводятся сотни клинических исследований, направленных на открытие эффективных методов лечения COVID-19. В данной статье обобщены результаты клинических исследований потенциальных терапевтических препаратов, используемых в качестве терапии COVID-19. Основываясь на данном обзоре, можно сделать вывод о том, что до сих пор нет высококачественных доказательств в поддержку любого из нижеописанных препаратов. Пока не будут получены однозначные результаты рандомизированных контролируемых исследований, использование любого из нижеописанного препарата не является клинически доказанным в качестве эффективного лечения COVID-19.*

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, систематический обзор, рандомизированное контролируемое исследование.

Для цитирования: Широбоков Я.Е., Гладунова Е.П., Бородулина Е.А., Суханова А.Е. Обзор потенциальных препаратов для антивирусной и упреждающей противовоспалительной терапии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 74-86. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.7

Статья поступила: 11.04.2021

Статья принята: 02.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

OVERVIEW OF POTENTIAL DRUGS FOR THE TREATMENT OF NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

**Shirobokov Ya.E.,
Gladunova E.P.,
Borodulina E.A.,
Sukhanova A.E.**

Samara State Medical University
(Chapayevskaya str. 89, Samara
443099, Russian Federation)

Corresponding author:
Yaroslav E. Shirobokov,
e-mail: yshirobokov@gmail.com

ABSTRACT

The new coronavirus infection (SARS-CoV-2), better known as COVID-19, quickly evolved into a worldwide pandemic with a significant public health burden. Currently, there are no approved drugs or preventive therapeutic strategies to combat infection. Decisions about prescribing many medications are made based on the results obtained in in vitro studies, or expert opinions. Most of the drugs currently used to treat COVID-19 are approved antivirals or antibodies against other diseases. However, there are hundreds of clinical studies underway around the world to discover effective treatments for COVID-19. This article summarizes the results of clinical studies of potential therapeutic drugs used as COVID-19 therapy. Based on this review, it can be concluded that there is still no high-quality evidence to support any of the drugs described below. Until the unambiguous results of randomized controlled trials are available, the use of any of the following drugs is not clinically proven as an effective treatment for COVID-19.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, systematic review, randomized controlled trial

For citation: Shirobokov Ya.E., Gladunova E.P., Borodulina E.A., Sukhanova A.E. Overview of potential drugs for the treatment of new coronavirus Infection (COVID-19). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 74-86. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.7

Received: 11.04.2021
Accepted: 02.08.2021
Published: 12.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, Китай) были зарегистрированы случаи пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. В последующем новая коронавирусная инфекция (COVID-19) быстро распространилась по всему миру, затронув более двухсот стран. Данный вирус характеризуется высокой контагиозностью, быстрым развитием двусторонних пневмоний, сопровождающихся дыхательной недостаточностью и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), а также высокой смертностью среди людей пожилого возраста и пациентов с сопутствующими заболеваниями [1, 2].

Коронавирусная инфекция регистрируется в течение всего года, подъём заболеваемости отмечается зимой и ранней весной, когда её эпидемическая значимость колеблется от 15 до 33,7 % [3]. Инфекция распространяется воздушно-капельным, фекально-оральным и контактным путями. Источником инфекции являются больные с клинически выраженной или стёртой формой заболевания [3–5].

По состоянию на 25 июля 2020 г. было зарегистрировано 15 961 099 случаев заболевания и 643 118 случаев летального исхода. До сих пор не существует специальных лекарственных препаратов для лечения данной инфекции. В этой связи единственным способом борьбы с инфекцией является использование существующих и реализуемых лекарственных средств, механизмы, характеристики, потенциальная эффективность, цитотоксичность и дозировки которых известны. Однако в связи с тем, что они являются препаратами другой направленности, их эффективность может быть низкой [6, 7].

В этом обзоре мы привели краткие результаты опубликованных клинических исследований по лечению COVID-19 и обобщили клинический опыт и результаты лечения, чтобы получить представление о потенциально эффективных лекарствах.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Умифеновир

Умифеновир – противовирусное соединение широкого спектра действия. Вирусные гликопротеины, ответственные за слияние и клеточное распознавание, подвергаются воздействию умифеновира, который взаимодействует с их ароматическими остатками. Впоследствии умифеновир вмешивается в клатрин-опосредованный экзоцитоз через взаимодействие с плазматической мембраной или непосредственно интеркалируется в мембранные липиды, в частности через ингибирование геммагглютинаина [6].

D. Huang et al. (2021) провели систематический обзор и метаанализ с целью оценки эффективности и безопасности умифеновира. Всего в обзор вошли 12 исследований с участием 1052 пациентов. Авторы изучили как ретроспективные, так и проспективные исследования. В качестве первичной конечной точки рассматривали конверсию с положительного на отрицательный

показатель нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2. По этому признаку между пациентами, получающими умифеновир, и пациентами в контрольной группе статистически значимой разницы не обнаружено (стандартное отклонение (CO) – 0,09; 95% доверительный интервал (ДИ): –1,48–1,65). Применение умифеновира не привело к увеличению доли отрицательных результатов ПЦР-тестов на 7-й день лечения (отношение рисков (ОР) – 1,09; 95% ДИ: 0,91–1,31), однако увеличило долю отрицательных результатов ПЦР-тестов на 14-й день лечения (ОР = 1,27; 95% ДИ: 1,04–1,55). Также между группами не было статистически значимой разницы по вторичным конечным точкам (снижение температуры тела, облегчение кашля и продолжительность стационарного лечения) (CO = 1,34; 95% ДИ: –2,08–4,76) [8].

Однако эффективность умифеновира была показана в исследовании M. Nojomi et al. (2020), результаты которых не вошли в вышеописанный систематический обзор. Это было открытое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ). В исследовании приняли участие 100 пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19. Пациентов разделили на две группы: пациенты в первой группе ($n = 50$) получали гидроксихлорохин с последующим переходом на калетру (лопинавир/ритонавир), пациенты во второй группе ($n = 50$) получали гидроксихлорохин с последующим переходом на умифеновир. Около 6,7 % пациентов в первой группе нуждались в переводе в отделение интенсивной терапии (ОИТ), в то время как во второй группе таких пациентов было 18,6 %. Продолжительность госпитализации у пациентов, получающих умифеновир, была статистически значимо меньше, чем у пациентов, получающих калетру (7,2 против 9,6 дня; $p = 0,02$). Тяжесть заболевания, основанная на результатах компьютерной томографии (КТ) и рентгенографии грудной клетки, значительно различалась через 30 дней после помещения в стационар, несмотря на почти одинаковую степень тяжести в день госпитализации. Умеренная пневмония (поражено 25–50 % лёгких) после проведения КТ была зарегистрирована у 81 % пациентов, получающих умифеновир, и у 53,2 % пациентов, получающих калетру. После проведения рентгенографии этот показатель составил 96 % и 67 % соответственно. Время до купирования лихорадки было почти одинаковым в двух группах (2,7 против 3,1 дня для умифеновира и калетры соответственно). Периферическая кислородная сатурация статистически значимо различалась через 7 дней приёма в двух группах (94 % против 92 % для умифеновира и калетры соответственно; $p = 0,02$). Авторы пришли к выводу, что применение умифеновира приводило к улучшению клинических и лабораторных показателей [9].

Применение умифеновира может быть эффективным при его комбинированном применении с другими препаратами. Однако в большинстве РКИ препарат не показал эффективности в отношении увеличения доли отрицательных результатов ПЦР.

Фавипиравир

Фавипиравир, был представлен в Японии для лечения новых или вновь появляющихся штаммов вирусов гриппа

в 2014 г. Он подвергается внутриклеточному рибозилированию и фосфорилированию, активируется и включается в вирусную РНК посредством замены пуриновыми нуклеозидами. Впоследствии РНК-зависимая РНК-полимераза подвергается ингибированию, что предотвращает удлинение цепи РНК и вирусную пролиферацию [6].

Согласно систематическому обзору и метаанализу D.B. Shrestha et al. (2020), применение фавипиравина у пациентов с SARS-CoV-2 приводит к улучшению клинических симптомов. В обзор вошли 9 исследований, в том числе исследования серии случаев более чем с 5 пациентами, РКИ, контролируемые клинические исследования, проспективные и ретроспективные исследования. Группа, где фавипиравин добавляли к стандартному лечению, рассматривались как группа исследования, а группа, в которой использовали стандартное лечение с другими противовирусными препаратами и поддерживающей терапией, – как контрольная группа. Согласно полученным данным, на 14-й день лечения у пациентов, получающих фавипиравин, наблюдалось статистически значимое улучшение симптомов заболевания по сравнению с пациентами в контрольной группе (ОР = 1,29; 95% ДИ: 1,08–1,54). Ухудшение течения заболевания у пациентов в группе исследования наблюдалось реже, чем в контрольной группе, однако разница не была статистически значимой (ОШ = 0,59; 95% ДИ: 0,30–1,14). Метаанализ не выявил значительных различий между двумя группами в отношении элиминации вируса (14-й день: ОР = 1,06; 95% ДИ: 0,84–1,33), необходимости в искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) или кислородной поддержки (ОШ = 0,76; 95% ДИ: 0,42–1,39) и нежелательных явлений (НЯ) (ОШ = 0,69; 0,13–3,57) [10].

Согласно систематическому обзору J.A. Siordia et al. (2020), при применении фавипиравина наблюдается более быстрая элиминация вируса, чем при применении лопинавира/ритонавира (ЛПР/РТР) и умифеновира [11].

В открытом контролируемом исследовании Q. Cai et al. (2020) у пациентов, которые получали фавипиравин в дозе 1600 мг 2 раза в день в первый день и 600 мг 2 раза в день на 2–14-й дни ($n = 35$), время элиминации вируса было статистически значимо короче, чем у пациентов, получающих ЛПР/РТР в дозе 400 мг/100 мг в течение 14 дней ($n = 45$). Данный показатель составил 4 и 11 дней соответственно ($p < 0,001$) [12].

Полученные результаты демонстрируют, что при сравнении с другими препаратами, используемыми для лечения COVID-19, фавипиравин приводит к более быстрой элиминации вируса.

Ремдесивир

Ремдесивир представляет собой низкомолекулярное пролекарство монофосфорамидата. Это аналог аденозина, который блокирует РНК-зависимую РНК-полимеразу через свой нуклеозидный компонент и работает после проникновения вируса в клетку-хозяина [6].

J.H. Beigel et al. (2020) провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности внутривенного введения ремдесивира у взрослых пациентов с диагнозом COVID-19 и наличием инфекции нижних дыхательных путей. В исследовании

приняли участие 1062 пациента, из которых 541 внутривенно получал ремдесивир (нагрузочная доза – 200 мг в 1-й день, затем 100 мг ежедневно в течение 9 дней), а 521 пациент получал плацебо. Среднее время выздоровления у пациентов в группе ремдесивира составляло 10 дней (95% ДИ: 9–11) по сравнению с 15 днями у пациентов в группе плацебо. У пациентов, получавших ремдесивир, клиническое улучшение симптомов заболевания на 15-й день регистрировалось чаще, чем у пациентов, получавших плацебо, (ОШ = 1,5; 95% ДИ: 1,2–1,9). По оценке по методу Каплана – Мейера, смертность на 15-й день лечения составила 6,7 % среди пациентов, получавших ремдесивир, и 11,9 % среди пациентов группы плацебо; на 29-й день – 11,4 % и 15,2 % соответственно (ОШ = 0,73; 95% ДИ: 0,52–1,03). Серьёзные нежелательные явления зарегистрированы у 131 из 532 пациентов (24,6 %), получавших ремдесивир, и у 163 из 516 пациентов (31,6 %), получавших плацебо [13].

J. Grein et al. (2020) провели анализ амбулаторных карт и историй болезней пациентов с диагнозом COVID-19, которые получали ремдесивир. Из 53 пациентов, данные которых были проанализированы, 22 находились в США, 22 – в Европе или Канаде и 9 – в Японии. В начале лечения 30 (57 %) пациентов находились на ИВЛ и 4 (8 %) – на экстракорпоральной мембранной оксигенации. В течение 18 дней у 36 (68 %) пациентов отмечалось улучшение в отношении показателей кислородного статуса, в том числе 17 из 30 пациентов (57 %), находившиеся на ИВЛ, были экстубированы. Всего были выписаны 25 (47 %) пациентов, 7 (13 %) пациентов умерли. Смертность составила 18 % (6 из 34) среди пациентов, находившихся на ИВЛ, и 5 % (1 из 19) – среди тех, кто не находился на ИВЛ [14].

Ремдесивир – единственный препарат, одобренный управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA, Food and Drug Administration) для лечения COVID-19. Недавно было отмечено, что для пациентов с лёгким или умеренным течением заболевания применение ремдесивира не рекомендуется. Тем не менее, для тех, кто нуждается в респираторной поддержке, применение ремдесивира сокращает время выздоровления и снижает риск прогрессирования заболевания [15].

Таким образом, применение препарата оправдано у пациентов с тяжёлым течением заболевания.

АНТИГЕЛЬМИНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Ивермектин

Исследования белков SARS-CoV выявили важную роль во время инфекции импортина α/β_1 , влияющего на деление клетки-хозяина. Ивермектин ингибирует α/β_1 -опосредованный ядерный импорт, особенно ядерный транспорт вирусных белков. Основываясь на сходстве SARS-CoV и SARS-CoV-2, ивермектин может быть потенциальным лекарством-кандидатом для борьбы с COVID-19 [6].

В исследовании J.C. Rajter et al. были ретроспективно проанализированы данные 280 пациентов с COVID-19.

173 пациента однократно получали ивермектин в дозе 200 мкг/кг. По усмотрению врача введение препарата осуществляли также на 7-й день. 107 пациентов получали обычное лечение. Согласно полученным данным, смертность от всех причин была значительно ниже у пациентов, получавших ивермектин (ОШ = 0,27; 95% ДИ: 0,09–0,80; $p = 0,03$). Также среди пациентов с тяжёлым заболеванием лёгких, получавших ивермектин, регистрировали более низкий уровень смертности (38,8 % против 80,7 %; ОШ = 0,15; 95% ДИ: 0,05–0,47; $p = 0,001$). Существенных различий в частоте экзубации (36,1 % против 15,4 %; ОШ = 3,11; 95% ДИ: 0,88–11,00; $p = 0,07$) и продолжительности пребывания в стационаре не отмечали [16].

A. Hashim et al. провели РКИ для оценки эффективности ивермектина. В исследовании приняли участие 140 пациентов с COVID-19, которых разделили на две группы. Пациенты в первой группе ($n = 70$) перорально получали ивермектин в дозе 200 мкг в течение 2–3 дней совместно с доксициклином в дозе 100 мг 2 раза в день перорально в течение 5–10 дней в дополнение к стандартному лечению. Пациенты во второй группе (контрольная группа) получали стандартную терапию. Согласно полученным результатам, у пациентов в группе ивермектина наблюдалось меньшее прогрессирование до более поздней стадии заболевания, меньшее число летальных исходов и сокращение времени до выздоровления при сравнении с результатами у пациентов в контрольной группе [17].

В настоящее время в Регистре клинических испытаний США зарегистрировано несколько исследований по использованию ивермектина при инфекции COVID-19 на различных стадиях завершения [18].

Таким образом, ивермектин может быть потенциальным лекарством для борьбы с COVID-19, однако необходимо дождаться результатов других исследований.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ УПРЕЖДАЮЩЕЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Анакинра

Анакинра представляет собой биологический рекомбинантный негликозилированный антагонист человеческого рецептора интерлейкина 1 (ИЛ-1) с коротким периодом полураспада и приемлемым профилем безопасности для нейтрализации гиперовоспалительного заболевания, связанного с COVID-19, с тяжёлым респираторным синдромом. ИЛ-1 играет важную роль в стимуляции выработки воспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли α . Анакинра блокирует действие ИЛ-1, что приводит к подавлению воспалительных реакций [6].

Когортное исследование T. Huet et al. (2020) оценивало эффективность анакинры у пациентов с тяжёлым респираторным синдромом, вызванным COVID-19. 54 пациента получали препарат в дозе 100 мг подкожно 2 раза в день в течение 72 ч, а затем в дозе 100 мг 1 раз в день в течение 7 дней вместе со стандартной схемой лечения, состоящей из пероральных средств (10-дневный курс гидроксихлорохина 600 мг/сут., 5-дневный курс

азитромицина 250 мг/сут.) и антибиотиков для внутривенного применения (цефтриаксон 1 г/сут. или амоксициллин 3 г/сут.) в течение 7 дней. 44 пациента находились только на стандартной схеме лечения. Некоторым пациентам внутривенно болюсно вводили 500 мг метилпреднизолона [19].

Согласно полученным данным, меньшее число пациентов, получавших анакинру, были переведены в ОИТ и находились на ИВЛ. Также в группе анакинры зафиксирована меньшая смертность. Потребность в ИВЛ или летальный исход зарегистрированы у 13 (25 %) из 52 пациентов в группе анакинры и у 32 (73 %) из 44 пациентов в контрольной группе (ОР = 0,22; 95% ДИ: 0,11–0,41; $p < 0,001$). Аналогичные результаты наблюдались и по отдельности при оценке частоты летальных исходов (ОР = 0,3; 95% ДИ: 0,12–0,71; $p = 0,0063$) и потребности в ИВЛ (ОР = 0,22; 95% ДИ: 0,09–0,56; $p = 0,0015$). В группе анакинры у большего числа пациентов наблюдалось повышение уровня печёночных ферментов, в сравнении с пациентами в контрольной группе [19].

G. Cavalli et al. (2020) оценивали общую выживаемость, выживаемость у пациентов, не находящихся на ИВЛ, изменение уровня С-реактивного белка (СРБ), респираторную функцию и клинический статус у пациентов, которые получали дополнительное лечение анакинрой (либо 5 мг/кг 2 раза в день внутривенно – высокая доза, либо 100 мг 2 раза в день подкожно – низкая доза). Полученные результаты сравнивали с ретроспективной когортой пациентов, которые не получали анакинру (группа стандартного лечения) [20].

Через 21 день после начала исследования применение высоких доз анакинры привело к снижению уровня СРБ и улучшению респираторной функции лёгких у 21 (72 %) из 29 пациентов; 5 (17 %) пациентов находились на ИВЛ и 3 (10 %) умерли. В группе стандартного лечения у 8 (50 %) из 16 пациентов наблюдалось улучшение респираторной функции лёгких через 21 день; 1 (6 %) пациент находился на ИВЛ и 7 (44 %) умерли. Через 21 день выживаемость среди пациентов, которые принимали высокие дозы анакинры, составила 90 %, тогда как среди пациентов, находящихся на стандартной терапии, этот показатель составил 56 % ($p = 0,009$). Выживаемость у пациентов, не находящихся на ИВЛ, составила 72 % в группе анакинры по сравнению с 50 % в группе стандартного лечения ($p = 0,15$). Бактериемия возникла у 4 (14 %) из 29 пациентов, получавших высокие дозы анакинры, и у 2 (13 %) из 16 пациентов, получавших стандартное лечение. Прекращение приёма анакинры не сопровождалось рецидивами воспалительного процесса [20].

В открытом исследовании A. Aouba et al. (2020) приняли участие 9 пациентов с умеренной и тяжёлой пневмонией, вызванной COVID-19. Анакинру вводили подкожно в дозе 100 мг каждые 12 ч в течение 3 дней, затем в дозе 100 мг каждые 24 ч в течение 7 дней [21].

Только у одного пациента (женщина, 46 лет) после введения анакинры развилась острая дыхательная недостаточность, что привело к прекращению лечения и переводу в реанимацию. У остальных 8 пациентов на

блюдалась положительная динамика. Уровень СРБ неуклонно снижался у всех пациентов (снижение произошло на 6-й день и не было выраженным) и нормализовался у 5 из 8 пациентов на 11-й день. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки подтвердила прекращение развития очагов поражения. Пациенты, получившие анакинру, были живы во время последнего наблюдения [21].

Имеющиеся данные говорят об эффективности и пользе препарата, однако необходим постоянный лабораторный контроль на предмет изменений уровня печёночных ферментов.

Бамланивимаб

Бамланивимаб является нейтрализующим моноклональным антителом IgG1 против рецептор-связывающего домена спайкового белка SARS-CoV-2. Таким образом, это моноклональное антитело предотвращает вирусное прикрепление и проникновение SARS-CoV-2 в клетки хозяина и в результате – вирусную репликацию [6].

В ноябре 2020 г. FDA предоставило разрешение на экстренное применение бамланивимаба для лечения COVID-19 лёгкой и средней степени тяжести. Препарат показан только для находящихся на амбулаторном лечении взрослых и детей в возрасте от 12 лет и старше, с положительным результатом теста на COVID-19, массой тела не менее 40 кг, имеющих повышенный риск прогрессирования заболевания до тяжёлой формы COVID-19 и/или госпитализации. К другим показателям относятся возраст ≥ 65 лет и наличие хронического заболевания. Особое внимание уделяется незамедлительному введению бамланивимаба в течение 10 дней с момента появления симптомов или после положительного результата теста. Следует отметить, что это лекарство не имеет разрешения на использование у пациентов, находящихся на стационарном лечении, или у пациентов, нуждающихся в кислородной поддержке [22].

Разрешение на экстренное использование этого исследуемого моноклонального антитела основано на результатах промежуточного анализа текущего РКИ фазы 2, в котором участвовали 452 пациента с COVID-19 лёгкой или средней степени тяжести. Лечение проходило амбулаторно. 101 из 452 пациентов получил препарат в дозе 700 мг, 107 – в дозе 2800 мг, 101 – в дозе 7000 мг, 143 пациента получили плацебо. Вирусная нагрузка значительно снизилась при приёме бамланивимаба в дозе 2800 мг по сравнению с пациентами в группе плацебо. Госпитализация, число обращений в отделения неотложной помощи и число летальных исходов в течение 28 дней после лечения были значительно ниже в группе бамланивимаба, чем в группе плацебо [23].

Имеющиеся данные свидетельствуют о целесообразности применения препарата у пациентов, проходящих лечение на дому. Однако необходимо дождаться окончания исследования и его полных результатов.

Бевацизумаб

Бевацизумаб действует против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и показан для лечения рака. VEGF считается наиболее мощным индуктором проницаемости сосудов. Бевацизумаб связывается с VEGF и подавляет формирование неоваскуляризации, тем самым умень-

шая рост опухоли. Последние данные свидетельствуют о высоком уровне VEGF у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Такие факторы, как гипоксия, тяжёлое воспаление и активация инфицированного эпителия дыхательных путей, вызывают повышение уровня VEGF. Многочисленные исследования подтвердили фундаментальную роль VEGF для потенциальной клинической цели при остром повреждении лёгких и ОРДС. Таким образом, бевацизумаб в качестве терапии против VEGF может предложить новый подход к лечению острого повреждения лёгких и ОРДС, вызванных COVID-19 [6].

В связи с этим эффективность и безопасность бевацизумаба оценивались в исследовании J. Pang et al. (2020). Исследователи набрали 26 пациентов с тяжёлым течением COVID-19 и наблюдали за ними в течение 28 дней. Пациенты однократно получали бевацизумаб в дозе 500 мг в виде внутривенной инфузии в течение 90 минут. У пациентов регистрировали значительное увеличение значений индекса оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) на 1-й и 7-й дни после терапии бевацизумабом. Показатель кислородного статуса не ухудшился ни у одного пациента, случаев летального исхода в течение периода наблюдения не было. КТ грудной клетки или рентгеновские снимки показали значительное уменьшение площадей и соотношений поражений в течение 7 дней лечения. Лихорадка у больных исчезла через 3 дня. Наблюдалось увеличение количества периферических лимфоцитов со значительным снижением уровня СРБ. Повышение показателей функции печени было наиболее частым НЯ. Более 50 % пациентов полностью выздоровели и были выписаны из больницы на момент окончания исследования [24].

В отношении бевацизумаба проведено 2 РКИ, результаты которых не были опубликованы [25, 26].

Применение препарата может быть эффективным в отношении респираторного статуса пациента. Однако данный эффект продемонстрирован только в одном исследовании. Необходимо дождаться публикации полных результатов ещё двух РКИ для того, чтобы сделать окончательный вывод.

Сарилумаб

Сарилумаб, являясь гуманизированным моноклональным антителом, ингибирует рецептор интерлейкина 6 (ИЛ-6) [6].

E. Gremese et al. (2020) провели наблюдательное исследование с участием 53 пациентов с SARS-CoV-2. Все пациенты получали внутривенную инфузию сарилумаба в дозе 400 мг в 1-й день и последующие 14 дней. Пациенты также получали другие препараты на основании решения врача. Так, 37 (69,8 %) пациентов одновременно получали дарунавир/ритонавир, 13 (24,5 %) – лопинавир/ритонавир, при этом 3 (5,7 %) не получали противовирусного лечения. Более того, 50 (94,3 %) пациентов получали гидроксихлорохин, 45 (74,9 %) – гепарин в профилактической дозе, 29 (54,7 %) – азитромицин. Среди всей когорты 39 (73,6 %) пациентов лечились в палатах, а 14 (26,4 %) получили свою первую дозу сарилумаба в ОИТ или в течение 24 ч после поступления в ОИТ [27].

По истечении 19 дней у 89,7 % пациентов значительно улучшилось общее состояние (у 46,1 % – через 24 часа; у 61,5 % – через 3 дня), 70,6 % пациентов были выписаны из больницы и 85,7 % не нуждались в кислородной поддержке. Среди пациентов, получавших сарилумаб в ОИТ, 64,2 % были переведены в палаты, а 35,8 % были живы на момент последнего наблюдения. Общая смертность составила 5,7 % [27].

Компании Sanofi и Regeneron провели многоцентровое двойное слепое исследование фазы 3 для оценки эффективности внутривенного введения Сарилумаба в трёх дозах. 161 пациент получал препарат в дозе 200 мг, 173 пациента – в дозе 400 мг, 86 пациентов получали плацебо [28].

Введение сарилумаба не улучшало клиническое течение и исходы заболевания на протяжении всего исследования при сравнении с результатами у пациентов в группе плацебо. У 24–29 % пациентов, получавших Сарилумаб, и у 24 % пациентов, получавших плацебо, наблюдались выраженные побочные эффекты. У 11–13 % пациентов в группе сарилумаба и у 12 % в группе плацебо развилась серьёзная инфекция [28].

Результаты исследования, в котором препарат применялся в комбинированной терапии, не могут говорить об эффективности препарата, тогда как в исследовании, в котором он применялся как средство монотерапии, положительного эффекта не выявлено.

Тоцилизумаб

Тоцилизумаб является конкурентным ингибитором передачи сигналов, опосредованной ИЛ-6. ИЛ-6 играет решающую роль в воспалении и иммунных ответах, а его сверхэкспрессия оказывает патологическое влияние на хроническое воспаление и аутоиммунитет [6].

В исследовании P. Luo et al. (2020) с участием 15 пациентов с COVID-19 8 пациентов получали тоцилизумаб в сочетании с преднизолоном, 5 пациентов получали только тоцилизумаб 2 раза в день или чаще. Препараты применяли в диапазоне доз от 80 до 600 мг/сут. [29].

После начала лечения у всех пациентов уровень ИЛ-6 в сыворотке крови снизился при сравнении с исходным уровнем. Уровень СРБ быстро вернулся к норме, но для 4 пациентов, находящихся в критическом состоянии, которые приняли только одну дозу тоцилизумаба, снижение не было статистически значимым. Авторы сделали вывод о том, что тоцилизумаб является эффективным вариантом лечения пациентов с COVID-19 с риском развития цитокинового шторма [29].

Однако было представлено 2 клинических случая ухудшения течения заболевания, несмотря на снижение уровня СРБ после терапии тоцилизумабом. Следует отметить, что тоцилизумаб может ухудшать клиническое течение больных, усиливая иммуносупрессию. Повышенные уровни ИЛ-6 являются компенсаторным механизмом нарушенного, вирусно направленного цитотоксического Т-клеточного ответа. Поэтому снижение уровня ИЛ-6, вызванное тоцилизумабом, может способствовать усилению репликации вируса [30].

В исследовании X. Xu et al. (2020), в котором принял участие 21 пациент с COVID-19, добавление тоцилизума-

ба в дозе 400 мг (до 800 мг) к стандартному лечению оказалось эффективным. В течение нескольких дней у пациентов существенно улучшились симптомы заболевания. Уровень лимфоцитов вернулся к норме у 52,6 % пациентов. Кроме того, уровень ИЛ-6 и СРБ был значительно снижен у 90 % пациентов. Всех пациентов выписали в среднем через 15,1 дня после начала лечения тоцилизумабом [31].

T. Klopfenstein et al. (2020) оценили эффект тоцилизумаба на смертность и/или необходимость в ИВЛ у 30 пациентов с тяжёлой формой COVID-19. В качестве группы сравнения были выбраны 176 пациентов, которые не получали тоцилизумаба. Формат исследования – ретроспективное исследование «случай – контроль». Авторы сделали вывод о том, что лечение тоцилизумабом приводит к значительно более низкому уровню смертности и/или потребности в ИВЛ (27 % и 52 % соответственно; $p = 0,009$) [32].

Олокизумаб

Применение олокизумаба продемонстрировало положительное влияние на клинические и лабораторные показатели в исследовании В.Н. Антонова и соавт. (2020). Прежде всего это влияние на выраженность клинических параметров в виде улучшения общего состояния уже в первые сутки наблюдения, снижения температуры тела до нормальных значений [33].

Данные исследования говорят об эффективности и пользе препаратов. Тем не менее, необходим постоянный мониторинг состояния пациента т. к. в редких случаях препараты могут привести к ухудшению течения заболевания.

ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗЫ

Барицитиниб

С использованием алгоритмов искусственного интеллекта было предсказано, что барицитиниб, селективный ингибитор янус-киназы 1 и 2, может быть потенциальным терапевтическим средством для лечения тяжёлого ОРДС, вызванного SARS-CoV-2. Барицитиниб подавляет внутриклеточный сигнальный путь цитокинов, которые, как известно, повышены при тяжёлой форме COVID-19, включая ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, интерферон- γ и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Препарат действует против SARS-CoV-2 за счёт нарушения AP₂-ассоциированной протеинкиназы 1 и предотвращения проникновения в клетки SARS-CoV-2, а также увеличивает количество лимфоцитов у пациентов с COVID-19 [34].

A.C. Kalil et al. провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности барицитиниба в комбинации с ремдесивиром для лечения COVID-19 у взрослых пациентов, находящихся на стационарном лечении. Первичной конечной точкой эффективности было время выздоровления. Вторичной конечной точкой эффективности был клинический статус на 15-й день. В исследование вошли 1033 пациента, 515 из которых получали ремдеси-

вир в комбинации с барицитинибом, 518 – в комбинации с плацебо. Ремдесивир вводили внутривенно в нагрузочной дозе 200 мг в 1-й день, затем по 100 мг ежедневно до 10-го дня или до выписки из больницы или смерти. Барицитиниб вводили перорально или через назогастральную трубку в дозе 4 мг/сут. или 2 мг/сут., если функция почек была снижена в течение 14 дней. У пациентов, получавших барицитиниб, среднее время выздоровления составляло 7 дней (95% ДИ: 6–8) по сравнению с 8 днями (95% ДИ: 7–9) у пациентов в контрольной группе (соотношение скорости выздоровления – 1,16 (95% ДИ: 1,01–1,32; $p = 0,03$). У пациентов, находившихся на стационарном лечении, вероятность улучшения клинического статуса на 15-й день была выше на 30 % (ОШ = 1,3; 95% ДИ: 1,0–1,6). У пациентов, находящихся на кислородной поддержке и ИВЛ, время выздоровления составляло 10 дней при комбинированном лечении и 18 дней при терапии только ремдесивиром (соотношение скорости выздоровления – 1,51; 95% ДИ: 1,10–2,08). Смертность в течение 28 дней составила 5,1 % в группе комбинированной терапии и 7,8 % – в контрольной группе (ОР = 0,65; 95% ДИ: 0,39–1,09). [34].

Результаты, полученные в данном исследовании, подтверждают данные, полученные в двух открытых исследованиях [35, 36]

Результаты проведённых исследований говорят о том, что барицитиниб является потенциально эффективным средством для лечения COVID-19.

Тофацитиниб

Тофацитиниб является селективным ингибитором янус-киназы 1 и 3, обладающим функциональной селективностью в отношении янус-киназы 2. Препарат блокирует пути внутриклеточной трансдукции после того, как цитокин связывается со своим рецептором. Как следствие клеточный ответ не запускается, и продукция цитокинов косвенно подавляется. Тофацитиниб также модулирует действие интерферонов и ИЛ-6, уменьшая высвобождение цитокинов Т-клетками типа 1 и типа 17, которые участвуют в патогенезе ОРДС. Таким образом, действие тофацитиниба на несколько критических путей воспалительного каскада может снизить прогрессирующее воспалительное повреждение лёгких у пациентов с COVID-19 [37].

P.O. Guimarães et al. провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для изучения эффективности и безопасности тофацитиниба у пациентов с пневмонией COVID-19, которые не находились на ИВЛ. Пациентов распределили в соотношении 1:1, которые получали либо тофацитиниб в дозе 10 мг ($n = 144$), либо плацебо ($n = 145$) два раза в день в течение до 14 дней или до выписки из больницы. Первичным результатом было число летальных случаев или развития дыхательной недостаточности в течение 28 дней. 89,3 % пациентов получали глюкокортикоиды во время стационарного лечения. Кумулятивная частота летальных случаев или развития дыхательной недостаточности до 28-го дня составила 18,1 % в группе тофацитиниба и 29,0 % в группе плацебо (ОР = 0,63; 95% ДИ: 0,41–0,97; $p = 0,04$). Смерть от лю-

бой причины до 28-го дня наступила у 2,8 % пациентов в группе тофацитиниба и у 5,5 % пациентов в группе плацебо (ОР = 0,49; 95% ДИ: 0,15–1,63). Пропорциональные шансы иметь худший результат по восьмиуровневой порядковой шкале для тофацитиниба по сравнению с плацебо составляли 0,60 (95% ДИ: 0,36–1,00) на 14-й день и 0,54 (95% ДИ: 0,27–1,06) на 28-й день. Серьёзные НЯ регистрировали у 20 (14,1 %) пациентов в группе тофацитиниба и у 17 (12,0 %) пациентов в группе плацебо [37].

Целью исследования M.E. Hayek et al. было оценить эффект добавления тофацитиниба к дексаметазону в отношении выживаемости у пациентов с пневмонией, связанной с COVID-19. Формат исследования – одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование. Основной конечной точкой эффективности было количество летальных случаев. В исследование включили 269 пациентов, которых разделили на группы. Пациенты в первой группе ($n = 138$) получали тофацитиниб и дексаметазон, пациенты во второй группе ($n = 131$) – только дексаметазон. Во время проведения исследования умерли 44 пациента: 14 (31,8 %) – в первой группе, 30 (68,2 %) – во второй группе. Доли летальных исходов среди первой и второй групп составили 10,1 % и 22,9 % соответственно. Таким образом добавление тофацитиниба к дексаметазону привело к снижению смертности на 70 % (скорректированное ОШ = 0,30; 95% ДИ: 0,12–0,76; $p = 0,01$) [38].

Полученные результаты свидетельствуют о снижении препаратом уровня смертности среди пациентов с COVID-19 как при монотерапии, так и при комбинированном лечении с глюкокортикостероидами.

ИНГИБИТОРЫ ИЛ-17

Нетакимаб

В ретроспективном исследовании «случай – контроль» S.N. Avdeev et al. авторы оценили эффективность нетакимаба у пациентов с тяжёлой формой COVID-19, которые не находились в ОИТ. Пациенты получали стандартную терапию и нетакимаб в дозе 120 мг подкожно ($n = 88$) либо только стандартную терапию ($n = 83$). Согласно полученным данным, на 3-й день терапии такие показатели, как температура тела, соотношение насыщения периферических артерий кислородом к вдыхаемой фракции кислорода и уровень С-реактивного белка, значительно улучшились в группе нетакимаба по сравнению с контрольной группой. Другие клинические исходы, такие как перевод в ОИТ (11,4 % против 9,6 %), потребность в ИВЛ (10,2 % против 9,6 %), 28-дневная смертность (10,2 % против 8,4 % соответственно), не различались между группами [39].

P.E. Павлов и соавт. (2020) исследовали эффективность и безопасность терапии нетакимабом и комбинированным препаратом бетаметазона дипропионат + бетаметазона фосфат у пациентов с COVID-19 в амбулаторных условиях. Авторы провели ретроспективный анализ лечения 12 пациентов с тяжёлым течением COVID-19, которые получали терапию одновременно нетакимабом

(первое введение в дозе 60–120 мг подкожно, при наличии показаний – второе введение в дозе 60 мг) и комбинированным препаратом – бетаметазона дипропионат + бетаметазона фосфат в дозе 2 мл внутримышечно официального раствора. Лечение проводилось на 7-е сутки (95% ДИ: 6–10) от начала заболевания. Повторное введение нетакимаба осуществляли у больных старшей возрастной категории в связи с недостаточным эффектом купирования гипертермии и/или гипоксемии. Проводилось комплексное обследование пациентов до и после терапии, которое включало клинические (оценка выраженности и длительности лихорадки, анализ показателей газообмена), инструментальные (КТ) и лабораторные методы. Согласно полученным данным, комбинированная терапия приводила к компенсации гипертермии и/или насыщению крови кислородом > 93 % через 2,5 суток (95% ДИ: 1–3) после первого введения, к существенному снижению уровня маркеров воспаления, положительной динамике по данным КТ лёгких. Усиление респираторной поддержки (перевод на ИВЛ) или смены антибактериальной терапии, а также госпитализации в стационар не потребовалось ни в одном случае [40].

Таким образом, у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 терапия нетакимабом может смягчить воспалительную реакцию и улучшить оксигенацию, но не влияет на потребность в ИВЛ и смертность. Также препарат может применяться совместно с глюкокортикоидами.

Кортикостероиды

Кортикостероиды, включая глюкокортикоиды и минералокортикоиды, зарекомендовали себя как иммунодепрессанты и противовоспалительные препараты для лечения таких состояний, как астма, аллергия, септический шок, рассеянный склероз и заболевания тканей лёгких. Однако их использование ограничено их массивными вероятными побочными эффектами, такими как гипергликемия, гипертония, инфекция, остеопороз, задержка роста, атрофия кожи, глаукома и катаракта [6].

Исследование RECOVER направлено на оценку уровня смертности через 28 дней после начала лечения. В исследовании приняли участие 2104 пациента, получающие дексаметазон перорально или внутривенно в дозе 6 мг/сут. в течение 10 дней плюс стандартное лечение, и 4321 пациент, получающий только стандартное лечение. Согласно предварительному аналитическому отчёту, из 6425 пациентов 22,9 % ($n = 482$) в группе дексаметазона и 25,7 % ($n = 1110$) в группе стандартной терапии умерли в течение 28 дней после рандомизации ($p < 0,001$). В группе дексаметазона регистрировали более низкий уровень смертности среди пациентов, которым требовалась ИВЛ (29,3 % против 41,4 %) и кислородная поддержка (23,3 % против 26,2 % соответственно) [41].

Всемирная организация здравоохранения провела быструю оценку фактических данных для терапии COVID-19, оценив связь между кортикостероидами и смертностью у пациентов в критическом состоянии, инфицированных COVID-19. Метаанализ включает 7 исследований (DEXA-COVID 19, RECOVERY, REMAP-CAP, Code, CAP COVID, COVID STEROID и Steroids-SARI). Из 1703 па-

циентов, участвовавших в анализе, 678 получали кортикостероиды (3 РКИ дексаметазона, 3 РКИ гидрокортизона, 1 РКИ метилпреднизолона), 1025 – стандартную терапию или плацебо. 222 (32 %) пациента в группе кортикостероидов и 425 (40 %) пациентов в группе стандартного лечения или плацебо умерли ($p < 0,001$) в течение 28 дней. Дексаметазон и гидрокортизон одинаково снижали смертность [42].

В исследовании Q. Li et al. (2020) оценивался эффект раннего введения кортикостероидов в низкой дозе в течение короткого срока у 475 госпитализированных пациентов с умеренной пневмонией (поражено 25–50 % лёгких), связанной с COVID-19. Метилпреднизолон в дозе 20 или 40 мг/сут. в течение 3–5 дней назначали внутривенно 50 пациентам, а 5 пациентов получали преднизолон в дозе 20 мг/сут. в течение 3 дней. 420 пациентов не получали кортикостероидную терапию.

По результатам исследования у пациентов в группе кортикостероидов наблюдалось существенное увеличение продолжительности лихорадки, элиминации вируса и пребывания в больнице. У большого количества пациентов в группе кортикостероидов течение заболевания ухудшилось до тяжёлого состояния. Таким образом, кортикостероидная терапия не рекомендуется при умеренной пневмонии (поражено 25–50 % лёгких) [43].

В ретроспективном исследовании M.J. Keller et al. (2020) также оценивался эффект раннего введения кортикостероидов на смертность и потребность в ИВЛ у 1806 стационарных пациентов с COVID-19. 140 из 1806 пациентов получали кортикостероиды в течение первых 48 ч после поступления. Терапия кортикостероидами у пациентов с исходным уровнем СРБ 20 мг/дл и более значительно снижала смертность или потребность в ИВЛ. Напротив, у пациентов с уровнем СРБ менее 10 мг/дл смертность или потребность в ИВЛ увеличились [44].

В исследовании А.А. Чугунова и соавт. (2021) у пациентов, принимавших метилпреднизолон, отмечалось уменьшение сроков купирования клинических проявлений и восстановления сатурации [45].

Таким образом, применение глюкокортикостероидов характеризуется снижением смертности у пациентов в тяжёлом состоянии и потребности в ИВЛ, тогда как их применение у пациентов с лёгкой и умеренной степенью тяжести течения COVID-19 неэффективно и приводит к увеличению тяжести заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 унесла много жизней во всём мире. В настоящее время исследователи изучают потенциальную роль более 60 лекарств для лечения этого заболевания. Хотя в этой статье обобщены текущие данные, относящиеся к нескольким из основных исследуемых препаратов, используемых в клинических исследованиях для лечения COVID-19, по состоянию на 7 марта 2021 г. лицензированных лекарств для лечения этого заболевания нет.

В этом обзоре представлен перечень основных лекарственных средств, которые в настоящее время изучаются в клинических испытаниях на предмет потенциального лечения COVID-19, и освещены потенциальные преимущества и проблемы их использования на практике.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородулина Е.А., Ширококов Я.Е., Гладунова Е.П., Кудлай Д.А. Диагностика и фармакотерапия вирус-ассоциированных поражений легких. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29(3): 61-66. doi: 10.32756/0869-5490-2020-3-61-66
2. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39(6): 1011-1019. doi: 10.1007/s10096-020-03874-z
3. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Дерябин П.Г. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2015; 4(13): 35-42.
4. Principi N, Bosis S, Esposito S. Effects of coronavirus infections in children. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16(2): 183-188. doi: 10.3201/eid1602.090469
5. Gagneur A, Vallet S, Talbot PJ, Legrand-Quillien MC, Picard B, Payan C, et al. Outbreaks of human coronavirus in a paediatric and neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr*. 2008; 167(12): 1427-1434. doi: 10.1007/s00431-008-0687-0
6. Tarighi P, Eftekhari S, Chizari M, Sabernavaei M, Jafari D, Mirzabeigi P. A review of potential suggested drugs for coronavirus disease (COVID-19) treatment. *Eur J Pharmacol*. 2021; 895: 173890. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173890
7. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*. 2020; 10(5): 766-788. doi: 10.1016/j.apsb.2020.02.008
8. Huang D, Yu H, Wang T, Yang H, Yao R, Liang Z. Efficacy and safety of Umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021; 93(1): 481-490. doi: 10.1002/jmv.26256
9. Nojomi M, Yassin Z, Keyvani H, Makiani MJ, Roham M, Laali A, et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: A randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2020; 20(1): 954. doi: 10.1186/s12879-020-05698-w
10. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, Shah PB, Pokharel N, Rashmi P. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: A rapid systematic review and meta-analysis. *Virology*. 2020; 17(1): 141. doi: 10.1186/s12985-020-01412-z
11. Siordia JA Jr, Bernaba M, Yoshino K, Ulhaque A, Kumar S, Bernaba M, et al. Systematic and statistical review of coronavirus disease 19 treatment trials. *SN Compr Clin Med*. 2020 Jul 15: 1-12. doi: 10.1007/s42399-020-00399-6
12. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering (Beijing)*. 2020; 6(10): 1192-1198. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007
13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – Final report. *N Engl J Med*. 2020; 383(19): 1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
14. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of Remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(24): 2327-2336. doi: 10.1056/NEJMoa2007016
15. Young B, Tan TT, Leo YS. The place for Remdesivir in COVID-19 treatment. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(1): 20-21. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30911-7
16. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: The Ivermectin in COVID nineteen study. *Chest*. 2021; 159(1): 85. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.009
17. Hashim A, Mohammed FM, Anwar MR, Dhurgham FF, Khlood KK, Ahmed SA. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.10.26.20219345
18. *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ivermectin&recrs=abcdefghl&cond=covid19> [Date of access: 20.07.2021].
19. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: A cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(7): e393-e400. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8
20. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(6): e325-e331. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2
21. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: Case series. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(10): 1381-1382. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217706
22. *Fact sheet for Healthcare Providers: Emergency Use Authorization (EUA) of Bamlanivimab*. 2020
23. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(3): 229-237. doi: 10.1056/NEJMoa2029849
24. Pang J, Xu F, Aondio G, Li Y, Fumagalli A, Lu M, et al. Efficacy and tolerability of Bevacizumab in patients with severe COVID-19. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 814. doi: 10.1038/s41467-021-21085-8.
25. Bevacizumab in severe or critically severe patients with COVID-19 pneumonia – RCT (BEST-RCT). *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04305106> [Date of access: 07.03.2021].
26. Bevacizumab in severe or critical patients with COVID-19 pneumonia (BEST-CP). *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04275414> [Date of access: 07.03.2021].
27. Gremese E, Cingolani A, Bosello SL, Alivernini S, Toluoso B, Perniola S, et al. Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia. *EclinicalMedicine*. 2020; 27: 100553. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100553
28. Lescure FX, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al.; Sarilumab COVID-19 Global Study Group. Sarilumab in pa-

tients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021; S2213-2600(21)00099-0. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0

29. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020; 92(7): 814-818. doi: 10.1002/jmv.25801

30. Radbel J, Narayanan N, Bhatt PJ. Use of tocilizumab for COVID-19-induced cytokine release syndrome: A cautionary case report. *Chest*. 2020; 158(1): e15-e19. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.024

31. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117(20): 10970-10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117

32. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Selles P, Zahra H, Kadiane-Oussou NJ, et al. Impact of tocilizumab on mortality and/or invasive mechanical ventilation requirement in a cohort of 206 COVID-19 patients. *Int J Infect Dis*. 2020; 99: 491-495. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.024

33. Антонов В.Н., Игнатов Г.Л., Прибыткова О.В., Слепцова С.С., Стребкова Е.А., Худякова Е.А., и др. Опыт применения олоклизумаба у больных COVID 19. *Терапевтический архив*. 2020; 92(12): 148-154. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200522

34. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 384(9): 795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994

35. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020; 81(2): 318-356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017

36. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Matarrese D, Natale MED, Lotti P, et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect*. 2020; 81(4): 647-679. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.052

37. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2101643

38. Hayek ME, Mansour M, Ndetan H, Burkes Q, Corkern R, Dullia A, et al. Anti-inflammatory treatment of COVID-19 pneumonia with tofacitinib alone or in combination with dexamethasone is safe and possibly superior to dexamethasone as a single agent in a predominantly African American cohort. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2021; 5(3): 605-613. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.03.007

39. Avdeev SN, Trushenko NV, Tsareva NA, Yaroshetskiy AI, Merzhoeva ZM, Nuralieva GS, et al. Anti-IL-17 monoclonal antibodies in hospitalized patients with severe COVID-19: A pilot study. *Cytokine*. 2021; 146: 155627. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155627

40. Павлов П.Е., Царенко С.В., Секинаева А.В., Рыбин П.Н., Нагибина М.В., Сошникова Е.В., и др. Опыт применения глюкокортикоидов и наталиума при лечении больных с COVID-19 в амбулаторных условиях. *Клиническая медицина*. 2020; 98(6): 449-455. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-6-449-455

41. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(8): 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436

42. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration

of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA*. 2020; 324(13): 1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023

43. Li Q, Li W, Jin Y, Xu W, Huang C, Li L, et al. Efficacy evaluation of early, low-dose, short-term corticosteroids in adults hospitalized with non-severe COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study. *Infect Dis Ther*. 2020; 9(4): 823-836. doi: 10.1007/s40121-020-00332-3

44. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, Chen JT, Agarwal S, Ross MJ, et al. Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J Hosp Med*. 2020; 15(8): 489-493. doi: 10.12788/jhm.3497

45. Чугунов А.А., Салухов В.В., Данцева О.В., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Болехан А.В., и др. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции. *Медицинский альянс*. 2021; 9(1): 43-51. doi: 10.36422/23076348-2021-9-1-43-51

REFERENCES

1. Borodulina EA, Shirobokov YaE, Gladunova EP, Kudlay DA. Virus-associated lung disease *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020; 29(3): 61-66. (In Russ.). doi: 10.32756/0869-5490-2020-3-61-66

2. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39(6): 1011-1019. doi: 10.1007/s10096-020-03874-z

3. Lvov DK, Kolobukhina LV, Deryabin PG. Coronavirus infection. Severe acute respiratory syndrom. *Infectious Diseases. News, Opinions, Training*. 2015; 4(13): 35-42. (In Russ.)

4. Principi N, Bosis S, Esposito S. Effects of coronavirus infections in children. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16(2): 183-188. doi: 10.3201/eid1602.090469

5. Gagneur A, Vallet S, Talbot PJ, Legrand-Quillien MC, Picard B, Payan C, et al. Outbreaks of human coronavirus in a paediatric and neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr*. 2008; 167(12): 1427-1434. doi: 10.1007/s00431-008-0687-0

6. Tarighi P, Eftekhari S, Chizari M, Sabernavaei M, Jafari D, Mirzabeigi P. A review of potential suggested drugs for coronavirus disease (COVID-19) treatment. *Eur J Pharmacol*. 2021; 895: 173890. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173890

7. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*. 2020; 10(5): 766-788. doi: 10.1016/j.apsb.2020.02.008

8. Huang D, Yu H, Wang T, Yang H, Yao R, Liang Z. Efficacy and safety of Umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021; 93(1): 481-490. doi: 10.1002/jmv.26256

9. Nojomi M, Yassin Z, Keyvani H, Makiani MJ, Roham M, Laali A, et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: A randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2020; 20(1): 954. doi: 10.1186/s12879-020-05698-w

10. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, Shah PB, Pokharel N, Rashmi P. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: A rapid systematic review and meta-analysis. *Virol J*. 2020; 17(1): 141. doi: 10.1186/s12985-020-01412-z

11. Siordia JA Jr, Bernaba M, Yoshino K, Ulhaque A, Kumar S, Bernaba M, et al. Systematic and statistical review of coronavirus disease 19 treatment trials. *SN Compr Clin Med*. 2020 Jul 15: 1-12. doi: 10.1007/s42399-020-00399-6
12. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering (Beijing)*. 2020; 6(10): 1192-1198. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007
13. Beigel JM, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – Final report. *N Engl J Med*. 2020; 383(19): 1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
14. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of Remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(24): 2327-2336. doi: 10.1056/NEJMoa2007016
15. Young B, Tan TT, Leo YS. The place for Remdesivir in COVID-19 treatment. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(1): 20-21. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30911-7
16. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: The Ivermectin in COVID nineteen study. *Chest*. 2021; 159(1): 85. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.009
17. Hashim A, Mohammed FM, Anwar MR, Dhurgham FF, Khulood KK, Ahmed SA. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.10.26.20219345
18. *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ivermectin&recrs=abcdefghijkl&cond=covid19> [Date of access: 20.07.2021].
19. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: A cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(7): e393-e400. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8
20. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(6): e325-e331. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2
21. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: Case series. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(10): 1381-1382. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217706
22. *Fact sheet for Healthcare Providers: Emergency Use Authorization (EUA) of Bamlanivimab*. 2020
23. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(3): 229-237. doi: 10.1056/NEJMoa2029849
24. Pang J, Xu F, Aondio G, Li Y, Fumagalli A, Lu M, et al. Efficacy and tolerability of Bevacizumab in patients with severe COVID-19. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 814. doi: 10.1038/s41467-021-21085-8.
25. Bevacizumab in severe or critically severe patients with COVID-19 pneumonia – RCT (BEST-RCT). *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04305106> [Date of access: 07.03.2021].
26. Bevacizumab in severe or critical patients with COVID-19 pneumonia (BEST-CP). *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04275414> [Date of access: 07.03.2021].
27. Gremese E, Cingolani A, Bosello SL, Alivernini S, Toluoso B, Perniola S, et al. Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia. *EClinicalMedicine*. 2020; 27: 100553. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100553
28. Lescure FX, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al.; Sarilumab COVID-19 Global Study Group. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021; S2213-2600(21)00099-0. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0
29. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020; 92(7): 814-818. doi: 10.1002/jmv.25801
30. Radbel J, Narayanan N, Bhatt PJ. Use of tocilizumab for COVID-19-induced cytokine release syndrome: A cautionary case report. *Chest*. 2020; 158(1): e15-e19. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.024
31. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117(20): 10970-10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117
32. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Selles P, Zahra H, Kadiane-Oussou NJ, et al. Impact of tocilizumab on mortality and/or invasive mechanical ventilation requirement in a cohort of 206 COVID-19 patients. *Int J Infect Dis*. 2020; 99: 491-495. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.024
33. Antonov VN, Ignatova GL, Pribytkova OV, Sleptsova SS, Strebkova EA, Khudyakova EA, et al. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. *Therapeutic Archive*. 2020; 92(12): 148-154. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2020.12.200522
34. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 384(9): 795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994
35. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020; 81(2): 318-356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
36. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Matarrese D, Natale MED, Lotti P, et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect*. 2020; 81(4): 647-679. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.052
37. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2101643
38. Hayek ME, Mansour M, Ndetan H, Burkes Q, Corkern R, Dulli A, et al. Anti-inflammatory treatment of COVID-19 pneumonia with tofacitinib alone or in combination with dexamethasone is safe and possibly superior to dexamethasone as a single agent in a predominantly African American cohort. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2021; 5(3): 605-613. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.03.007
39. Avdeev SN, Trushenko NV, Tsareva NA, Yaroshetskiy AI, Merzhoeva ZM, Nuralieva GS, et al. Anti-IL-17 monoclonal antibodies in hospitalized patients with severe COVID-19: A pilot study. *Cytokine*. 2021; 146: 155627. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155627

40. Pavlov RE, Tsarenko SV, Sekinaeva AV, Rybin PN, Nagibina MV, Soshnikova EV, et al. Experience with the use of glucocorticoids and netakimab in the treatment of patients with COVID-19 in outpatient settings. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020; 98(6): 449-455. (In Russ.). doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-6-449-455

41. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(8): 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436

42. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA*. 2020; 324(13): 1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023

43. Li Q, Li W, Jin Y, Xu W, Huang C, Li L, et al. Efficacy evaluation of early, low-dose, short-term corticosteroids in adults hospitalized with non-severe COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study. *Infect Dis Ther*. 2020; 9(4): 823-836. doi: 10.1007/s40121-020-00332-3

44. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, Chen JT, Agarwal S, Ross MJ, et al. Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J Hosp Med*. 2020; 15(8): 489-493. doi: 10.12788/jhm.3497

45. Chugunov AA, Salikhov VV, Dantseva OV, Kharitonov MA, Rudakov YuV, Bolekhan AV, et al. Some aspects of application glucocorticoid drugs in the complex treatment of new coronavirus infection. *Medical Alliance*. 2021; 9(1): 43-51. (In Russ.). doi: 10.36422/23076348-2021-9-1-43-51

Сведения об авторах

Широбок Ярослав Евгеньевич – аспирант кафедры управления и экономики фармации, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: yshirobokov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7313-3432>

Гладунова Елена Павловна – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры управления и экономики фармации, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: epg87@mail.ru

Бородулина Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Суханова Анна Евгеньевна – клинический ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: an.sukhanova2014@yandex.ru

Information about the authors

Yaroslav E. Shirobokov – Postgraduate at the Department of Pharmacy Management and Economics, Samara State Medical University, e-mail: yshirobokov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7313-3432>

Elena P. Gladunova – Dr. Sc. (Pharm.), Docent, Professor at the Department of Pharmacy Management and Economics, Samara State Medical University, e-mail: epg87@mail.ru

Elena A. Borodulina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Anna E. Sukhanova – Resident at the Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: an.sukhanova2014@yandex.ru

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И КОМОРБИДНОГО СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФОНА

РЕЗЮМЕ

Хаптанова В.А.¹,
Гольменко А.Д.²,
Хаптанов А.Ю.¹,
Гамаюнов Д.Ю.¹

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

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» (664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Хаптанова Валентина Абавна,
e-mail: haptanowa@yandex.ru

Сердечно-сосудистые заболевания имеют серьёзные экономические и социальные последствия, которые затрагивают людей, системы здравоохранения и общества во всём мире. Ишемическая болезнь сердца является одной из основных глобальных причин смерти населения, и в ближайшие годы прогнозируется её рост. Этот факт продолжает вызывать серьёзную озабоченность здравоохранения, социальных и экономических служб. Сердечно-сосудистые заболевания остаются наиболее частой причиной смерти, и стандартизованные по возрасту показатели выше для мужчин, чем для женщин. Сердечно-сосудистая коморбидность значительно увеличивается с возрастом. Сочетание ишемической болезни сердца и коморбидной патологии отмечается при онкологической заболеваемости, бронхиальной астме, неалкогольной жировой болезни печени, сахарном диабете второго типа, хронической обструктивной болезни лёгких, пародонтозе и др. Необходимо существующее заболевание анализировать с перенесёнными болезнями, факторами риска и предикторами, имеющимися у больного. Наличие сопутствующих заболеваний довольно часто требует проведения дополнительных диагностических методов и изменения тактики лечения ишемической болезни сердца ввиду того, что некоторые из них являются противопоказанием к применению определённых групп лекарственных препаратов. Заболевания пародонта включают широкий спектр воспалительных состояний, которые влияют на опорные структуры зубов, что может привести к потере зубов и способствовать системному воспалению. Заболевания пародонта связаны с несколькими системными заболеваниями, одним из которых является ишемическая болезнь сердца. Крайне важно, чтобы врачи понимали связь между заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Комплексное лечение пародонтита и восстановление здорового пародонта могут помочь уменьшить общее воспаление в организме и снизить риски ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, коморбидные болезни, пародонтоз

Для цитирования: Хаптанова В.А., Гольменко А.Д., Хаптанов А.Ю., Гамаюнов Д.Ю. Взаимосвязь ишемической болезни сердца и коморбидного стоматологического фона. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 87-99. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.8

Статья поступила: 19.05.2021

Статья принята: 30.07.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

RELATIONSHIP OF CORONARY HEART DISEASE AND COMORBIDE DENTAL BACKGROUND

Khaptanova V.A.¹,
Golmenko A.D.²,
Khaptanov A.Yu.¹,
Gamayunov D.Yu.¹

¹ Irkutsk State Medical University
(Krasnogo Vosstaniya str. 1, 664003
Irkutsk, Russian Federation)

² Irkutsk State University (Karl
Marksa str. 1, 664003 Irkutsk, Russian
Federation)

Corresponding author:
Valentina A. Khaptanova,
e-mail: haptanova@yandex.ru

ABSTRACT

Cardiovascular disease has serious economic and social consequences that affect people, health systems and societies around the world. Ischemic heart disease is one of the main global causes of death of the population, and its growth is predicted in the coming years. This fact continues to be of serious concern to health, social and economic services. Cardiovascular disease remains the most common cause of death, and age-standardized rates are higher for men than for women. Cardiovascular comorbidity increases significantly with age.

The combination of ischemic heart disease and comorbid pathology is noted in cancer incidence, bronchial asthma, non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, periodontal disease, etc. It is necessary to analyze the existing disease with past diseases, risk factors and predictors available in the patient. The presence of concomitant diseases quite often requires additional diagnostic methods and changes in the tactics of treating coronary heart disease due to the fact that some of them are a contraindication to the use of certain groups of drugs. Periodontal disease includes a wide range of inflammatory conditions that affect the supporting structures of the teeth, which can lead to tooth loss and contribute to systemic inflammation. Periodontal disease is associated with several systemic diseases, one of which is coronary artery disease. It is imperative that clinicians understand the link between periodontal disease and cardiovascular disease. Comprehensive treatment of periodontitis and restoration of a healthy periodontium can help reduce overall inflammation in the body and reduce the risks of coronary heart disease.

Key words: cardiovascular diseases, ischemic heart disease, comorbide diseases, periodontal disease

For citation: Khaptanova V.A., Golmenko A.D., Khaptanov A.Yu., Gamayunov D.Yu. Relationship of coronary heart disease and comorbide dental background. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 87-99. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.8

Received: 19.05.2021

Accepted: 30.07.2021

Published: 12.10.2021

ПРИЧИНЫ, ФАКТОРЫ РИСКА, СМЕРТНОСТЬ, ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОТЕРИ ОТ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Затраты национальных систем здравоохранения в странах-членах Европейского общества кардиологов (ESC) наиболее высоки в части профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Термин «страны со средним уровнем дохода» представляет собой совокупность стран-членов ESC с уровнем доходов выше и ниже среднего.

Медиана стандартизованной по возрасту распространенности основных факторов риска была выше в странах со средним уровнем дохода по сравнению со странами-членами ESC с высоким уровнем дохода по гипертонии (23,8 % против 15,7 %), диабету (7,7 % против 5,6 %) и количеству курящих мужчин (43,8 % против 26,0 %) соответственно, хотя среди женщин курение было менее распространено в странах со средним уровнем дохода (8,7 % против 16,7 %). Связанное с этим неравенство в бремени болезней и количестве лет жизни с поправкой на инвалидность на 100 000 человек из-за сердечно-сосудистых заболеваний было более чем в три раза выше среди лиц со средним уровнем дохода (7160) по сравнению с людьми с высоким уровнем дохода (2235). Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний также была выше в странах со средним уровнем дохода, где на них приходилась большая доля потерянных потенциальных лет жизни по сравнению со странами с высоким уровнем доходов как у женщин (43 % против 28 %), так и у мужчин (39 % против 28 %) [1].

За последние 27 лет частота основных компонентов сердечно-сосудистых заболеваний, ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта демонстрирует тенденцию к снижению, но изменения в распространенности незначительны. Стандартизованная по возрасту частота и распространенность ИБС и инсульта были ниже у женщин, чем у мужчин, а также у людей в странах с высоким уровнем дохода по сравнению со странами-членами ESC со средним уровнем дохода. На ишемическую болезнь сердца и инсульт приходится 82 % лет жизни с поправкой на инвалидность из-за сердечно-сосудистых заболеваний в странах-членах ESC. Стандартизованный по возрасту показатель инвалидности из-за сердечно-сосудистых заболеваний резко снизился за последние 27 лет [1].

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что на заболеваемость населения, проживающего в странах членов ESC, влияет средний уровень дохода, и это связано с тем, что возможность получения квалифицированной медицинской помощи зависит от финансового благополучия людей, т. к. медицинская помощь платная. Заболеваемость ИБС значительно выше у мужчин, чем у женщин, и на это могут влиять физиологические особенности и более ответственное отношение женщин к своему здоровью [1].

Кажущийся неумолимым рост распространенности ожирения и диабета в настоящее время представляет собой серьезнейшую проблему для дальнейшего снижения бремени ССЗ в странах-членах ESC. Дополни-

тельные проблемы возникают из-за неравенства в бремени болезней, которое в настоящее время требует активизации политических инициатив, чтобы снизить риск для населения и уделить первоочередное внимание оказанию сердечно-сосудистой помощи, особенно в странах Еврокомиссии со средним уровнем дохода, где потребность наиболее высока [1].

У лиц, сообщающих о низком доходе и низком образовании, заболеваемость ИБС вдвое выше, чем у лиц, сообщающих о высоком доходе и высшем образовании (10,1 против 5,2 соответственно) [2].

Сердечно-сосудистые заболевания имеют серьезные экономические последствия, которые затрагивают людей, системы здравоохранения и общества во всем мире. По оценкам Всемирной федерации кардиологов (ВФК), к 2030 г. общая глобальная стоимость сердечно-сосудистых заболеваний вырастет с примерно 863 млрд долларов США в 2010 г. до ошеломляющих 1044 млрд долларов США [1].

Общественное здравоохранение Англии оценило, что сердечно-сосудистые заболевания обходятся экономике в 7,4 млрд фунтов стерлингов в год (6 % от общего бюджета), увеличиваясь до 15,8 млрд фунтов стерлингов с учетом более широких экономических затрат. Во Франции оценочная стоимость сердечно-сосудистых заболеваний, рассчитанная на основе лиц, охваченных национальной системой медицинского страхования, составила 15,1 млрд евро (10 % всех возмещенных расходов на здравоохранение). Германия несет самое высокое финансовое и экономическое бремя сердечно-сосудистых заболеваний среди стран ЕС – 34,7 млрд евро (13 % от общих расходов на здравоохранение) и в 2020 г. превысила 40 млрд евро [1].

ИБС является одной из основных глобальных причин смерти населения, и в ближайшие годы прогнозируется её рост, и это продолжает вызывать серьезную озабоченность у здравоохранения, социальных и экономических служб [3–6].

На профилактику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний США и европейские государства тратят огромные финансовые средства, что говорит о значимости данной патологии. И хотелось отметить, что в ближайшей перспективе не наблюдается тенденции к снижению этой нагрузки на здравоохранение, социальные и экономические службы [1, 3–6].

Исследования корейских ученых показали, что высокий риск ИБС связан с образом жизни и факторами риска, такими как наличие в рационе в основном овощной или мясной диеты, бывшее/текущее курение, употребление алкоголя ≥ 3 раз в неделю и отсутствие физической активности, и эти факторы под влиянием индекса массы тела (ИМТ) и уровня глюкозы в крови натощак (УГН) встречаются среди взрослых корейцев. Количество факторов, связанных с образом жизни, и их влияние на заболеваемость ИБС, были более выражены у женщин, чем у мужчин. Программы по профилактике ИБС должны учитывать образ жизни и пол, а также уровни ИМТ и УГН. Необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния других метаболических

индексов и факторов риска, связанных с образом жизни, на риск ИБС [5].

В этом исследовании у курящих женщин был выявлен повышенный риск ИБС на 20 % по сравнению с женщинами, которые никогда не курили, в то время как среди курящих мужчин риск увеличился на 6 % [5]. Предыдущий метаанализ показал, что курение увеличивает риск ИБС в большей степени у женщин, чем у мужчин [7]. Курение может иметь более вредные последствия для женщин, потому что курящие женщины, как правило, имеют высокий уровень холестерина низкой плотности, что увеличивает риск ИБС [8, 9].

Результаты исследований ряда учёных доказывают, что только умеренное потребление алкоголя обратно связано с риском ИБС [10, 11, 12]. Тем не менее, данные по влиянию алкоголя на ИБС противоречивы, одни исследования показали, что чрезмерное употребление алкоголя (≥ 5 раз в неделю) снижает частоту ИБС [13], другие авторы не наблюдали такой взаимосвязи [5].

В предыдущих исследованиях было показано, что умеренная физическая активность снижает риск ИБС как у мужчин, так и у женщин [14, 15, 16]. Однако в исследовании у женщин с любой физической активностью не наблюдалось значительного снижения риска ИБС. Согласно метаанализу зависимости «доза – ответ» между физической активностью и риском ИБС, физическая активность у женщин была обратно пропорциональна риску ИБС, и положительный эффект был больше у женщин, чем у мужчин [16, 17]. Мужчины с физической активностью не более двух раз в неделю имели значительно сниженную частоту случаев ИБС. Необходимы дополнительные исследования, чтобы выяснить, почему женщины, участвовавшие в исследовании, не показали какой-либо существенной связи между физической активностью и риском ИБС [5].

Факторы риска, связанные с образом жизни, показали значительно повышенный риск ИБС у обоих полов. Примечательно, что разница в риске ИБС с тремя или более факторами риска, связанными с образом жизни, по сравнению с отсутствием факторов риска была значительно выше у женщин, чем у мужчин. Однако обратное было замечено в японском исследовании, в котором сообщалось, что только японские мужчины с высоким уровнем глюкозы в крови натощак или высоким индексом массы тела имели значительно повышенный риск ИБС, но не у женщин [18]. Это несоответствие в результатах двух исследований может быть связано с разным отбором субъектов по возрасту и факторам риска, за исключением высокого индекса массы тела и высоких уровней глюкозы в крови. Возраст испытуемых был старше 20 лет, а в японском исследовании – от 40 до 69 лет. Насколько нам известно, результат нашего исследования не был полностью объяснён предыдущими исследованиями, и не было исследований риска ИБС с учётом факторов, связанных с образом жизни, с индексом массы тела и уровнями глюкозы в крови. В связи с этим в будущих исследованиях необходимо прояснить, почему женщины проявляют больше неблагоприятных эффектов в результате увеличения числа факторов риска, связанных с образом жизни [5].

Связь избыточного веса и ожирения с более высокой смертностью от всех причин была в целом выражена на четырёх континентах. Это открытие поддерживает стратегии борьбы со всем спектром избыточного ожирения во многих популяциях [19].

Как показывает опыт зарубежных исследований, на ишемическую болезнь сердца оказывает отрицательное влияние образ жизни населения, который включает употребление алкоголя, табачных изделий, несбалансированное питание, гиподинамию [5, 18].

В структуре заболеваемости населения Российской Федерации по основным классам, группам и отдельным болезням заболеваемость системы кровообращения 2010–2018 гг. составляет 14–15 %, а ИБС в этом классе – 21–22 %. Умершие, по основным классам причин смерти от болезней системы кровообращения, составляют 29–32 % в общей структуре смертности. В структуре смертности от болезней кровообращения ИБС составляет 46–48 %. Мужчины умирают от данной патологии в 30–33 %, но ИБС как причина при этом составляет 49–51 %, у женщин – 23–28 % и 30–35 % соответственно [20].

Осведомлены о наличии болезни только 40–50 % больных ИБС, тогда как 50–60 случаев не распознаны [21]. Ввиду увеличения случаев скрытого течения ИБС является основной причиной внезапной смерти (60 % случаев) во всём мире [22].

Структура, заболеваемость и смертность населения Российской Федерации от болезней системы кровообращения показывает значимость данной патологии [20, 21, 22]. Она имеет общие закономерности, причины, и тенденция её развития мало чем отличается от зарубежных результатов исследования.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И СОПУТСТВУЮЩИХ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Отдельным направлением исследований в разных отраслях медицины является коморбидность, и она представляет собой систему знаний о возможных закономерностях взаимозависимости заболеваний, частоты, степени отягощённости, рационализации фармакопейной и лечебных тактик в конкретных клинических ситуациях [23].

Отдельных болезней нет в клинической практике у конкретного пациента. Часто у врачей профилактика, диагностика и лечение существующего у пациента заболевания рассматривается изолированно, не уделяя значимого внимания болезням, уже перенесённым человеком, и сопутствующей патологии. Необходимо рассматривать текущее заболевание в совокупности с анализом перенесённых болезней, факторов риска и предикторов, имеющихся у больного, а также с расчётом возможных осложнений [24].

Современные тенденции показывают демографическое старение населения с прогнозируемым увеличением числа людей в возрасте старше 65 лет. Взаимовлияние заболеваний, возраста и лекарственного патомор-

фоза, существенно искажают клиническую картину и течение основной нозологии, характер и тяжесть осложнений, снижает качество жизни больного, ограничивает или затрудняет лечебно-диагностический процесс [23].

По данным литературы, сердечно-сосудистая коморбидность значительно увеличивается после 65 лет. В амбулаторной практике коморбидность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями составляет в среднем 78 %. Так, сочетание наличия у пациентов ИБС и коморбидной патологии отмечается при онкологической заболеваемости, бронхиальной астме, неалкогольной жировой болезни печени, диабете второго типа, хронической обструктивной болезни лёгких, пародонтозе и др. [1, 23, 25–31].

Продолжается накопление результатов американских и международных исследований, показывающих сильную связь между нормативными показателями здоровья сердечно-сосудистой системы и многими клиническими и доклиническими состояниями. Сюда можно отнести преждевременную смертность от всех причин, которая включает: сердечно-сосудистые заболевания, ИБС, нарушение физической функции, снижение когнитивных функций, инсульт, депрессию, терминальную стадию хронической болезни почек, хроническую обструктивную болезнь лёгких, тромбоз глубоких вен и тромбоз лёгочной артерии [2].

Дальнейшие исследования изучили вклад сердечно-сосудистых заболеваний в финансовое бремя других заболеваний [32]. Систематический обзор 2018 г., например, подсчитал, что на сердечно-сосудистые заболевания приходится 20–49 % прямых затрат на лечение сахарного диабета 2-го типа. Кроме того, стоимость лечения пациентов с диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями была на 112 % выше, чем стоимость лечения только сахарного диабета. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа несут значительное бремя, как на уровне населения, так и на уровне пациентов. На популяционном уровне затраты на сердечно-сосудистые заболевания составляли от 20 до 49 % общих прямых затрат на лечение пациентов с диабетом 2-го типа. Средние годовые затраты на одного пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ИБС, сердечной недостаточностью и инсультом были, соответственно, на 112 %, 107 %, 59 % и 322 % выше, чем у больных с диабетом 2-го типа без сердечно-сосудистых заболеваний. В среднем, лечение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа приводило к увеличению затрат на сумму от 3418 до 9705 долларов по сравнению с лечением только больных с сахарным диабетом 2-го типа.

Высокая стоимость лечения сахарного диабета представляет собой растущую проблему для систем здравоохранения, а развивающиеся сердечно-сосудистые осложнения вносят значительный вклад в эти расходы. Затраты на лечение ССЗ составили 44,2 % от стоимости осложнений и 35,3 % – от общей стоимости сахарного диабета 2-го типа в Соединённом Королевстве [33]. Кроме того, Американская диабетическая ассоциация сообще-

ла, что сердечно-сосудистые осложнения у людей с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов составляют 27 % общих затрат на лечение диабета в США [34]. Ожирение широко распространено среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и является известным значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [35, 36]. Таким образом, ожирение может дополнительно увеличивать общую стоимость лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ССЗ [37].

Пациенты с ишемической болезнью сердца и сопутствующим диабетом, как правило, имеют более обширное заболевание сосудов, чем пациенты с ишемической болезнью сердца, не страдающие сахарным диабетом [38, 39].

Профилактика, диагностика и лечение существующего у пациента заболевания должны рассматриваться не изолированно, а с учётом ранее перенесённых человеком болезней, факторов риска и возможных осложнений. Сердечно-сосудистая коморбидность в настоящее время остаётся актуальной проблемой, и это связано с общемировой тенденцией старения населения. Наличие сопутствующих заболеваний довольно часто требует проведения дополнительных диагностических методов и изменения тактики лечения ИБС ввиду того, что некоторые из них являются противопоказанием к применению определенных групп лекарственных препаратов [23, 24, 32].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С ПАРОДОНТОЗОМ

Сердечно-сосудистые заболевания – «убийца номер один» во всём мире. Так называемые классические факторы риска ИБС не учитывают всех её клинических и эпидемиологических особенностей. Последние данные свидетельствуют о том, что определённые инфекции, в том числе стоматологические инфекции и, в частности, заболевания пародонта, участвуют в патогенезе ИБС [36, 40].

Ревматоидный артрит, пародонтоз и ИБС являются распространёнными хроническими воспалительными заболеваниями. Ревматоидный артрит связан с повышенным сосудистым риском, что приводит к увеличению распространённости ИБС с сопутствующей ранней смертностью и повышенной заболеваемостью. Ревматоидный артрит и пародонтоз имеют общие патобиологические основы, в том числе, и воспалительный компонент [41]. Проведённые исследования показывают связь между ревматоидным артритом, пародонтозом, ИБС и системными уровнями медиаторов воспаления. Считается, что воспаление может быть ведущим звеном между хроническими воспалительными, аутоиммунными нарушениями и атеросклерозом [41].

Другие исследования подтверждают гипотезу о том, что системное воспаление, связанное с ревматоидным артритом, играет важную роль в определении сердечно-сосудистого риска и взаимосвязи между липопротеинами низкой плотности и сердечно-сосудистым риском [42].

Одномерный анализ показал, что распространённость пародонтоза составила 84,44 % в группе ИБС и 22,50 % – в контрольной группе. Логистический регрессионный анализ показал, что помимо пульсового давления и холестерина липопротеинов низкой плотности, индекс заболеваний пародонта был более высоким фактором риска ИБС. То есть, учитывая тот факт, что пародонтоз может вызвать ИБС, улучшение здоровья полости рта играет важную роль в профилактике и лечении ИБС [43].

ИБС остаётся основной причиной смерти в большинстве развитых стран, несмотря на значительные профилактические и терапевтические достижения. Текущие эпидемиологические данные предполагают, что недавнее сокращение распространённости этого заболевания вряд ли будет устойчивым до тех пор, пока профилактические мероприятия не будут более точно нацелены на людей из группы высокого риска. Хотя стоматологические (особенно пародонтальные) инфекции были недавно определены как независимые факторы риска ИБС, имеющихся данных недостаточно, чтобы оправдать лечение таких инфекций для купирования или устранения ИБС или других системных состояний (например, сахарного диабета, инсульта или неблагоприятных исходов беременности) [44].

В настоящее время рассмотрение заболевания пародонта как локализованного процесса, поражающего только зубы и поддерживающий аппарат, часто вызывает сомнение. Заболевания пародонта могут сопровождаться распространёнными системными эффектами. Эти эффекты могут быть ограничены у людей, а инфекция пародонта значительно влияет на системное здоровье и может служить индикатором риска для определённых заболеваний или состояний. В профилактических целях для сохранения и поддержания здоровья, пациенты должны быть проинформированы о возможных отрицательных последствиях пародонтальной инфекции для их общего самочувствия. Пациенты должны иметь возможность принимать обоснованные решения относительно пародонтальной терапии [45].

Заболевания пародонта включают широкий спектр воспалительных состояний, которые влияют на опорные структуры зубов (десны, кости и периодонтальные связки), что может привести к потере зубов и способствовать системному воспалению. Хронический пародонтит поражает преимущественно взрослых, но иногда может возникать агрессивный пародонтит у детей. Возникновение и распространение заболеваний пародонта происходит через дисбактериоз комменсальной микробиоты полости рта (зубной налёт), которая затем взаимодействует с иммунной защитой хозяина, что приводит к воспалению и заболеванию. Эта патофизиологическая ситуация сохраняется в течение периодов активности и покоя, пока поражённый зуб не будет удалён или микробная биоплёнка не будет терапевтически удалена и воспаление не исчезнет. Тяжесть пародонтоза зависит от факторов риска окружающей среды и хозяина, как изменяемых (например, курение), так и немодифицируемых (например, генетическая предрасполо-

женность). Профилактика достигается за счёт ежедневной самостоятельной гигиены полости рта и профессионального удаления микробной биоплёнки. Новые методы лечения, которые активно изучаются, включают антимикробную терапию, терапию модуляцией хозяина, лазерную терапию и тканевую инженерию для восстановления и регенерации тканей [46].

Пародонтит – распространённое иммуновоспалительное заболевание полости рта. Раннее обнаружение играет важную роль в его профилактике и прогрессировании. Слюна является надёжной средой, отражающей состояние пародонта, и её легко получить для определения биомаркеров пародонта при диагностике в месте оказания медицинской помощи и для определения статуса тканей пародонта.

Анализ пародонтальных биомаркеров с использованием тест-полосок можно считать быстрым и простым инструментом для различения пародонтита и здоровых пациентов. Повышение уровня лактоферрина, гемоглобина и лейкоцитов, определяемое полосковыми тестами, может обеспечить неинвазивный метод диагностики пародонта [47].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что долгосрочные последствия заболеваний пародонта могут быть связаны со 106 типами системных состояний, такими как диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Молекулярные основы взаимосвязаны между заболеваниями – это воспаление и бактериемия, вызванные заболеваниями пародонта. В то время как качество этих доказательств очень неравномерно (от систематических обзоров до отчётов о случаях и базовых экспериментов), диабет среди них имеет наиболее очевидную связь с заболеваниями пародонта. В отличие от других заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания и ревматическую лихорадку, необходимо собрать больше доказательств тесной связи с заболеваниями пародонта и патогенами пародонта [48].

Накопленные данные убедительно свидетельствуют о том, что долгосрочные последствия заболеваний пародонта могут быть связаны с более серьёзными системными состояниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, диабет и осложнения беременности. В частности, было обнаружено, что распространённость ишемической болезни сердца значительно увеличивается у пациентов с пародонтитом после поправки на такие факторы риска, как курение, диабет, потребление алкоголя, ожирение и артериальное давление. Кроме того, различные исследования показали, что *Porphyromonas gingivalis*, основной патоген пародонта, способен обострять атеросклероз после орально-гематогенного распространения из-за бактериемии. Под воздействием *P. gingivalis* эндотелиальные клетки активируют и регулируют различные молекулы адгезии, таким образом, увеличивается вероятность диапедеза макрофагов и последующего превращения в пенные клетки, что способствует прогрессированию атеромы. Эти данные, вероятно, указывают на тесную связь между пародонтитом/патогенами пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями [48].

Пародонтит можно определить, как хроническую граммотрицательную анаэробную инфекцию поддерживающих зубы структур, с предполагаемой распространённостью среди взрослых в США до 75 %, среди которых примерно 20–30 % имеют тяжёлые формы заболевания [49]. Заболевания пародонта являются проблемой общественного здравоохранения и тесно связаны с системными заболеваниями, однако его распространение во всём мире до конца не изучено [50].

Распространение заболеваний пародонта увеличивается с возрастом. Пародонтит был наиболее распространённым среди пожилых людей и населения из стран с высоким уровнем доходов [50].

К 2040 г. прогнозируется, что число пожилых людей в возрасте ≥ 65 лет в США увеличится примерно на 50 %. При таком увеличении количества пожилых людей состояние пародонта становится важным для поддержания надлежащего качества жизни, т. к. пародонтоз приводит к потере зубов, боли и дискомфорту. Другая проблема заключается в том, что многие пожилые люди не имеют стоматологической страховки, но имеют хронические заболевания, которые могут отрицательно сказаться на их здоровье полости рта [51].

Из-за тенденций старения и сохранения зубов проблема пародонтоза у пожилых людей может усиливаться из-за склонности стоматологов недооценивать заболевания пародонта, юридических ограничений для стоматологов-гигиенистов для их самостоятельного лечения и недостаточного финансирования консервативных нехирургических методов лечения [52].

Для понимания распределения пародонтита среди подгрупп населения США, в возрасте от 30 до 79 лет, необходимо применять достоверные определения пародонтита с полным пародонтологическим осмотром, который должен проводиться в сочетании с достоверной информацией о демографических данных и показателях здоровья. В настоящее время отслеживаются годовые тенденции распространённости пародонтита и обоснованно направляются профилактические и интервенционные вложения в области общественного здравоохранения для сохранения и улучшения здоровья взрослого населения США [53].

Отсутствие эпидемиологических данных о распространённости заболеваний затрудняет оценку связи и рисков между пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Два недавних отчёта-метаанализа выявили связь между пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями (отношение шансов: 1,1–2,2). Расширение плечевой артерии, опосредованное потоком плечевой артерии, и толщина интима-медиа сонной артерии в некоторых исследованиях были связаны с периодонтитом. Интенсивная пародонтальная терапия может усилить воспалительные реакции и нарушить функции сосудов, необходимы исследования для оценки результатов лечения пародонта у субъектов с подтверждёнными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Удаление зуба может также снизить системную воспалительную нагрузку у людей с тяжёлым периодонтитом. Роль вмешивающихся факторов остаётся неясной.

Пародонтит может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта у восприимчивых субъектов. Для определения того, как пародонтит и периодонтальные вмешательства могут повлиять на сердечно-сосудистые заболевания, необходимы дополнительные исследования [41, 54, 55].

В последние 15–20 лет связь между пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями уделяется больше внимания. Клинические данные также свидетельствуют о том, что периодонтит связан с системным ответом хозяина и с воспалительным состоянием слабой степени, о чём свидетельствует эндотелиальная дисфункция. Это нарушение нормальной функции эндотелиальных клеток, отвечающих за нормальную функцию сосудов (расширение, сужение). Систематическая оценка имеющихся данных о влиянии пародонтальной терапии на системные биомаркеры, связанные с сердечно-сосудистым риском, поддерживает гипотезу о связи между пародонтитом и системным воспалением [56].

Последние данные свидетельствуют о том, что определённые инфекции, в том числе зубные инфекции и, в частности, заболевания пародонта, участвуют в патогенезе ишемической болезни сердца [36, 57–60]. Так называемые классические факторы риска ИБС не учитывают всех её клинических и эпидемиологических особенностей. Пародонтит влияет на патогенез и исход сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у людей, у которых также есть признаки системной воспалительной реакции [56, 61].

Некоторые системные маркеры воспаления могут изменяться при пародонтите и служить частичным объяснением связи пародонтита с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или цереброваскулярными событиями. Возможно, ежедневные эпизоды бактериемии при пародонтите являются причиной изменений системных маркеров [62, 63].

Взаимосвязь между здоровьем полости рта и системными заболеваниями среди пожилых людей подтверждают, что существует статистически значимая связь между диагнозом ишемической болезни сердца и определёнными параметрами здоровья полости рта, такими как количество отсутствующих зубов, результаты тестов на бензоил-DL-аргинин-нафтиламид, уровень содержания *Streptococcus sanguis* в слюне [64].

Ревматоидный артрит, пародонтоз и ИБС являются распространёнными хроническими воспалительными заболеваниями. Ревматоидный артрит связан с повышенным сосудистым риском, что приводит к увеличению распространённости ИБС с сопутствующей ранней смертностью и повышенной заболеваемостью. Результаты этого исследования продемонстрировали связь между ревматоидным артритом, пародонтозом, ИБС и системными уровнями медиаторов воспаления [41].

Параметры полости рта у пациентов не зависели от ИБС и были более тесно связаны с ней, чем известные факторы риска, такие как уровень холестерина в сыворотке, индекс массы тела, диабет и статус курения [64].

Смешанная инфекционная биоплёночная этиология пародонтита известна, но не полностью установлена.

на при сердечно-сосудистых заболеваниях. Кофакторы: курение, стресс, этническая принадлежность, генетика, социально-экономические факторы и возраст способствуют возникновению обоих заболеваний. Виды *Streptococcus* в группе *S. mitis* и *S. anginosus* были идентифицированы при пародонтите и известны как возбудители эндокардита, которые могут переноситься из ротовой полости в сердце через бактериемию во время стоматологической терапии и чистке зубов. Другие пародонтальные бактерии, такие как *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* и *Parvimonas micra*, продуцируют бета-лактамазы и могут способствовать устойчивости к антибиотикам (бета-лактамазы расширенного спектра) [54].

Улучшение здоровья полости рта в обществе играет важную роль в профилактике и лечении ИБС [43].

Однако недавние исследования показывают, что рутинная предоперационная стоматологическая оценка может быть необязательной для всех пациентов и, как и изменения в профилактике антибиотиками, может быть показана только избранной группе людей. Между заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистыми болезнями существует сильная связь, хотя причинно-следственную связь ещё предстоит выяснить. В этом отношении необходимы дополнительные данные, а также для определения надлежащего лечения заболеваний пародонта у пациентов с пороком сердца [65].

Заболевания пародонта связаны с несколькими системными заболеваниями, одним из которых является атеросклероз. Одна из возможных ассоциаций, которая была задокументирована в литературе, заключается в том, что плохая гигиена полости рта приводит к бактериемии, которая, в свою очередь, может вызвать рост бактерий на атеросклеротических бляшках коронарных артерий и, возможно, усугубить заболевание коронарной артерии. Крайне важно, чтобы врачи понимали связь между заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Комплексное лечение пародонтита и восстановление здорового пародонта могут помочь уменьшить общее воспаление в организме [66].

Проведённые исследования последних лет свидетельствуют о том, что хроническое воспаление/инфекция являются фактором риска атеросклероза. В этом исследовании оценивалось участие заболеваний пародонта в развитии ранних атеросклеротических сосудистых поражений. Измеряли толщину интима-медиа (ИМТ) и диаметр просвета общей сонной артерии и рассчитывали площадь интима-медиа (сИМА). Взаимосвязь между ИМТ и сИМА как зависимыми переменными и пародонтозом, возрастом, полом, индексом массы тела, наследственностью по атеросклерозу, сахарным диабетом, гипертонией, холестерином в плазме, курением и образованием как независимыми переменными оценивалась с помощью модели множественной логистической регрессии. Результаты показывают, что заболевания пародонта связаны с развитием ранних атеросклеротических поражений сонных артерий [67].

Метаболический синдром (также известный как синдром инсулинорезистентности или синдром X) – это со-

вокупность факторов, связанных со значительным риском развития ишемической болезни сердца или сахарного диабета 2-го типа. Несколько исследований, проведённых в прошлом, рассматривали связь между метаболическим синдромом и пародонтитом. Заболевания пародонта считаются инфекционными и хроническими воспалительными заболеваниями и представляют собой потенциальный риск сердечно-сосудистых, респираторных заболеваний и диабета, а также имеют последствия для неблагоприятных исходов беременности, остеопороза и т. д. Однозначно показано, что воспалительные поражения полости рта способствуют усилению системных воспалительных реакций. В некоторых исследованиях интенсивная пародонтальная терапия показала значительное снижение уровней С-реактивного белка, интерлейкина-6 и холестерина липопротеинов низкой плотности через 2 месяца [68, 69].

Связь между пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями была представлена во многих исследованиях при учёте искажающих факторов. Другие исследования показали, что пародонтальная терапия увеличивает скорость кровотока в плечевой артерии и снижает уровень воспалительных цитокинов в сыворотке крови [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ отечественной и зарубежной литературы показал актуальность изучения взаимосвязи ишемической болезни сердца и коморбидных заболеваний, в том числе пародонтоза. Однако роль факторов, способствующих возникновению системных заболеваний и их распространение во всём мире, до конца не изучено. Для определения того, как пародонтит и пародонтальные вмешательства могут повлиять на сердечно-сосудистые заболевания, необходимы дополнительные исследования по поиску новых подходов к изучению причин, лечению и профилактике данных патологий [41, 48, 66].

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020; 41(1): 12-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehz859
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics – 2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2018; 137(12): e67-e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558
3. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality from ischemic heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019; 12(6): e005375. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375

4. Ященко С.Г., Козуля С.В., Рыбалко С.Ю., Бутырская И.Б. Болезни системы кровообращения в Республике Крым: заболеваемость, смертность, экономические потери. *Таврический медико-биологический вестник*. 2019; 22(3): 78-85.
5. Shin J, Ham D, Shin S, Choi SK, Paik H-Y, Joung H. Effects of lifestyle-related factors on ischemic heart disease according to body mass index and fasting blood glucose levels in Korean adults. *PLoS ONE*. 2019; 14(5): e0216534. doi: 10.1371/journal.pone.0216534
6. Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, Dolgushva YA. Progress and problems of practical cardiology in Russia at the present stage. *Kardiologiya*. 2019; 59(3): 53-59. doi: 10.18087/cardio.2019.3.10242
7. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011; 378(9799): 1297-1305. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60781-2
8. Campbell SC, Moffatt RJ, Stamford BA. Smoking and smoking cessation – the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: A review. *Atherosclerosis*. 2008; 201(2): 225-235. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.046
9. Cullen P, Schulte H, Assmann G. Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk: Data from the Münster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J*. 1998; 19(11): 1632-1641. doi: 10.1053/ehj.1998.1086
10. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: Systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011; 342: d636. doi: 10.1136/bmj.d636
11. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011; 342: d671. doi: 10.1136/bmj.d671
12. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, Imperatore G, Williams DE, Flegal KM, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA*. 2005; 293(15): 1868-1874. doi: 10.1001/jama.293.15.1868
13. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2009; 169(7): 659-669. doi: 10.1001/archinternmed.2009.38
14. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438): 937-952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
15. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *New Engl J Med*. 2000; 343(1): 16-22. doi: 10.1056/NEJM200007063430103
16. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, Haskell W, Lee I-M. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *Circulation*. 2011; 124(7): 789-795. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710
17. Ko DT, Wijeyesundera HC, Udell JA, Vaccarino V, Austin PC, Guo H, et al. Traditional cardiovascular risk factors and the presence of obstructive coronary artery disease in men and women. *Can J Cardiol*. 2014; 30(7): 820-826. doi: 10.1016/j.cjca.2014.04.032
18. Noda H, Iso H, Saito I, Konishi M, Inoue M, Tsugane S. The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: The Japan public health center-based study. *Hypertens Res*. 2009; 32(4): 289-298. doi: 10.1038/hr.2009.14
19. Flegal KM. Body-mass index and all-cause mortality. *Lancet*. 2017; 389(10086): 2284-2285. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31437-X
20. Росстат. *Здравоохранение в России 2019: Статистический сборник*. М.; 2019: 170.
21. Российское кардиологическое общество. *Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца*. 2020: 114.
22. Попов А.П., Сопрунов Н.И. Заболевание сердца: ишемическая болезнь сердца (ИБС). *Вестник науки*. 2019; 2(11): 49-53.
23. Желихаева М.В. Проблема коморбидности у пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующей онкологической патологией. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019; 61(6): 485-490. doi: 10.24022/0236-2791-2019-61-6-485-490
24. Вёрткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике. Часть 1. *Архивъ внутренней медицины*. 2011; (1): 16-20. doi: 10.20514/2226-6704-2011-0-1-16-20
25. Мелихова С.П., Шевцова В.И., Зуйкова А.А., Котова Ю.А. Изучение коморбидной патологии при сахарном диабете 2 типа как осложнении метаболического синдрома. *Архивъ внутренней медицины*. 2018; 8(5): 366-371. doi: 10.20514/2226-6704-2018-0-5-366-371
26. Григорьева Н.Ю., Илюшина Т.П., Колосова К.С., Королева Н.Б., Стрельцова А.А., Соловьева Д.В. Особенности клинического течения хронической ишемической болезни сердца у больных с бронхиальной астмой. *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10(2): 131-138. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-131-138
27. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18(1): 5-66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
28. Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал*. 2017; (3): 145-154. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154
29. Сергеева В.В., Полонская И.И. Медико-социальные аспекты влияния коморбидной патологии на реабилитацию больных ишемической болезнью сердца после шунтирования коронарных артерий. *Медицинское образование сегодня*. 2019; 1(5): 20-33.
30. Куценко М.А. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. *Человек и лекарство*. 2015; 57(11): 26-30.
31. Хасанова З.И., Макарова Н.В. Ишемическая болезнь сердца. Анализ заболеваемости взрослого населения острой формой ишемической болезни сердца, а также смертности от них в Российской Федерации за 2012–2017 гг. *Авиценна*. 2020; 67: 20-23.
32. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Economic burden of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic review. *Value Health*. 2018; 21(7): 881-890. doi: 10.1016/j.jval.2017.12.019

33. D'agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: The Framingham experience. *Arch Intern Med.* 2002; 162(16): 1867-1872. doi: 10.1001/archinte.162.16.1867
34. Yang HK, Han K, Kwon H-S, Park Y-M, Cho J-H, Yoon K-H, et al. Obesity, metabolic health, and mortality in adults: A nationwide population-based study in Korea. *Sci Rep.* 2016; 6: 30329. doi: 10.1038/srep30329
35. Jensen MK, Chiuve SE, Rimm EB, Dethlefsen C, Tjønneland A, Joensen AM, et al. Obesity, behavioral lifestyle factors, and risk of acute coronary events. *Circulation.* 2008; 117(24): 3062-3069. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759951
36. Abou-Raya S, Naeem A, Abou-El KH, El BS. Coronary artery disease and periodontal disease: Is there a link? *Angiology.* 2002; 53(2): 141-148. doi: 10.1177/000331970205300203
37. Noda H, Iso H, Saito I, Konishi M, Inoue M, Tsugane S. The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center-based study. *Hypertens Res.* 2009; 32(4): 289-298. doi: 10.1038/hr.2009.14
38. Nguyen E, Coleman CI, Kohn CG, Weeda ER. Ranolazine in patients with type 2 diabetes and chronic angina: A cost-effectiveness analysis and assessment of health-related quality-of-life. *Int J Cardiol.* 2018; 273: 34-38. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.060
39. Ambrosio G, Tamargo J, Grant PJ. Non-haemodynamic anti-anginal agents in the management of patients with stable coronary artery disease and diabetes: A review of the evidence. *Diab Vasc Dis Res.* 2016; 13(2): 98-112. doi: 10.1177/1479164115609028
40. Amano A, Inaba H. Cardiovascular diseases and periodontal diseases. *Clin Calcium.* 2012; 22(1): 43-48.
41. Abou-Raya S, Abou-Raya A, Naim A, Abuelkheir H. Rheumatoid arthritis, periodontal disease and coronary artery disease. *Clin Rheumatol.* 2008; 27(4): 421-427. doi: 10.1007/s10067-007-0714-y
42. Zhang J, Chen L, Delzell E, Muntner P, Hillegass WB, Safford MM, et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(7): 1301-1308. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204715
43. Liu P, Zhang Y, Wang SJ, Zhang FH, Zheng PH. Correlation between periodontal disease and coronary atherosclerotic heart disease. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2006; 28(2): 169-172.
44. Lavelle C. Is periodontal disease a risk factor for coronary artery disease (CAD)? *J Can Dent Assoc.* 2002; 68(3): 176-180.
45. Parameter on systemic conditions affected by periodontal diseases. *J Periodontol.* 2000; 71(5): 880-883. doi: 10.1902/jop.2000.71.5-S.880
46. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3: 17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38
47. Ramenzoni LL, Lehner MP, Kaufmann ME, Wiedemeier D, Attin T, Schmidlin PR. Oral diagnostic methods for the detection of periodontal disease. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11(3): 571. doi: 10.3390/diagnostics11030571
48. Amano A. Periodontal diseases and systemic diseases. *Clin Calcium.* 2017; 27(10): 1383-1391.
49. Brown LJ, Brunelle JA, Kingman A. Periodontal status in the United States, 1988-91: Prevalence, extent, and demographic variation. *J Dent Res.* 1996; 75: 672-683. doi: 10.1177/002203459607502S07
50. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance. *Sci World J.* 2020; 2020: 2146160. doi: 10.1155/2020/2146160
51. Eke PI, Wei L, Borgnakke WS, Thornton-Evans G, Zhang XY, Hua L, et al. Periodontitis prevalence in adults ≥ 65 years of age, in the USA. *Periodontol 2000.* 2016; 72(1): 76-95. doi: 10.1111/prd.12145
52. Douglass CW, Jette AM, Fox CH, Tennstedt SL, Joshi A, Feldman HA, et al. Oral health status of the elderly in New England. *J Gerontol.* 1993; 48(2): M39-46. doi: 10.1093/geronj/48.2.m39
53. Eke PI, Borgnakke WS, Genco RJ. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA. *Periodontol 2000.* 2020; 82(1): 257-267. doi: 10.1111/prd.12323
54. Rutger PG, Thomas I. Periodontitis and cardiovascular disease. *Ther Umsch.* 2008; 65(2): 121-126. doi: 10.1024/0040-5930.65.2.121
55. Persson GR, Persson RE. Cardiovascular disease and periodontitis: An update on the associations and risk. *J Clin Periodontol.* 2008; 35(8): 362-379. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01281.x
56. Foz MA, Romito AG, Bispo MC, Petrillo LC, Patel K, Suvan J, et al. Periodontal therapy and biomarkers related to cardiovascular risk. *Minerva Stomatol.* 2010; 59(5): 271-283.
57. Nakajima T, Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Ito H, et al. Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. *J Periodontol Res.* 2010; 45(1): 116-122. doi: 10.1111/j.1600-0765.2009.01209.x
58. Arbes Jr SJ, Slade GD, Beck JD. Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: An analysis of NHANES III data. *J Dent Res.* 1999; 78(12): 1777-1782. doi: 10.1177/00220345990780120301
59. Buhlin K, Gustafsson A, Hakansson J, Klinge B. Oral health and cardiovascular disease in Sweden. *J Clin Periodontol.* 2002; 29(3): 254-259. doi: 10.1034/j.1600-051x.2002.290312.x
60. Mattila KJ, Valle MS, Nieminen MS, Valtonen VV, Hietaniemi KL. Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1993; 103(2): 205-211. doi: 10.1016/0021-9150(93)90263-t
61. Ajwani S, Mattila KJ, Tilvis RS, Ainamo A. Periodontal disease and mortality in an aged population. *Spec Care Dentist.* 2003; 23(4): 125-130. doi: 10.1111/j.1754-4505.2003.tb00297.x
62. Loos BG. Systemic effects of periodontitis. *Ann R Australas Coll Dent Surg.* 2006; 18: 27-29.
63. Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: A state-of-the-science review. *Ann Periodontol.* 2001; 6(1): 9-15. doi: 10.1902/annals.2001.6.1.9
64. Loesche WJ, Schork A, Terpenning MS, Chen YM, Dominguez BL, Grossman N. Assessing the relationship between dental disease and coronary heart disease in elderly U.S. veterans. *J Am Dent Assoc.* 1998; 129(3): 301-311. doi: 10.14219/jada.archive.1998.0204
65. Naderi S, Merchant AT. The association between periodontitis and cardiovascular disease: An update. *Curr Atheroscler Rep.* 2020; 22(10): 52. doi: 10.1007/s11883-020-00878-0
66. Aditi P, Amit KD, Dhruvajyoti B, Veena K, Zaghlol R, Basyal B, et al. Periodontal inflammation and the risk of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2020; 22(7): 28. doi: 10.1007/s11883-020-00848-6

67. Söder PO, Söder B, Nowak J, Jogestränd T. Early carotid atherosclerosis in subjects with periodontal diseases. *Stroke*. 2005; 36(6): 1195-1200. doi: 10.1161/01.STR.0000165916.90593.cb

68. Srivastava MC, Srivastava R, Verma PK, Gautam A. Metabolic syndrome and periodontal disease: An overview for physicians. *J Family Med Prim Care*. 2019; 8(11): 3492-3495. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_866_19

69. Lamster IB, Pagan M. Periodontal disease and the metabolic syndrome. *Int Dent J*. 2017; 67(2): 67-77. doi: 10.1111/idj.12264

REFERENCES

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 12-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehz859

2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics – 2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137(12): e67-e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558

3. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality from ischemic heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019; 12(6): e005375. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375

4. Yashchenko SG, Kozulya SV, Rybalko SYu, Butyrskaya IB. Diseases of the circulatory system in the Republic of Crimea: Morbidity, mortality, economic losses. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2019; 22(3): 78-85. (In Russ.).

5. Shin J, Ham D, Shin S, Choi SK, Paik H-Y, Joung H. Effects of lifestyle-related factors on ischemic heart disease according to body mass index and fasting blood glucose levels in Korean adults. *PLoS ONE*. 2019; 14(5): e0216534. doi: 10.1371/journal.pone.0216534

6. Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, Dolgushva YA. Progress and problems of practical cardiology in Russia at the present stage. *Kardiologiya*. 2019; 59(3): 53-59. doi: 10.18087/cardio.2019.3.10242

7. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011; 378(9799): 1297-1305. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60781-2

8. Campbell SC, Moffatt RJ, Stamford BA. Smoking and smoking cessation – the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: A review. *Atherosclerosis*. 2008; 201(2): 225-235. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.046

9. Cullen P, Schulte H, Assmann G. Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk: Data from the Münster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J*. 1998; 19(11): 1632-1641. doi: 10.1053/ehj.1998.1086

10. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: Systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011; 342: d636. doi: 10.1136/bmj.d636

11. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011; 342: d671. doi: 10.1136/bmj.d671

12. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, Imperatore G, Williams DE, Flegal KM, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA*. 2005; 293(15): 1868-1874. doi: 10.1001/jama.293.15.1868

13. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2009; 169(7): 659-669. doi: 10.1001/archinternmed.2009.38

14. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438): 937-952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9

15. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *New Engl J Med*. 2000; 343(1): 16-22. doi: 10.1056/NEJM200007063430103

16. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, Haskell W, Lee I-M. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *Circulation*. 2011; 124(7): 789-795. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710

17. Ko DT, Wijeyesundera HC, Udell JA, Vaccarino V, Austin PC, Guo H, et al. Traditional cardiovascular risk factors and the presence of obstructive coronary artery disease in men and women. *Can J Cardiol*. 2014; 30(7): 820-826. doi: 10.1016/j.cjca.2014.04.032

18. Noda H, Iso H, Saito I, Konishi M, Inoue M, Tsugane S. The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: The Japan public health center-based study. *Hypertens Res*. 2009; 32(4): 289-298. doi: 10.1038/hr.2009.14

19. Flegal KM. Body-mass index and all-cause mortality. *Lancet*. 2017; 389(10086): 2284-2285. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31437-X

20. Federal Service of State Statistics. *Healthcare in Russia 2019: Statistical collection*. Moscow; 2019: 170. (In Russ.).

21. Russian Society of Cardiology. *Clinical guidelines. Stable ischemic heart disease*. 2020: 114. (In Russ.).

22. Popov AP, Soprunov NI. Heart disease: Ischemic heart disease (IHD). *Science Bulletin*. 2019; 42(11): 49-53. (In Russ.).

23. Zhelikhazheva MV. The problem of comorbidity in patients with coronary heart disease and concomitant oncological pathology. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019; 61(6): 485-490. (In Russ.). doi: 10.24022/0236-2791-2019-61-6-485-490

24. Vertkin AL, Rummyantsev MA, Skotnikov AS. Comorbidity in clinical practice. Part 1. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2011; (1): 16-20. (In Russ.). doi: 10.20514/2226-6704-2011-0-1-16-20

25. Melikhova SP, Shevtsova VI, Zuikova AA, Kotova YuA. Study of comorbid pathology in type 2 diabetes mellitus as a complication of metabolic syndrome. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018; 8(5): 366-371. (In Russ.). doi: 10.20514/2226-6704-2018-0-5-366-371

26. Grigoryeva NY, Ilyushina TP, Kolosova KS, Koroleva NB, Streltsova AA, Soloveva DV. Clinical course of coronary heart disease concomitant with asthma. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020; 10(2): 131-138. (In Russ.). doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-131-138

27. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Barbarash OL, Boytsov SA, et al. Comorbid pathology in clinical practice. Diagnostic and treatment algorithms. *Cardiovascular Therapy*

- and Prevention. 2019; 18(1): 5-66. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
28. Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, Vasyuk YuA. Modern view of the cardiotoxicity of cancer chemotherapy, including anthracycline antibiotics. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; (3): 145-154. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154
29. Sergeeva VV, Polonskaya II. Medical and social aspects of the influence of comorbid pathology on the rehabilitation of patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting. *Medical Education Today*. 2019; 1(5): 20-33. (In Russ.).
30. Kutsenko MA. The paradigm of comorbidity: Syntropy of COPD and ischemic heart disease. *Chelovek i lekarstvo*. 2015; 57(11): 26-30. (In Russ.).
31. Khasanova ZI, Makarova NV. Coronary artery disease. Analysis of the incidence of acute coronary heart disease in the adult population, as well as mortality from them in the Russian Federation for 2012. *Avicenna*. 2020; 67: 20-23. (In Russ.).
32. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Economic burden of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic review. *Value Health*. 2018; 21(7): 881-890. doi: 10.1016/j.jval.2017.12.019
33. D'agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: The Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002; 162(16): 1867-1872. doi: 10.1001/archinte.162.16.1867
34. Yang HK, Han K, Kwon H-S, Park Y-M, Cho J-H, Yoon K-H, et al. Obesity, metabolic health, and mortality in adults: A nationwide population-based study in Korea. *Sci Rep*. 2016; 6: 30329. doi: 10.1038/srep30329
35. Jensen MK, Chiuve SE, Rimm EB, Dethlefsen C, Tjønneland A, Joensen AM, et al. Obesity, behavioral lifestyle factors, and risk of acute coronary events. *Circulation*. 2008; 117(24): 3062-3069. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759951
36. Abou-Raya S, Naeem A, Abou-El KH, El BS. Coronary artery disease and periodontal disease: Is there a link? *Angiology*. 2002; 53(2): 141-148. doi: 10.1177/000331970205300203
37. Noda H, Iso H, Saito I, Konishi M, Inoue M, Tsugane S. The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center-based study. *Hypertens Res*. 2009; 32(4): 289-298. doi: 10.1038/hr.2009.14
38. Nguyen E, Coleman CI, Kohn CG, Weeda ER. Ranolazine in patients with type 2 diabetes and chronic angina: A cost-effectiveness analysis and assessment of health-related quality-of-life. *Int J Cardiol*. 2018; 273: 34-38. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.060
39. Ambrosio G, Tamargo J, Grant PJ. Non-haemodynamic anti-anginal agents in the management of patients with stable coronary artery disease and diabetes: A review of the evidence. *Diab Vasc Dis Res*. 2016; 13(2): 98-112. doi: 10.1177/1479164115609028
40. Amano A, Inaba H. Cardiovascular diseases and periodontal diseases. *Clin Calcium*. 2012; 22(1): 43-48.
41. Abou-Raya S, Abou-Raya A, Naim A, Abuelkheir H. Rheumatoid arthritis, periodontal disease and coronary artery disease. *Clin Rheumatol*. 2008; 27(4): 421-427. doi: 10.1007/s10067-007-0714-y
42. Zhang J, Chen L, Delzell E, Muntner P, Hillegass WB, Safford MM, et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(7): 1301-1308. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204715
43. Liu P, Zhang Y, Wang SJ, Zhang FH, Zheng PH. Correlation between periodontal disease and coronary atherosclerotic heart disease. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2006; 28(2): 169-172.
44. Lavelle C. Is periodontal disease a risk factor for coronary artery disease (CAD)? *J Can Dent Assoc*. 2002; 68(3): 176-180.
45. Parameter on systemic conditions affected by periodontal diseases. *J Periodontol*. 2000; 71(5): 880-883. doi: 10.1902/jop.2000.71.5-S.880
46. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38
47. Ramenzoni LL, Lehner MP, Kaufmann ME, Wiedemeier D, Attin T, Schmidlin PR. Oral diagnostic methods for the detection of periodontal disease. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(3): 571. doi: 10.3390/diagnostics11030571
48. Amano A. Periodontal diseases and systemic diseases. *Clin Calcium*. 2017; 27(10): 1383-1391.
49. Brown LJ, Brunelle JA, Kingman A. Periodontal status in the United States, 1988-91: Prevalence, extent, and demographic variation. *J Dent Res*. 1996; 75: 672-683. doi: 10.1177/002203459607502507
50. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance. *Sci World J*. 2020; 2020: 2146160. doi: 10.1155/2020/2146160
51. Eke PI, Wei L, Borgnakke WS, Thornton-Evans G, Zhang XY, Hua L, et al. Periodontitis prevalence in adults \geq 65 years of age, in the USA. *Periodontol 2000*. 2016; 72(1): 76-95. doi: 10.1111/prd.12145
52. Douglass CW, Jette AM, Fox CH, Tennstedt SL, Joshi A, Feldman HA, et al. Oral health status of the elderly in New England. *J Gerontol*. 1993; 48(2): M39-46. doi: 10.1093/geronj/48.2.m39
53. Eke PI, Borgnakke WS, Genco RJ. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA. *Periodontol 2000*. 2020; 82(1): 257-267. doi: 10.1111/prd.12323
54. Rutger PG, Thomas I. Periodontitis and cardiovascular disease. *Ther Umsch*. 2008; 65(2): 121-126. doi: 10.1024/0040-5930.65.2.121
55. Persson GR, Persson RE. Cardiovascular disease and periodontitis: An update on the associations and risk. *J Clin Periodontol*. 2008; 35(8): 362-379. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01281.x
56. Foz MA, Romito AG, Bispo MC, Petrillo LC, Patel K, Suvan J, et al. Periodontal therapy and biomarkers related to cardiovascular risk. *Minerva Stomatol*. 2010; 59(5): 271-283.
57. Nakajima T, Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Ito H, et al. Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. *J Periodontol Res*. 2010; 45(1): 116-122. doi: 10.1111/j.1600-0765.2009.01209.x
58. Arbes Jr SJ, Slade GD, Beck JD. Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: An analysis of NHANES III data. *J Dent Res*. 1999; 78(12): 1777-1782. doi: 10.1177/00220345990780120301
59. Buhlin K, Gustafsson A, Hakansson J, Klinge B. Oral health and cardiovascular disease in Sweden. *J Clin Periodontol*. 2002; 29(3): 254-259. doi: 10.1034/j.1600-051x.2002.290312.x

60. Mattila KJ, Valle MS, Nieminen MS, Valtonen VV, Hietaniemi KL. Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1993; 103(2): 205-211. doi: 10.1016/0021-9150(93)90263-t
61. Ajwani S, Mattila KJ, Tilvis RS, Ainamo A. Periodontal disease and mortality in an aged population. *Spec Care Dentist*. 2003; 23(4): 125-130. doi: 10.1111/j.1754-4505.2003.tb00297.x
62. Loos BG. Systemic effects of periodontitis. *Ann R Australas Coll Dent Surg*. 2006; 18: 27-29.
63. Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: A state-of-the-science review. *Ann Periodontol*. 2001; 6(1): 9-15. doi: 10.1902/annals.2001.6.1.9
64. Loesche WJ, Schork A, Terpenning MS, Chen YM, Dominguez BL, Grossman N. Assessing the relationship between dental disease and coronary heart disease in elderly U.S. veterans. *J Am Dent Assoc*. 1998; 129(3): 301-311. doi: 10.14219/jada.archive.1998.0204
65. Naderi S, Merchant AT. The association between periodontitis and cardiovascular disease: An update. *Curr Atheroscler Rep*. 2020; 22(10): 52. doi: 10.1007/s11883-020-00878-0
66. Aditi P, Amit KD, Dhruvajyoti B, Veena K, Zaghlool R, Basyal B, et al. Periodontal inflammation and the risk of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2020; 22(7): 28. doi: 10.1007/s11883-020-00848-6
67. Söder PO, Söder B, Nowak J, Jogestrand T. Early carotid atherosclerosis in subjects with periodontal diseases. *Stroke*. 2005; 36(6): 1195-1200. doi: 10.1161/01.STR.0000165916.90593.cb
68. Srivastava MC, Srivastava R, Verma PK, Gautam A. Metabolic syndrome and periodontal disease: An overview for physicians. *J Family Med Prim Care*. 2019; 8(11): 3492-3495. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_866_19
69. Lamster IB, Pagan M. Periodontal disease and the metabolic syndrome. *Int Dent J*. 2017; 67(2): 67-77. doi: 10.1111/idj.12264

Сведения об авторах

Хаптанова Валентина Абаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: haptanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1795-4591>

Гольменко Александр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры психодиагностики и практической психологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», e-mail: a.golmenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3750-0370>

Хаптанов Анатолий Юрьевич – ординатор кафедры терапевтической стоматологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: haptanov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0240-0329>

Гамаянов Данил Юрьевич – студент 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: danil.gamayunov00@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1720-6323>

Information about the authors

Valentina A. Khaptanova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Irkutsk State Medical University, e-mail: haptanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1795-4591>

Alexander D. Golmenko – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Psychodiagnostics and Practical Psychology, Irkutsk State University, e-mail: a.golmenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3750-0370>

Anatoly Yu. Khaptanov – Resident at the Department of Therapeutic Dentistry, Irkutsk State Medical University, e-mail: haptanov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0240-0329>

Danil Yu. Gamayunov – Student, Irkutsk State Medical University, e-mail: danil.gamayunov00@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1720-6323>

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

ЕВРОПЕЙСКИЙ СУБТИП ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Савинова Ю.С.

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Савинова Юлия Сергеевна,
e-mail: alisaalisa2222@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Представленный обзор посвящён европейскому субтипу вируса клещевого энцефалита (ВКЭ). В работе обобщена и проанализирована имеющаяся в научной литературе информация о генетических и биологических свойствах штаммов данного субтипа вируса. Проведён сравнительный анализ полных кодирующих последовательностей всех признанных на сегодняшний день клещевых флавивирусов, в том числе и штаммов трёх основных субтипов ВКЭ, имеющих в базе данных GenBank. Отмечено, что различия у штаммов ВКЭ, входящих в состав европейского субтипа, являются минимальными, что свидетельствует о более высокой степени их генетической однородности, чем у штаммов дальневосточного и сибирского субтипов. Осуществлён анализ уровня различий генома штаммов европейского субтипа в зависимости от региона и источника изоляции. Не выявлено связи между уровнем гомологии нуклеотидных последовательностей штаммов ВКЭ европейского субтипа и источником изоляции. Описаны предполагаемые модели эволюции ВКЭ. Проанализирован ареал ВКЭ европейского субтипа на территории Евразии. Представлены карты географического распространения ВКЭ европейского субтипа на территории Европы и в Российской Федерации. Показано, что ВКЭ европейского субтипа встречается в 14 регионах России, его восточной границей распространения в нашей стране является Восточная Сибирь (Республика Бурятия). Отмечено, что случаи КЭ, этиологически связанные с европейским субтипом вируса, встречаются преимущественно в Европе. ВКЭ данного субтипа, как правило, вызывает заболевание с более мягким течением и благоприятным исходом по сравнению с КЭ, вызванным вирусом дальневосточного или сибирского субтипов. Для него характерно двухфазное течение, которое наблюдается у 74–85 % пациентов, инфицированных ВКЭ европейского субтипа. Проведён сравнительный анализ основных переносчиков и резервуарных хозяев ВКЭ европейского субтипа в Европе и в Западной и Восточной Сибири. Подчёркнуто, что в Евразии ВКЭ европейского субтипа циркулирует на территориях, значительно различающихся по климатическим условиям, рельефу, ландшафту, характеристикам биотопов. Однако анализ данных научной литературы показал, что, несмотря на эти различия, он обладает высокой степенью стабильности генома.

Ключевые слова: вирус клещевого энцефалита, европейский субтип, генетические свойства, искодовые клещи, ареал, эволюция, экология

Для цитирования: Савинова Ю.С. Европейский субтип вируса клещевого энцефалита. Обзор литературы. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 100-113. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.9

Статья поступила: 15.01.2021

Статья принята: 20.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

EUROPEAN SUBTYPE OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS. LITERATURE REVIEW

Savinova Yu.S.

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Yulia S. Savinova,
e-mail: alisaalisa2222@bk.ru

ABSTRACT

This review is devoted to the European subtype of tick-borne encephalitis virus (TBEV). It summarizes and analyzes the information available at the scientific literature on the genetic and biological properties of strains of this virus subtype. A comparative analysis of the complete coding sequences of all currently recognized tick-borne flaviviruses was carried out. It was noted that the differences in TBEV strains included in the European subtype are minimal, which indicates a higher degree of their genetic homogeneity than in strains of the Far Eastern and Siberian subtypes. The level of differences in the genome of strains of the European subtype, depending on the region and the source of isolation, was analyzed. No relationship was found between the level of homology of nucleotide sequences of TBEV strains of the European subtype and the source of isolation. The proposed models for the evolution of TBE are described. The area of TBE of the European subtype in Eurasia is analyzed. The maps of the geographical distribution of the European subtype are presented. It shows the European subtype TBE is found in 14 regions of Russia. TBE of this subtype, as a rule, causes a disease with a milder course in comparison with TBE caused by a virus of the Far Eastern or Siberian subtypes. An analysis of the main vectors and reservoir hosts of the European subtype TBEV in Europe and in Siberia has been carried out. It is emphasized that in Eurasia the European TBEV circulates in territories that differ significantly in climatic conditions, relief, landscape, and characteristics of biotopes. However, analysis of scientific literature data showed that, despite these differences, it has a high degree of genome stability.

Key words: tick-borne encephalitis virus, European subtype, genetic properties, ixodid ticks, area, evolution, ecology

For citation: Savinova Yu.S. European subtype of tick-borne encephalitis virus. Literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 100-113. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.9

Received: 15.01.2021
Accepted: 20.08.2021
Published: 12.10.2021

Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) принадлежит к роду *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*. Он является небольшим оболочечным вирусом, вирионы которого содержат нуклеокапсид, окружённый липопротеиновой оболочкой. Частицы ВКЭ обладают кубическим типом симметрии и имеют диаметр около 50 нм. Геном ВКЭ, как и у других флавивирусов, состоит из позитивной одноцепочечной РНК, приблизительно 11 000 нуклеотидов, содержащей одну открытую рамку считывания, кодирующую один полипротеин, в результате процессинга которого образуются три структурных (С, ргМ, Е) и семь неструктурных (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4 и NS5) белков [1].

В настоящее время на основании сходства последовательностей генома выделяют три основных субтипа ВКЭ: Дальневосточный (синоним: русский весенне-летний клещевой энцефалит, прототипный штамм Софьин) (TBEV-FE), Европейский (синонимы: центрально-европейский или Западный клещевой энцефалит, TBEV-Eur, прототипный штамм *Neudoerfl*) и Сибирский (урало-сибирский, TBEV-Sib, прототипные штаммы: Заусаев, Васильченко) [2–4]. Каждый из субтипов ВКЭ обладает собственным ареалом, ассоциирован с определённым видом клеща-переносчика и кругом позвоночных хозяев, обладает разным патогенным потенциалом для человека.

В настоящее время отмечается значительный рост заболеваемости клещевым энцефалитом (КЭ) в Европе, на территории которой доминирует ВКЭ европейского субтипа. Не так давно этот субтип вируса был обнаружен в Южной Корее, а также описаны случаи изоляции TBEV-Eur в Западной и Восточной Сибири. В связи с этим возрос интерес к изучению генетических, фенотипических, эколого-географических особенностей этого субтипа вируса, как в пределах основного ареала вируса, так и за его пределами.

Цель данного обзора литературы: обобщение и анализ исторических и современных данных об особенностях ВКЭ европейского субтипа, циркулирующего на территории Евразии.

АНТИГЕННЫЕ СВОЙСТВА

До 80-х гг. XX века в основе классификации арбовирусов лежали антигенные свойства. В соответствии с классификацией ВКЭ на основе антигенных свойств было принято выделять два, а затем три подтипа вируса, которые в настоящее время в большей части соответствуют трём описанным выше субтипам. Первые сравнительные исследования антигенных взаимоотношений вирусов внутри комплекса КЭ были предприняты J. Casals и L.T. Webster в 1944 г. С использованием перекрёстных реакций нейтрализации (РН) и связывания комплекта (РСК) ими было показано близкое антигенное родство между штаммами вируса КЭ и Шотландского энцефаломиелита овец (ШЭО) [5]. Однако позднее J. Casals (1963), применяя некоторые модификации в постановке опытов, выявил некоторые различия количественного характера между этими возбудителями [6]. Д. Слоним

(1956) в перекрёстных РСК установил, что между штаммами восточного и западного КЭ существует более выраженная антигенная близость, чем с вирусом ШЭО [7]. А.И. Иваненко (1958) с помощью РН и РСК установила, что Белорусский штамм 256 в антигенном отношении стоит ближе к вирусу ШЭО, хотя и занимает промежуточное положение между ним и штаммами ВКЭ, выделенными на Дальнем Востоке [8].

Результаты исследования, проведённого Д.Х. Кларк в 1960-х годах, показали, что в реакциях торможения гемагглютинации (РТГА) и преципитации в агаре с перекрёстно-адсорбированными сыворотками вирус западного КЭ чётко дифференцируется от восточного варианта вируса [9, 10]. При этом было отмечено, что ни один штамм, выделенный в европейских странах, то есть в отдалении от ареала восточного вируса, не мог быть отнесён к данному антигенному подтипу. Позднее был описан третий – Сибирский субтип ВКЭ, доминирующий в азиатской части России.

М.П. Чумаков и соавт. (1975) предложили дифференцировать штаммы ВКЭ по экологическому признаку с учётом доминирующего в очаге основного вида хранителя и переносчика вируса. Они выделили три серологических типа: 1) персульфатусный; 2) ридинусный; 3) штамм Вергина, выделенный в Греции из мозга погибшего козлёнка [11]. Авторами было отмечено, что на крайнем западе бывшего СССР, в Прибалтике, есть районы с преобладанием одного либо «ридинусного», либо «персульфатусного» антигенного типа ВКЭ.

Таким образом, уже полвека назад исследователям стало понятно, что существует как минимум два подтипа ВКЭ, которые можно дифференцировать на основании географических, антигенных и экологических свойств.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ШТАММОВ ВКЭ ЕВРОПЕЙСКОГО СУБТИПА

С расшифровки А.Г. Плетневым и соавт., а также С.W. Mandl et al. полных геномов восточного (*Sofjin*) и европейского (*Neudoerfl*) штаммов начался новый этап внутривидовой классификации ВКЭ [12–15]. Полученные данные показали, что генетические различия между западным и восточным вариантами ВКЭ значительны: 16,8–16,9 % нуклеотидных замен и 6,9–7,2 % аминокислотных замен. При этом два восточных штамма ВКЭ имели гораздо меньшую разницу в заменах нуклеотидов (4,6 %) и аминокислот (1,8 %) соответственно [16–19].

Современная классификация ВКЭ основывается, главным образом, на различиях в нуклеотидной (14,6–16,5 %) и аминокислотной (5,0–6,8 %) последовательностях полипротеина [20]. Кроме того, используется и другой подход к разделению ВКЭ на субтипы, который основан на анализе маркерных аминокислот. В соответствии с этим принципом, отличительным признаком субтипа является маркерная аминокислота в позиции 206 гликопротеина Е [21, 22]. Все штаммы Дальневосточного субтипа имеют в положении 206 аминокислоту Ser, штаммы Европейского субтипа – Val, Сибирского субтипа – Leu [23].

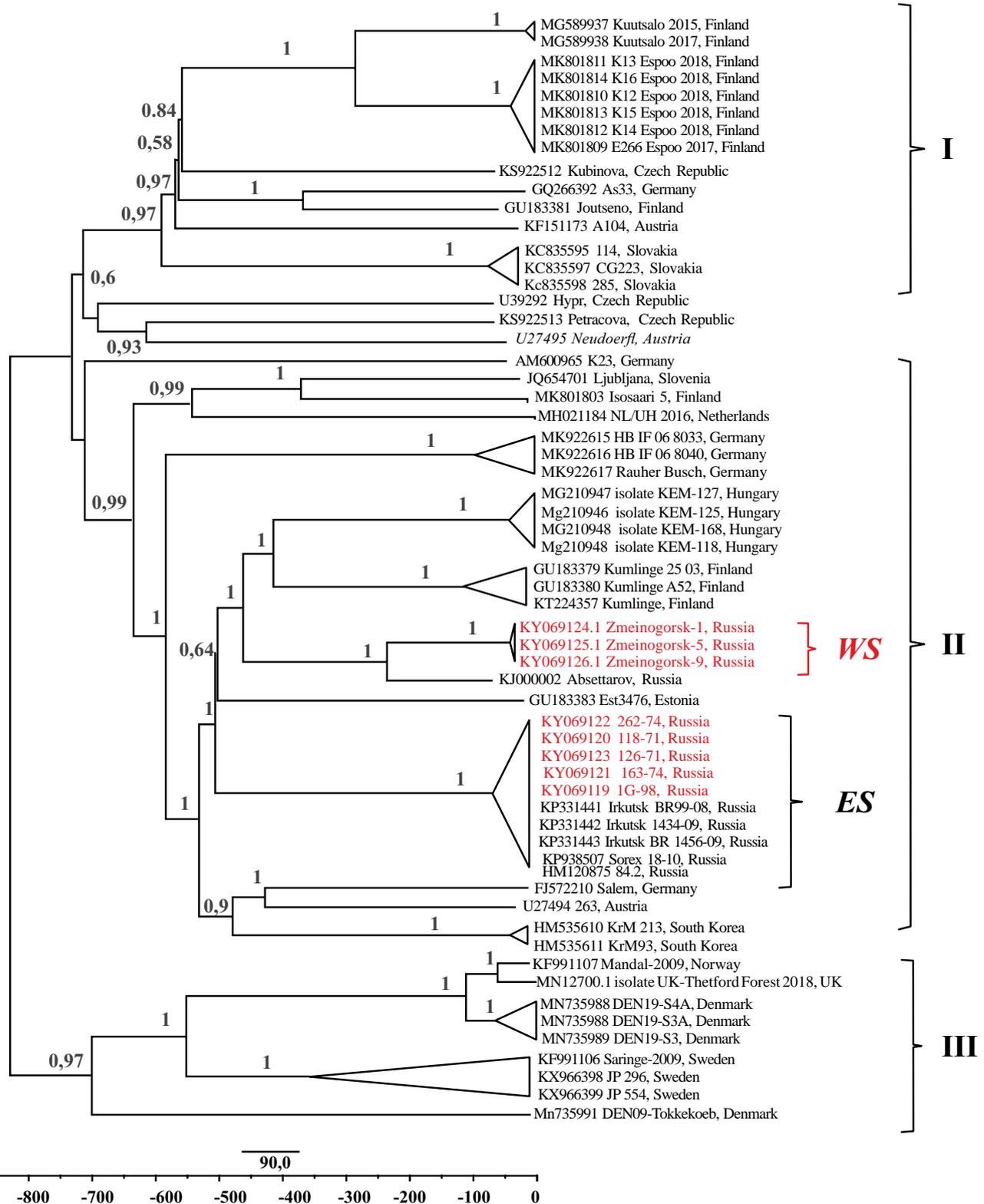


РИС. 1.
Филогенетическое дерево, построенное на основе полнотеломных последовательностей штаммов ВКЭ Европейского субтипа с применением байесовского метода Монте-Карло по схеме марковских цепей (MCMC), используемого пакетом программ BEAST v1.10.4. Штаммы ВКЭ, выделенные нами на территории Западной и Восточной Сибири, выделены красным шрифтом, прототипный штамм *Neudoerfl* выделен курсивом

FIG. 1.
Phylogenetic tree constructed on the basis of genome sequences of TBEV strains European subtype using the Bayesian Monte Carlo method according to the Markov chain scheme (MCMC) used by the BEAST software package v1.10.4. The TBE strains identified by us in Western and Eastern Siberia are shown in red, the prototype strain *Neudoerfl* – in italics

Сравнение полных кодирующих последовательностей всех признанных на сегодняшний день видов флавивирусов привело к новому таксономическому предложению считать ВКЭ и Louping ill virus (LIV) одним видом (TBEV), включающим 4 вирусных субтипа: 1) WesternTBEV (TBEV-Eur); 2) восточный TBEV (TBEV-Sib и TBEV-FE); 3) TBEV Турецкого энцефалита овец (подтипы: вирус греческого козьего энцефалита; и 4) Louping ill TBEV (испанский, британский и ирландский подтипы) [24]. Одним из аргументов в пользу данной классификация являлся тот факт, что при исследовании антигенных свойств TBEV-Eur был более тесно связан с LIV, чем со штаммами TBEV-FE и TBEV-Sib [25]. Однако не все исследователи согласны с данным таксономическим предложением G. Grard et al. [24].

На настоящий момент в международных электронных базах данных GenBank и ViPR насчитывается более 60 нуклеотидных последовательностей TBEV-Eur. На рисунке 1 показано филогенетическое дерево штаммов, построенное на основе полногеномных последовательностей (10 245 п.н.) 60 штаммов TBEV-Eur с применением байесовского метода Монте-Карло по схеме марковских цепей (MCMC), используемого пакетом программ BEAST v1.10.4.

Условно мы выделили три кластера. В первый кластер входят штаммы из Финляндии, Чехии, Германии, Австрии и Словакии. Индекс поддержки составляет от 0,6 до 1 для каждой из ветвей. Во второй, самый обширный, кластер входят 33 штамма из Германии, Словении, Финляндии, Чехии, Австрии, Венгрии, России, Нидерландов и Южной

Кореи. Образцы из Сибири, взятые в исследование, разделились на две линии, которые мы условно обозначили как западно-сибирский и восточно-сибирский варианты, в зависимости от места их изоляции. Штаммы из Змеиногорска составили западный вариант, а штаммы из Иркутской области составили восточный вариант. Примечательно, что штамм 84.2 из Алтая (Западная Сибирь) вошёл в группу восточного варианта, несмотря на место изоляции. В третий кластер вошли штаммы из Норвегии, Великобритании, Дании и Швеции. Отдельную ветвь в данном кластере образовал штамм DEN-09 из Дании.

При сравнительном анализе нуклеотидных последовательностей, имеющихся в NCBI, было показано, что уровень различий кодирующей области генома у штаммов TBEV-Eur и других представителей флавивирусов, переносимых клещами, составляет: с вирусом греческого энцефалита коз – 14,2–14,4 %, турецкого энцефалита овец – 14,5–14,9 %, испанского энцефалита овец – 12,6–13,0 %, вирусом *Louping ill* (ШЭО) – 11,9–13,0 % (табл. 1).

При сравнении как кодирующей области генома, так и соответствующей ей последовательности полипротеина среди групп штаммов трёх основных субтипов различия у штаммов TBEV-Eur были минимальными, что свидетельствует о более высокой степени их генетической однородности, чем у штаммов Дальневосточного и Сибирского субтипов (табл. 2).

При этом максимальные показатели различий выявлены не между штаммами TBEV-Eur из крайних точек ареала, как можно было бы предположить, а между штам-

ТАБЛИЦА 1
УРОВЕНЬ РАЗЛИЧИЙ НУКЛЕОТИДНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ КОДИРУЮЩЕЙ ОБЛАСТИ ГЕНОМА МЕЖДУ ШТАММАМИ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА ЕВРОПЕЙСКОГО СУБТИПА И ДРУГИМИ ФЛАВИВИРУСАМИ, ПЕРЕНОСИМЫМИ КЛЕЩАМИ

Вид вируса/ субтип	Греческий энцефалит коз (GGEV)	Испанский энцефалит овец (SSEV)	Турецкий энцефалит овец (TSEV)	Шотландский энцефаломиелит овец (LI)
TBEV-Eur	14,2–14,4 %	12,6–13,0 %	14,5–14,9 %	11,9–13,0 %

TABLE 1
THE LEVEL OF DIFFERENCES IN THE NUCLEOTIDE SEQUENCES OF THE CODING REGION OF THE GENOME BETWEEN TBEV STRAINS OF THE EUROPEAN SUBTYPE AND OTHER TICK-BORNE FLAVIVIRUSES

ТАБЛИЦА 2
МАКСИМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ РАЗЛИЧИЙ МЕЖДУ ШТАММАМИ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА ПО КОДИРУЮЩЕЙ ОБЛАСТИ ГЕНОМА И ПО СООТВЕТСТВУЮЩИМ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЯМ ПОЛИПРОТЕИНА

Субтип ВКЭ	Количество проанализированных последовательностей	Различия по кодирующей области генома	Различия по последовательности полипротеина
TBEV-FE	75	6,6 %	2,9 %
TBEV-Eur	67	3,1 %	1,5 %
TBEV-Sib	24	7,8 %	4,2 %

TABLE 2
THE MAXIMUM VALUES OF DIFFERENCES BETWEEN TBEV STRAINS IN THE CODING REGION OF THE GENOME AND IN THE CORRESPONDING POLYPROTEIN SEQUENCES

мами из Центральной и Северной Европы: *Hypr* (U39292) (1953) из Чешской Республики и *Mandal-2009* (KF991107) (2009) из Норвегии, а также между прототипными штаммами *Neudoerfl* (U27495) из Австрии (1971) и *JP-554* (KX966399) из Швеции (2008). В то время как различия между нуклеотидными последовательностями изолятов TBEV-Eur из Западной или Северной Европы с последовательностями изолятов из крайней восточной точки ареала (Южная Корея) составили: 2,69 и 2,72 % между штаммами *NL/UH-2016* и *KrM-93* и *KrM-213* соответственно, 2,18 и 2,21 % между штаммом *Mandal-2009* и изолятами *KrM-93* и *KrM-213* соответственно.

Максимальная гомология, как правило, наблюдается между штаммами TBEV-Eur, выделенными в одном регионе (уровень различий < 1 %). Кластеризация штаммов на основе места изоляции проявляется вне зависимости от года и источника их изоляции. Так, например, уровень различий по кодирующей области генома между штаммами TBEV-Eur, изолированными на территории Венгрии в период с 2011 по 2016 гг., не превышает 0,04 %. Гомология штаммов из Иркутской области (Восточная Сибирь), выделенных в период с 1971 по 2009 г., составляет 99,86–99,99 %. В то же время различия между штаммами TBEV-Eur, изолированными в разных точках Финляндии, существенны. Так, уровень различий между изолятами TBEV-Eur с острова *Kuutsalo* в Финском заливе и штаммами из *Siroo* из Южной Финляндии и о. *Isosaari* достигал 2,28–2,36 %. В то же время гомология штаммов с о. *Kuutsalo* и из *Siroo*, расположенного западнее Хельсинки, на берегу Финского залива, составила 98,96–99,1 %.

Не отмечено связи между уровнем гомологии нуклеотидных последовательностей штаммов TBEV-Eur и источником изоляции. Так, например, максимальные значения различий по кодирующей области генома между штаммами *Neudoerfl* (U27495) и *JP-554* (KX966399), выделенными из клещей *I. ricinus*, достигали 3,06 %. При этом уровень различий между штаммами *IrkutskBR-99-08* (KP331441) из *I. persulcatus* и *JP-554* из *I. ricinus* имел близкие значения (2,72 %).

ЭВОЛЮЦИОННАЯ ИСТОРИЯ

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе ведётся дискуссия о времени дивергенции ВКЭ разных субтипов. Первой попыткой дать развёрнутый сценарий эволюционных событий, связанных с происхождением и распространением ВКЭ, стала работа Р.М. Zanotto et al. [26]. Авторы предложили гипотезу клинального распространения ВКЭ по Евразийскому континенту в направлении с востока на запад. Не так давно D.M. Heinze et al. провели ревизию клинальной концепции эволюции ВКЭ. В результате проведённого анализа с помощью Байесовского метода статистики, авторы предположили, что ВКЭ происходит от общего предка, который появился примерно 3100 лет назад, и затем распространялся из единой точки (центральная часть России) в двух направлениях – на запад (западная группа) и на восток Северной Евразии (восточная группа) [27] (рис. 2).

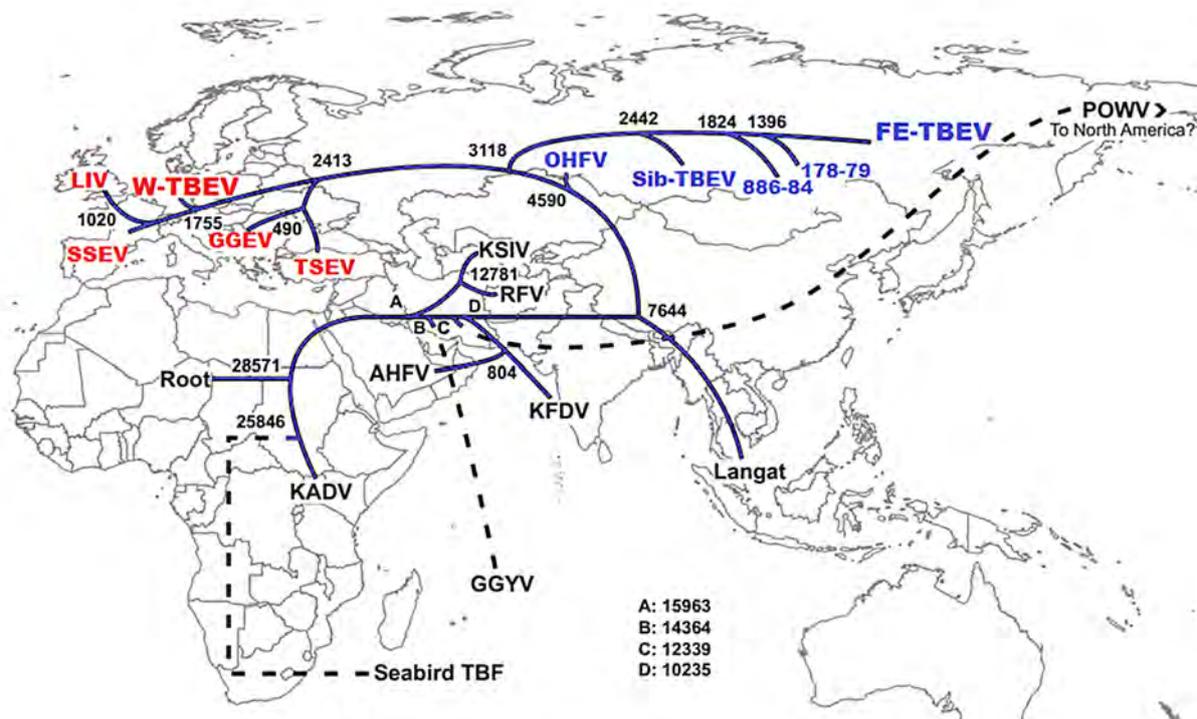


РИС. 2.
Предполагаемая модель распространения TBE на территории Евразии (цитируется по [27])

FIG. 2.
Estimated TBE Distribution Model in Eurasia (cited by [27])

Было показано, что в родословной ВКЭ имеется глубокий раскол между группами восточного и западного КЭ. К восточной группе были отнесены TBEV-Sib и TBEV-FE, а к западной группе – вирусы энцефалита овец и TBEV-Eur. В западной группе первыми от общего предка дивергировали вирус греческого козьего энцефалита (GGEV) и вирус турецкого энцефалита овец (TSEV), затем TBEV-Eur, далее – вирус испанского энцефалита овец (SSEV) и шотландского энцефалита овец (вирус *Louping ill*, LIV). Одним из интереснейших является недавнее филогенетическое исследование полногеномных аминокислотных последовательностей флавивирусов, проведённое с использованием Байесовского филогенетического метода [27].

Данная работа показывает, что предок TBEV-Eur разошёлся с общим предком остальных субтипов TBEV приблизительно 1087 лет назад (95%-й доверительный интервал (ДИ): от 649 до 1610 лет). Предок TBEV-Eur дал начало вирусу LIV приблизительно 572 года тому назад (95% ДИ: от 328 до 844 лет), который мигрировал и затем развивался на Британских островах. Практически в этот же период

от этой группы вирусов отделился вирус греческого энцефалита коз, вирус турецкого овечьего энцефалита и вирус испанского овечьего энцефалита, которые мигрировали на Балканские и Пиренейский острова. Разделение TBEV-FE и TBEV-Sib произошло приблизительно 900 лет тому назад (95% ДИ: от 503 до 1508 лет). Эти авторы считают, что TBEV-Eur является самым молодым из трёх основных субтипов. Данные, полученные M. Weidmann et al., свидетельствуют о том, что TBEV-Eur в Центральной Европе возник в Чешской Республике, откуда вирус мигрировал около 350 лет тому назад в Германию [28]. Все известные в настоящее время штаммы из Центральной Европы разделились всего около 300–400 лет назад. В отличие от TBEV-Sib, для которого характерна последовательная генетическая эволюция, TBEV-Eur, по всей видимости, происходит из одной генетической клады и показывает параллельную эволюцию. Исследования по конкретным очагам ТБЕ показывают, что в каждом из них распространён особый и чётко идентифицируемый штамм вируса. Также было показано, что штаммы TBEV-Eur, по-видимому, стабильны в последовательностях гена *E* в течение десяти



РИС. 3.
Встречаемость различных субтипов ВКЭ на территории Европы. ★ – Европейский субтип; ★ – Сибирский субтип; ★ – Дальневосточный субтип

FIG. 3.
The occurrence of various subtypes of TBEV in Europe: ★ – European subtype; ★ – Siberian subtype; ★ – Far-Eastern subtype

тилетий, как установлено в Финляндии (штамм Kumlinge) и в Австрии (штамм Zillertal).

АРЕАЛ

Каждый из субтипов ВКЭ имеет свой ареал. Зонай абсолютного доминирования TBEV-Eur являются Центральная и Северная Европа, причём западная граница её находится на территории Беларуси, Украины и скандинавских стран. Восточнее, на европейской территории России, Урале, в Западной и Восточной Сибири отмечается совместная циркуляция TBEV-Eur и TBEV-Sib, при этом TBEV-Eur встречается, как правило, в минорных количествах. Крайней восточной точкой ареала, где на сегодняшний день выявлен TBEV-Eur, является Южная Корея [29, 30].

На рисунке 3 представлена карта, демонстрирующая встречаемость различных субтипов ВКЭ на территории Европы.

В большинстве Европейских стран встречается только один субтип ВКЭ – Европейский. Однако в некоторых странах Северной Европы выявлена совместная циркуляция нескольких субтипов ВКЭ. Например, на территории Латвии и Эстонии изолированы штаммы ВКЭ трех субтипов (Европейского, Сибирского, Дальневосточного).

В Финляндии обнаружены два субтипа вируса: TBEV-Eur и TBEV-Sib. На территории Юго-Восточной Европы в Боснии и Герцеговине также выявлена одновременная циркуляция TBEV-Eur и TBEV-Sib. В Украине наряду со штаммами TBEV-Eur изолированы штаммы TBEV-Sib и TBEV-FE.

На территории России картина географического распространения субтипов ВКЭ более разнообразна и неравномерна.

По данным референс-центра по мониторингу за клещевым вирусным энцефалитом при ФКУЗ Иркутский НИПЧИ Роспотребнадзора, дополненных результатами собственных исследований, TBEV-Eur встречается в 14 субъектах РФ (рис. 4).

В европейской части России TBEV-Eur обнаружен на территории Калининградской, Ленинградской, Калужской, Московской, Вологодской областей, Пермского края, в Республиках Карелия, Удмуртия и Крым. Циркуляция данного варианта ВКЭ выявлена и в азиатской части России (Новосибирская и Иркутская области, Республики Алтай и Бурятия, Алтайский край). TBEV-Eur не обнаружен в Забайкальском крае и на Дальнем Востоке.

Таким образом, исходя из имеющихся на сегодняшний день данных, восточной границей распространения TBEV-Eur в России является Восточная Сибирь (Республика Бурятия) [31].

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Как уже упоминалось выше, зоной абсолютного доминирования TBEV-Eur являются Центральная и Северная Европа. В настоящее время случаи КЭ официально зарегистрированы в 27 европейских странах: Австрии, Беларуси, Болгарии, Боснии и Герцеговине, Венгрии, Германии, Греции, Дании, Италии, Латвии, Литве, Нидерланд-

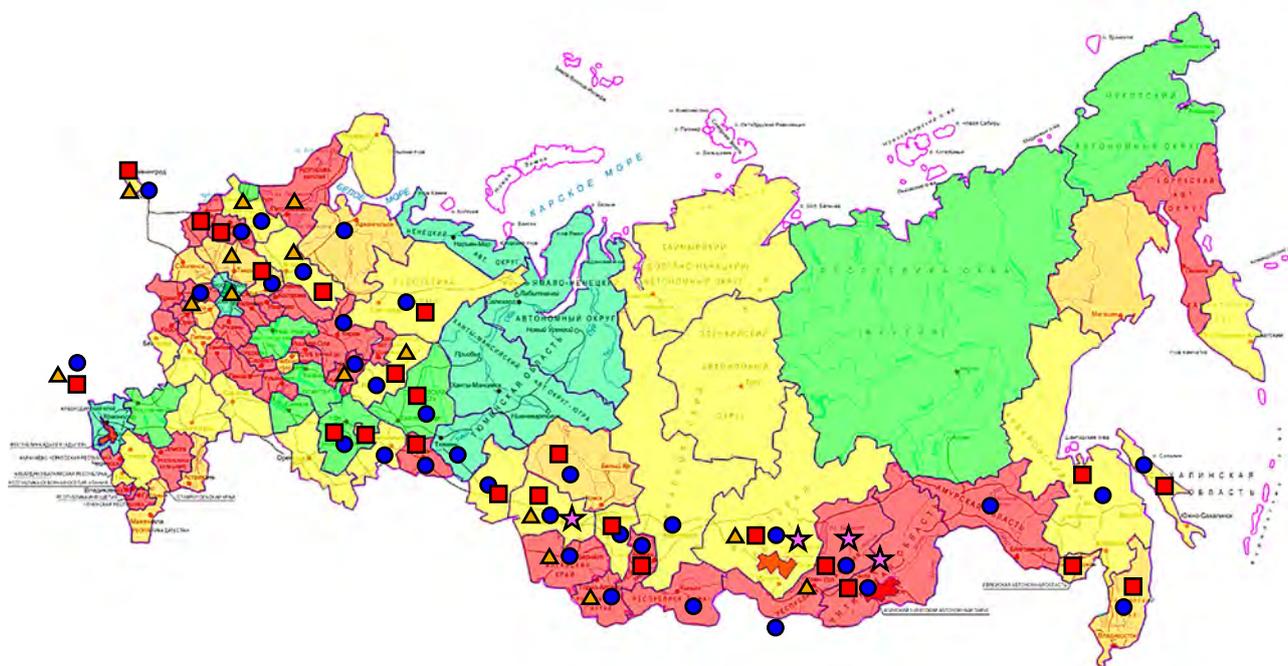


РИС. 4.
Географическое распространение субтипов ВКЭ на территории России. ■ – Дальневосточный субтип; ● – Сибирский субтип; ▲ – Европейский субтип; ☆ – Байкальский субтип

FIG. 4.
The geographical distribution of TBEV subtypes in Russia. ■ – Far-Eastern subtype; ● – Siberian subtype; ▲ – European subtype; ☆ – Baikal subtype

дах, Норвегии, Польше, Румынии, России, Сербии, Словакии, Словении, Финляндии, Франции, Хорватии, Чехии, Швейцарии, Швеции, Эстонии, Украине [32]. Заболеваемость КЭ на территории Европы распределена крайне неравномерно. Максимальное количество случаев заболевания отмечается в Чехии (среднегодовое число заболеваний – около 600), Латвии (около 430), Литве (примерно 400 в год), Германии (около 280 в год), Словении и Польше (приблизительно 230 случаев в год) [32].

В Европе, как правило, все случаи заболеваний людей КЭ этиологически связаны с TBEV-Eur. Однако в Финляндии на архипелаге Котка выявлены случаи КЭ с более тяжёлым течением заболевания, вызванные TBEV-Sib [33] КЭ. В Латвии, где отмечается высокий уровень заболеваемости КЭ, наряду с TBEV-Eur, доказана циркуляция TBEV-Sib и TBEV-FE.

Самые высокие показатели заболеваемости КЭ регистрируются в России, где наблюдается самое высокое генетическое разнообразие ВКЭ. В Бельгии, Боснии и Герцеговине, Хорватии, Греции, Нидерландах, Сербии, Украине фиксируются только единичные случаи КЭ. В Южной Корее, на территории которой были изолированы штаммы TBEV-Eur, случаев КЭ у людей не зарегистрировано.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

TBEV-Eur, как правило, вызывает заболевание с более мягким течением и благоприятным исходом, по сравнению с КЭ, вызванным TBEV-Sib и TBEV-FE [33–39]. Для него характерно двухфазное течение, которое наблюдается у 74–85 % пациентов, инфицированных TBEV-Eur. В Европе КЭ протекает в виде непаралитических форм с умеренной лихорадкой. Клиническая картина инфекции варьирует от субклинической до случаев КЭ с поражением ЦНС тяжёлыми и сохраняющимися после заболевания неврологическими последствиями (до 10 % случаев). Уровень летальности от TBEV-Eur не превышает 2 % [40–43]. В ежегодном эпидемиологическом отчёте по ТБЕ за 2015 г., опубликованном ECDC в 2018 г., уровень смертности в Европе составил всего около 0,2 % (пять смертей среди 1908 подтверждённых случаев КЭ). Для западного КЭ не характерны геморрагические и хронические (прогрессирующие) формы заболевания, которые обычно ассоциируют с другими субтипами вируса. Смертельные случаи в основном наблюдаются у пожилых или иммунокомпромированных пациентов [44]. Клиника КЭ, вызванного штаммом TBEV-Eur TG-98 у больного человека в Иркутской области, не отличалась от описания клиники западного КЭ и характеризовалась умеренной лихорадкой и двухфазным течением, без каких-либо остаточных явлений.

Экспериментальные исследования на овцах показали, что вирус западного КЭ при естественном заражении (через клещей) и при подкожном инфицировании не проходит через гематоэнцефалический барьер [36]. Данные, полученные В.И. Вотяковым, В.М. Ждановым и И.И. Протас в результате более, чем 25-летних сравнительных комплексных исследований клинической картины и закономерностей развития инфекционного процесса при западном и восточном КЭ на территории Белоруссии и Дальне-

го Востока, выявили качественные клинико-патогенетические различия этих заболеваний, и привели к выводу об их нозологической самостоятельности [36]. Это позволило В.И. Вотякову и соавт. сформулировать гипотезу о разных нозологических единицах: 1) клещевой вирусный энцефаломиелит, связанный с Дальневосточным субтипом вируса, 2) клещевой вирусный серозный менингит при заражении Европейским субтипом и 3) клещевой вирусный менингоэнцефалит, связанный с Сибирским субтипом [36]. Многолетняя дискуссия по этому поводу не закончена до сих пор. В Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) введены разные пункты для кодирования КЭ: А.84.0 – дальневосточный клещевой энцефалит (русский весенне-летний энцефалит) и А84.1 – центральноевропейский клещевой энцефалит.

ПЕРЕНОСЧИКИ И РЕЗЕРВУАРНЫЕ ХОЗЯЕВА

Основным переносчиком и резервуарным хозяином TBEV-Eur в Европе является клещ *Ixodes ricinus*. На территории Восточной и Западной Сибири, за пределами основного ареала, штаммы TBEV-Eur были изолированы от клещей *I. persulcatus* [45]. В таёжных клещах TBEV-Eur был также обнаружен на территории Финляндии. Кроме того, данный субтип вируса был детектирован и в других видах клещей родов *Ixodes* (*I. trianguliceps*, *I. gibbosus*, *I. pavlovskyi*, *I. nipponensis*), *Dermacentor* (*D. marginatus*, *D. reticulatus*, *D. pictus*, *Haemaphysalis* (*H. concinna*, *H. longicornis*, *H. flava*) и *Hyalomma* (*H. marginatum*) [46–51]. Имеются сообщения об изоляции штаммов TBEV-Eur из клещей *D. marginatus* на территории Угловского района Алтайского края (Россия), в Крыму, в Карагандинской области Республики Казахстан [52, 55]. Например, в восточной Польше TBEV-Eur был обнаружен в *D. reticulatus* [53].

Следует отметить, что TBEV-Eur был обнаружен как в свободноживущих эктопаразитах, так и в клещах, обитающих в гнёздах птиц, норах, пещерах и т. д. (*I. arboricola*, *I. hexagonus*, *I. frontalis*, *I. uriae*) [54].

Особый научный интерес вызывает описание природных очагов в безиксодовой зоне среднегорий Алтая, длительная циркуляция TBEV-Eur в которых протекает при участии нескольких видов грызунов, зайцеобразных (алтайская пищуха) и гематофагов из числа обитателей их гнёзд, и некоторых видов наземно гнездящихся птиц [55].

Компетентными резервуарными хозяевами, играющими основную роль в передаче ВКЭ, в том числе TBEV-Eur, являются представители отрядов *Rodentia* (грызуны) и *Eulipotyphla* (насекомоядные) [56].

В электронной базе данных GenBank имеются нуклеотидные последовательности штаммов TBEV-Eur, изолированные на территории Европы от рыжей полёвки (KC835597), лесной мыши, обыкновенной белки, желтогорлой мыши (KF151173). К. Achazi et al. сообщали о детекции ВКЭ от шести видов грызунов: полевой мыши, желтогорлой мыши, лесной мыши, тёмной полёвки, обыкновенной полёвки и рыжей полёвки [56]. В коллекции ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ имеются штаммы TBEV-EU из Белоруссии, изолированные от рыжей полёвки, желтогорлой мыши, бурозубки.

На территории Южной Кореи изоляты TBEV-Eur были получены от полевой мыши (*Apodemus agrarius*) [29, 30].

В Восточной Сибири штаммы TBEV-Eur были изолированы от суслика длиннохвостого, узкочерепной полёвки, лесной мыши, красной полёвки [32], бурозубки [57]. На территории Западной Сибири TBEV-Eur был выделен от грызунов – красно-серой полёвки (*Myodes rufocanus*), красной полёвки (*M. rutilus*), плоскочерепной полёвки (*Alticola strelzovi*), большеухой полёвки (*A. macrotis*), узкочерепной полёвки (*Microtus gregalis*), полёвки экономки (*M. oeconomus*), а также от зайцеобразных – алтайской пищухи (*Ochotona alpina*) [55].

TBEV-Eur также выделяли от более крупных животных – представителей отрядов *Lagomorpha* (Зайцеобразные), *Carnivore* (Плотоядные) и *Artiodactyla* (Парнокопытные).

В коллекции ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ имеется штамм TBEV-Eur, выделенный в 1988 г. из молока козы (Могилевская область, Республика Беларусь). Важную роль в резервации ВКЭ, а также в его переносе на дальние расстояния играют птицы. ВКЭ был изолирован от многих видов птиц, главным образом из отряда Воробьинообразных (*Passeriformes*). Вирус выделяли от дрозда-рябинника (*Turdus pilaris*), дрозда-белобровика (*Turdus iliacus*) и других *Turdus* spp., галки (*Corvus monedula*), чёрной вороны (*Corvus corone*), сороки (*Pica pica*), обыкновенного скворца (*Sturnus vulgaris*), обыкновенного жулана (*Lanius collurio*), юрка (*Fringilla montifringilla*), зяблика (*Fringilla coelebs*), обыкновенного клёста (*Loxia curvirostra*), чечётки (*Carduelis flammea*), лесного конька (*Anthus trivialis*), белой и жёлтой трясогузок (*Motacilla alba*, *Motacilla flava*), овсянковых (*Emberiza* spp.), обыкновенной вертишейки (*Jynx torquilla*), рябчика (*Bonasa Bonasia*), коростеля (*Crex Crex*), вальдшнепа (*Scolopax rusticola*), морянки (*Clangula hyemalis*), турпана (*Melanitta fusca*), чирка трескунка (*Anas querquedula*), лысухи (*Fulica atra*), канюка обыкновенного (*Buteobuteo*) [58]. В коллекции ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ имеются штаммы TBEV-Eur, изолированные в Белоруссии от сороки (*Pica pica*) и сизого голубя (*Columba livia*). На территории Алтая данный субтип вируса был выделен от горного конька (*Anthus spinoletta*) [48].

КЛИМАТОГЕОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

В Евразии TBEV-Eur циркулирует на территориях, значительно различающихся по климатическим условиям, рельефу, ландшафту, характеристикам биотопов [31]. Учитывая тот факт, что основными переносчиками TBEV-Eur являются клещи *I. ricinus*, которые в Европе обитают, в первую очередь, в районах с лиственными и смешанными лесами, именно из этих биотопов чаще изолируют штаммы данного субтипа вируса. В азиатской части России TBEV-Eur существует в условиях очаговых экосистем, значительно отличающихся от европейского нозоареала данного субтипа вируса. TBEV-Eur здесь был обнаружен в таёжных, подтаёжных, лиственных и смешанных лесах, а также в лесостепи [31].

Важную роль в распределении иксодовых клещей, а следовательно и инфицирующих их возбудителей,

может играть высота местности над уровнем моря. Как правило, высота местности, на которой имеются очаги КЭ с циркуляцией в них TBEV-Eur, не превышает 1000 м над уровнем моря [52]. В последние годы в ряде стран произошли изменения в географическом распространении клещей *I. ricinus*. В настоящее время они всё чаще появляются в высокогорных районах и в северных широтах. В Чешской Республике исследователи обнаружили *I. ricinus* на высоте 1100 метров над уровнем моря [59]. В кантоне Вале на юго-западе Швейцарии стабильная популяция *I. ricinus* была найдена на высоте 1450 метров над уровнем моря [60]. В австрийских Альпах случаи КЭ человека, связанные с употреблением непастеризованного козьего молока, произошли на высоте более 1500 метров [61]. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что в соответствии с изменением местообитания клещей может измениться и ареал TBEV-Eur.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных научной литературы показал, что несмотря на то, что TBEV-Eur циркулирует на территориях, значительно различающихся по климатическим условиям, рельефу, ландшафту, характеристикам биотопов, он обладает высокой степенью стабильности генома. Изучение этого феномена так же, как и вопросов расширения ареала TBEV-Eur до территории Сибири и Южной Кореи, а также эволюции и филогеографии этого вируса требуют дальнейших углублённых исследований.

Конфликт интересов

Автор данной статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heinz FX, Mandl CW. The molecular biology of tick-borne encephalitis virus. Review article. *APMIS*. 1993; 101(10): 735-745. doi: 10.1111/j.1699-0463.1993.tb00174.x
2. Ecker M, Allison SL, Meixner T, Heinz FX. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol*. 1999; 80(1): 179-185. doi: 10.1099/0022-1317-80-1-179
3. Gould EA, de Lamballerie X, Zanotto PM, Holmes EC. Evolution, epidemiology, and dispersal of flaviviruses revealed by molecular phylogenies. *Adv Virus Res*. 2001; 57: 71-103. doi: 10.1016/s0065-3527(01)57001-3
4. Koonin EV, Dolja VV, Krupovic M, Varsani A, Wolf YI, Yutin N, et al. Taxonomy history: Flavoviridae. EC 51. *ICTV*. 2019. URL: <https://talk.ictvonline.org>. [date of access: 01.09.2021].
5. Casals J, Webster LT. Relationship of louping ill in sheep and the virus of Russian spring-summer encephalitis in man. *J Exp Med*. 1944; 79(1): 45-63. doi: 10.1084/jem.79.1.45
6. Casals J. Relationships among arthropod-borne animal viruses determined by cross-challenge test. *Amer J Trop Med Hyg*. 1963; 12(4): 587-596. doi: 10.4269/ajtmh.1963.12.587

7. Slonim D. The virus of the Czechoslovak tick-borne encephalitis. Antigenic attitude to viruses of Scottish and eastern (Russian, spring-summer) encephalitis. *Zbl Bact Parasitenkunde Inf Hyg.* 1956; 73: 207-212.
8. Иваненко А.И. Серологический анализ антигенной структуры штаммов западного варианта весенне-летнего клещевого энцефалита в опытах нейтрализации и РСК. Сообщения 1 и 2. *Вопросы вирусологии.* 1958; 3: 175-185.
9. Clarke DH. Antigenic analysis of strains group B arthropod-borne viruses by antibody absorption. *J Exp Med.* 1960; 111(1): 21-32. doi: 10.1084/jem.111.1.21
10. Clarke DH. Further studies on antigenic relationships among the viruses of the group B tick-borne complex. *Bull World Health Organ.* 1964; 31(1): 50-66.
11. Чумаков М.П., Рубин С.Г., Линева М.Б. Три антигенных типа вируса клещевого энцефалита, их зависимость от основных видов клещей-переносчиков и географическое распространение. *Вопросы медицинской вирусологии.* 1975; 371-372.
12. Pletnev AG, Yamshchikov VF, Blinov VM. Tick-borne encephalitis virus genome. The nucleotide sequence coding for virion structural proteins. *FEBS Lett.* 1986; 200(2): 317-321. doi: 10.1016/0014-5793(86)81160-7
13. Pletnev AG, Yamshchikov VF, Blinov VM. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polyprotein of tick-borne encephalitis virus. *Virology.* 1990; 174(1): 250-263. doi: 10.1016/0042-6822(90)90073-z
14. Mandl CW, Heinz FX, Kunz C. Sequence of the structural proteins of tick-borne encephalitis virus (western subtype) and comparative analysis with other flaviviruses. *Virology.* 1988; 166(1): 197-205. doi: 10.1016/0042-6822(88)90161-4
15. Mandl CW, Heinz FX, Stocke E, Kunz C. Genome sequence of tick-borne encephalitis virus (western subtype) and comparative analysis of nonstructural proteins with other flaviviruses. *Virology.* 1989; 173(1): 291-301. doi: 10.1016/0042-6822(89)90246-8
16. Ткачев С.Е., Демина Т.В., Козлова И.В., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Сунцова О.В., и др. Молекулярно-генетическая и биологическая характеристика штаммов вируса клещевого энцефалита европейского генотипа, выявленных на территории Западной и Восточной Сибири. *Диагностика и профилактика инфекционных болезней на современном этапе: Материалы научно-практической конференции.* Новосибирск; 2016: 95-97.
17. Козлова И.В., Демина Т.В., Ткачев С.Е., Савинова Ю.С., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., и др. Характеристика вируса клещевого энцефалита европейского субтипа, циркулирующего на территории Сибири. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2016; 15(6): 30-40. doi: 10.31631/2073-3046-2016-15-6-30-40
18. Ткачев С.Е., Козлова И.В., Джиоев Ю.П., Верховина М.М., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., и др. Краткая характеристика штаммов вируса клещевого энцефалита европейского генотипа, выявленных в Сибирском регионе. *Acta biomedica scientifica.* 2014; 6(100): 96-100.
19. Ткачев С.Е., Козлова И.В., Джиоев Ю.П., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Сунцова О.В., и др. Особенности штаммов вируса клещевого энцефалита европейского генотипа, выявленных на территории Сибири. *Здоровье населения и среда обитания.* 2014; 12(261): 51-53.
20. Demina TV, Dzhioev YP, Verkhovina MM, Kozlova IV, Tkachev SE, Plyusnin A, et al. Genotyping and characterization of the geographical distribution of tick-borne encephalitis virus variants with a set of molecular probes. *J Med Virol.* 2010; 82(6): 965-976. doi: 10.1002/jmv.21765
21. Gritsun TS, Holmes EC, Gould EA. Analysis of flavivirus envelope proteins reveals variable domains that reflect their antigenicity and may determine their pathogenesis. *Virus Res.* 1995; 35(3): 307-321. doi: 10.1016/0168-1702(94)00090-y
22. Shiu SY, Ayres MD, Gould EA. Genomic sequence of the structural proteins of louping ill virus: Comparative analysis with tick-borne encephalitis virus. *Virology.* 1991; 180(1): 411-415. doi: 10.1016/0042-6822(91)90048-g
23. Ecker M, Allison SL, Meixner T, Heinz FX. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol.* 1999; 80(1): 179-185. doi: 10.1099/0022-1317-80-1-179
24. Grard G, Moureau G, Charrel RN, Lemasson JJ, Gonzales PG, Gallian P, et al. Genetic characterization of tick-borne flaviviruses: New insights into evolution, pathogenetic determinants and taxonomy. *Virology.* 2007; 361(1): 80-92. doi: 10.1016/j.virol.2006.09.015
25. Hubalek Z, Pow I, Reid HW, Hussain MH. Antigenic similarity of central European encephalitis and louping-ill viruses. *Acta Virol.* 1995; 39(5-6): 251-256.
26. Zanotto PM, Gao GF, Gritsun T, Marin PS, Jiang WR, Venugopal KP, et al. An arbovirus cline across the northern hemisphere. *Virology.* 1995; 210(1): 152-159. doi: 10.1006/viro.1995.1326
27. Heinze DM, Gould EA, Forrester NL. Revisiting the clinal concept of evolution and dispersal for the tick-borne flaviviruses by using phylogenetic and biogeographic analyses. *J Virol.* 2012; 86(16): 8663-8671. doi: 10.1128/JVI.01013-12
28. Weidmann M, Frey S, Freire CC, Essbauer S, Růžek D, Klempa B, et al. Molecular phylogeography of tick-borne encephalitis virus in central Europe. *J Gen Virol.* 2013; 94(9): 2129-2139. doi: 10.1099/vir.0.054478-0
29. Kim SY, Yun SM, Han MG, Lee IY, Lee NY, Jeong YE, et al. Isolation of tick-borne encephalitis viruses from wild rodents, South Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008; 8(1): 7-13. doi: 10.1089/vbz.2006.0634
30. Yun SM, Kim SY, Han MG, Jeong YE, Yong T-S, Leeet C-H, et al. Analysis of the envelope (E) protein gene of tick-borne encephalitis viruses isolated in South Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2009; 9(3): 287-293. doi: 10.1089/vbz.2008.0085
31. Верховина М.М., Злобин В.И., Козлова И.В., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Демина Т.В., и др. *Молекулярная эпидемиология и экология вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири.* Новосибирск: АНС «СибАк»; 2017: 298.
32. Козлова И.В., Ткачев С.Е., Савинова Ю.С., Демина Т.В., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., и др. Особенности экологии вируса клещевого энцефалита европейского субтипа на территории Сибири. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика,* 2017; 16(1): 22-25. doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-1-22-25
33. Erber W, Broker M, Schmitt HJ. *The TBE-book.* 2nd ed. Singapore: Global Health Press; 2019. doi: 10.33442/978-981-14-0914
34. Kuivanen S, Smura T, Kantonen J, Kämppi L, Kantonen J, Keroet M, et al. Fatal tick-borne encephalitis virus infections caused by Siberian and European Subtypes. *Emerg Infect Dis.* 2015; 24(5): 946-948. doi: 10.3201/eid2405.171986
35. Злобин В.И., Горин О.З. *Клещевой энцефалит: Этиология. Эпидемиология и профилактика в Сибири.* Новосибирск: Наука; 1996: 177.

36. Вотяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. *Клещевые энцефалиты Евразии (вопросы экологии, молекулярной эпидемиологии, нозологии, эволюции)*. Новосибирск: Наука; 2002: 438.
37. Zajkowska J, Czupryna P. Tick-borne encephalitis – epidemiology, pathogenesis and clinical course, prophylaxis and treatment. *Forum Zakażeń*. 2013; 4(1): 43-51. doi: 10.15374/fz2013012
38. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases*. 2015; 3(5): 430-441. doi: 10.12998/wjcc.v3.i5.430
39. Ruzek D, Avšič Županc T, Borde J, Chrdle A, Eyer L, Karganova G, et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Res*. 2019; 164: 23-51. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.01.014
40. Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res*. 2003; 57(1-2): 129-146. doi: 10.1016/S0166-3542(02)00206-1
41. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet*. 2008; 371(9627): 1861-1871. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60800-4
42. Kaiser R. Tick-borne encephalitis: Clinical findings and prognosis in adults. *Wien Med Wochenschr*. 2012; 162(11-12): 239-243. doi: 10.1007/s10354-012-0105-0
43. Borde JP, Zajkowska J. Tick-borne encephalitis in adults. *The TBE-book*. 2nd ed. 2017; 1-29.
44. Dobler G, Tkachev S. General epidemiology of TBE. *The TBE-book*. 2nd ed. Global Health Press. 2019; 11: 192-211. doi: 10.33442/978-981-14-0914-1_11
45. Верховзина М.М., Козлова И.В., Дорощенко Е.К., Злобин В.И., Лисак О.В., Демина Т.В., и др. Характеристика генетических и фенотипических свойств штаммов вируса клещевого энцефалита, изолированных из различных источников на территории Восточной Сибири. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(5-1): 76-82. doi: 10.12737/article_59e8bcec3d9752.57563902
46. Demina TV, Tkachev SE, Tikunov AY, Tikunova NV, Kozlova IV, Doroshchenko EK, et al. Comparative analysis of complete genome sequences of European subtype tick-borne encephalitis virus strains isolated from *Ixodes persulcatus* ticks, long-tailed ground squirrel (*Spermophilus undulates*), and human blood in the Asian part of Russia. *Ticks Tick Borne Dis*. 2017; 8(4): 547-553. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.03.002
47. Jaaskelainen AE, Tonteri E, Sironen T, Pakarinen L, Vaheri A, Vapalahti O. European subtype tick-borne encephalitis virus in *Ixodes persulcatus* ticks. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(2): 323-325. doi: 10.3201/eid1702.101487
48. Dobler CL, Mackenstedt U, Kahl O. Transmission/Natural cycle. *The TBE-book*. 2nd ed. Global Health Press; 2019; 3: 62-86. doi: 10.33442/978-981-14-0914-1_3
49. Ko S, Kang JG, Kim SY, Kim HC, Klein TA, Chong ST, et al. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in ticks from southern Korea. *J Vet Sci*. 2010; 11(3): 197-203. doi: 10.4142/jvs.2010.11.3.197
50. Yun SM, Song BG, Choi W, Park W, Kim SY, Roh JY, et al. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in ixodid ticks collected from the republic of Korea during 2011-2012. *Osong Public Health Res Perspect*. 2012; 3(4): 213-221. doi: 10.1016/j.phrp.2012.10.004
51. Im JH, Baek J, Durey A, Kwon HY, Chung M-H, Lee J-S. Current status of tick-borne diseases in South Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2019; 19(4): 225-233. doi: 10.1089/vbz.2018.2298
52. Yurchenko OO, Dubina DO, Vynograd NO, Gonzalez J-P. Partial characterization of tick-borne encephalitis virus isolates from ticks of Southern Ukraine. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2017; 17(8): 550-557. doi: 10.1089/vbz.2016.2094
53. Wojcik-Fatla A, Cisak E, Zajac V, Zwolinski J, Dutkiewicz J. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks collected from the Lublin region (eastern Poland). *Ticks Tick Borne Dis*. 2011; 2(1): 16-19. doi: 10.1016/j.ttbdis.2010.10.001
54. Чичерина Г.С., Морозова О.В., Панов В.В., Романенко В.Н. Сравнительный анализ зараженности голодных иксодовых клещей *Ixodes pavlovskyi* и *Ixodes persulcatus* вирусом клещевого энцефалита в зоне симпатрии их ареалов. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20(1): 20-26.
55. Якименко В.В., Ткачев С.Е., Макенов М.Т., Малькова М.Г., Любенко А.Ф., Рудакова С.А., и др. О распространении вируса клещевого энцефалита европейского субтипа в Западной Сибири и на Алтае. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2015; 27: 29-35.
56. Achazi K, Růžek D, Donoso-Mantke O, Schlegel M, Sheikh Ali H, Wenk M, et al. Rodents as sentinels for the prevalence of tick-borne encephalitis virus. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011; 11(6): 641-664. doi: 10.1089/vbz.2010.0236
57. Adelshin RV, Melnikova OV, Karan LS, Andaev EI, Balakhonov SV. Complete genome sequences of four European subtype strains of tick-borne encephalitis virus from Eastern Siberia, Russia. *Genome Announc*. 2015; 3(3): e00609-e00615. doi: 10.1128/genomeA.00609-15
58. Hubálek Z, Rudolf I. Tick-borne viruses in Europe. *Parasitol Res*. 2012; 111(1): 9-36. doi: 10.1007/s00436-012-2910-1
59. Rieille N, Bressanelli S, Freire C, Arcioni S, Gern L, Péter O, et al. Prevalence and phylogenetic analysis of tick-borne encephalitis virus (TBEV) in field-collected ticks (*Ixodes ricinus*) in southern Switzerland. *Parasit Vectors*. 2014; 7: 443. doi: 10.1186/1756-3305-7-443
60. Danielova V, Daniel M, Schwarzova L, Materna J, Rudenko N, Golovchenko M, et al. Integration of a tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi* sensu lato into mountain ecosystems, following a shift in the altitudinal limit of distribution of their vector, *Ixodes ricinus* (Krkonoše mountains, Czech Republic). *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010; 10(3): 223-230. doi: 10.1089/vbz.2009.0020
61. Holzmann H, Aberle SW, Stiasny K, Werner P, Mischak A, Zainer B, et al. Tick-borne encephalitis from eating goat cheese in a mountain region of Austria. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(10): 1671-1673. doi: 10.3201/eid1510.090743

REFERENCES

1. Heinz FX, Mandl CW. The molecular biology of tick-borne encephalitis virus. Review article. *APMIS*. 1993; 101(10): 735-745. doi: 10.1111/j.1699-0463.1993.tb00174.x
2. Ecker M, Allison SL, Meixner T, Heinz FX. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol*. 1999; 80(1): 179-185. doi: 10.1099/0022-1317-80-1-179
3. Gould EA, de Lamballerie X, Zanotto PM, Holmes EC. Evolution, epidemiology, and dispersal of flaviviruses revealed by molecular phylogenies. *Adv Virus Res*. 2001; 57: 71-103. doi: 10.1016/S0065-3527(01)57001-3
4. Koonin EV, Dolja VV, Krupovic M, Varsani A, Wolf YI, Yutin N, et al. Taxonomy history: Flavoviridae. EC 51. *ICTV*. 2019. URL: <https://talk.ictvonline.org>. [date of access: 01.09.2021].

5. Casals J, Webster LT. Relationship of louping ill in sheep and the virus of Russian spring-summer encephalitis in man. *J Exp Med.* 1944; 79(1): 45-63. doi: 10.1084/jem.79.1.45
6. Casals J. Relationships among arthropod-borne animal viruses determined by cross-challenge test. *Amer J Trop Med Hyg.* 1963; 12(4): 587-596. doi: 10.4269/ajtmh.1963.12.587
7. Slonim D. The virus of the Czechoslovak tick-borne encephalitis. Antigenic attitude to viruses of Scottish and eastern (Russian, spring-summer) encephalitis. *Zbl Bact Parasitenkunde Inf Hyg.* 1956; 73: 207-212.
8. Ivanenko AI. Serological analysis of the antigenic structure of strains of the western variant of spring-summer tick-borne encephalitis in experiments of neutralization and RBC. Messages 1 and 2. *Problems of Virology.* 1958; 3: 175-185. (In Russ.).
9. Clarke DH. Antigenic analysis of strains group B arthropod-borne viruses by antibody absorption. *J Exp Med.* 1960; 111(1): 21-32. doi: 10.1084/jem.111.1.21
10. Clarke DH. Further studies on antigenic relationships among the viruses of the group B tick-borne complex. *Bull World Health Organ.* 1964; 31(1): 50-66.
11. Chumakov MP, Rubin SG, Linev MB. Three antigenic types of tick-borne encephalitis virus, their dependence on the main types of tick mites and geographical distribution. *Voprosy meditsinskoy virusologii.* 1975; 175-185. (In Russ.).
12. Pletnev AG, Yamshchikov VF, Blinov VM. Tick-borne encephalitis virus genome. The nucleotide sequence coding for virion structural proteins. *FEBS Lett.* 1986; 200(2): 317-321. doi: 10.1016/0014-5793(86)81160-7
13. Pletnev AG, Yamshchikov VF, Blinov VM. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polypeptide of tick-borne encephalitis virus. *Virology.* 1990; 174(1): 250-263. doi: 10.1016/0042-6822(90)90073-z
14. Mandl CW, Heinz FX, Kunz C. Sequence of the structural proteins of tick-borne encephalitis virus (western subtype) and comparative analysis with other flaviviruses. *Virology.* 1988; 166(1): 197-205. doi: 10.1016/0042-6822(88)90161-4
15. Mandl CW, Heinz FX, Stocke E, Kunz C. Genome sequence of tick-borne encephalitis virus (western subtype) and comparative analysis of nonstructural proteins with other flaviviruses. *Virology.* 1989; 173(1): 291-301. doi: 10.1016/0042-6822(89)90246-8
16. Tkachev SE, Demina TV, Kozlova IV, Doroshchenko EK, Lisak OV, Suntsova OV, et al. Molecular genetics and biological characteristics of tick-borne encephalitis virus strains of the European genotype, identified in Western and Eastern Siberia. *Diagnosics and prevention of infectious diseases at the present stage. Proceedings of the scientific-practical conference.* 2016; 95-97. (In Russ.).
17. Kozlova IV, Demina TV, Tkachev SE, Savinova YuS, Doroshchenko EK, Lisak OV, et al. Characteristics of the tick-borne encephalitis virus of the European subtype circulating in Siberia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2016; 15(6): 30-40. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2016-15-6-30-40
18. Tkachev SE, Kozlova IV, Dzhiyev YuP, Doroshchenko EK, Lisak OV, Suntsova OV, et al. Brief characteristics of tick-borne encephalitis virus strains of the European genotype identified in the Siberian region. *Acta biomedica scientifica.* 2014; 6(100): 96-100. (In Russ.).
19. Tkachev SE, Kozlova IV, Dzhiyev YuP, Verkhozina MM, Doroshchenko EK, Lisak OV, et al. Features of the tick-borne encephalitis virus strains of the European genotype identified in Siberia. *Public Health and Life Environment.* 2014; 12(261): 51-53. (In Russ.).
20. Demina TV, Dzhiyev YP, Verkhozina MM, Kozlova IV, Tkachev SE, Plyusnin A, et al. Genotyping and characterization of the geographical distribution of tick-borne encephalitis virus variants with a set of molecular probes. *J Med Virol.* 2010; 82(6): 965-976. doi: 10.1002/jmv.21765
21. Gritsun TS, Holmes EC, Gould EA. Analysis of flavivirus envelope proteins reveals variable domains that reflect their antigenicity and may determine their pathogenesis. *Virus Res.* 1995; 35(3): 307-321. doi: 10.1016/0168-1702(94)00090-y
22. Shiu SY, Ayres MD, Gould EA. Genomic sequence of the structural proteins of louping ill virus: Comparative analysis with tick-borne encephalitis virus. *Virology.* 1991; 180(1): 411-415. doi: 10.1016/0042-6822(91)90048-g
23. Ecker M, Allison SL, Meixner T, Heinz FX. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol.* 1999; 80(1): 179-185. doi: 10.1099/0022-1317-80-1-179
24. Grard G, Moureau G, Charrel RN, Lemasson JJ, Gonzales PG, Gallian P, et al. Genetic characterization of tick-borne flaviviruses: New insights into evolution, pathogenetic determinants and taxonomy. *Virology.* 2007; 361(1): 80-92. doi: 10.1016/j.virol.2006.09.015
25. Hubalek Z, Pow I, Reid HW, Hussain MH. Antigenic similarity of central European encephalitis and louping-ill viruses. *Acta Virol.* 1995; 39(5-6): 251-256.
26. Zanotto PM, Gao GF, Gritsun T, Marin PS, Jiang WR, Venu-gopal KP, et al. An arbovirus cline across the northern hemisphere. *Virology.* 1995; 210(1): 152-159. doi: 10.1006/viro.1995.1326
27. Heinze DM, Gould EA, Forrester NL. Revisiting the clinal concept of evolution and dispersal for the tick-borne flaviviruses by using phylogenetic and biogeographic analyses. *J Virol.* 2012; 86(16): 8663-8671. doi: 10.1128/JVI.01013-12
28. Weidmann M, Frey S, Freire CC, Essbauer S, Růžek D, Klempa B, et al. Molecular phylogeography of tick-borne encephalitis virus in central Europe. *J Gen Virol.* 2013; 94(9): 2129-2139. doi: 10.1099/vir.0.054478-0
29. Kim SY, Yun SM, Han MG, Lee IY, Lee NY, Jeong YE, et al. Isolation of tick-borne encephalitis viruses from wild rodents, South Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008; 8(1): 7-13. doi: 10.1089/vbz.2006.0634
30. Yun SM, Kim SY, Han MG, Jeong YE, Yong T-S, Leeet C-H, et al. Analysis of the envelope (E) protein gene of tick-borne encephalitis viruses isolated in South Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2009; 9(3): 287-293. doi: 10.1089/vbz.2008.0085
31. Verkhozina MM, Zlobin VI, Kozlova IV, Doroshchenko EK, Lisak OV, Demina TV, et al. *Molecular epidemiology and ecology of tick-borne encephalitis virus in Eastern Siberia.* Novosibirsk: ANS SibAk; 2017: 298. (In Russ.).
32. Kozlova IV, Tkachev SE, Savinova YuS, Demina TV, Doroshchenko EK, Lisak OV, et al. Features of the ecology of the tick-borne encephalitis virus of the European subtype in Siberia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017; 16(1): 22-25. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-1-22-25
33. Erber W, Broker M, Schmitt HJ. *The TBE-book.* 2nd ed. Singapore: Global Health Press; 2019. doi: 10.33442/978-981-14-0914
34. Kuivanen S, Smura T, Kantonen J, Kämppi L, Kantonen J, Keroet M, et al. Fatal tick-borne encephalitis virus infections caused by Siberian and European Subtypes. *Emerg Infect Dis.* 2015; 24(5): 946-948. doi: 10.3201/eid2405.171986

35. Zlobin VI, Gorin OZ. *Tick-borne encephalitis: Etiology, Epidemiology and prevention in Siberia*. Novosibirsk: Nauka; 1996: 177. (In Russ.).
36. Votyakov VI, Zlobin VI, Mishaeva NP. *Tick-borne encephalitis of Eurasia (environmental issues, molecular epidemiology, nosology, evolution)*. Novosibirsk: Nauka; 2002: 438. (In Russ.).
37. Zajkowska J, Czupryna P. Tick-borne encephalitis – epidemiology, pathogenesis and clinical course, prophylaxis and treatment. *Forum Zakazń*. 2013; 4(1): 43-51. doi: 10.15374/fz2013012
38. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases*. 2015; 3(5): 430-441. doi: 10.12998/wjcc.v3.i5.430
39. Ruzek D, Avšič Županc T, Borde J, Chrdle A, Eyer L, Karganova G, et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Res*. 2019; 164: 23-51. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.01.014
40. Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res*. 2003; 57(1-2): 129-146. doi: 10.1016/S0166-3542(02)00206-1
41. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet*. 2008; 371(9627): 1861-1871. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60800-4
42. Kaiser R. Tick-borne encephalitis: Clinical findings and prognosis in adults. *Wien Med Wochenschr*. 2012; 162(11-12): 239-243. doi: 10.1007/s10354-012-0105-0
43. Borde JP, Zajkowska J. Tick-borne encephalitis in adults. *The TBE-book. 2nd ed.* 2017; 1-29.
44. Dobler G, Tkachev S. General epidemiology of TBE. *The TBE-book. 2nd ed. Global Health Press*. 2019; 11: 192-211. doi: 10.33442/978-981-14-0914-1_11
45. Verkhovina MM, Kozlova IV, Doroshchenko EK, Zlobin VI, Lisak OV, Demina TV, et al. Characterization of genetic and phenotypic properties of tick-borne encephalitis virus strains isolated from various sources in Eastern Siberia. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(5-1): 76-82. (In Russ.). doi: 10.12737/article_59e8bcec3d9752.57563902
46. Demina TV, Tkachev SE, Tikunov AY, Tikunova NV, Kozlova IV, Doroshchenko EK, et al. Comparative analysis of complete genome sequences of European subtype tick-borne encephalitis virus strains isolated from *Ixodes persulcatus* ticks, long-tailed ground squirrel (*Spermophilus undulates*), and human blood in the Asian part of Russia. *Ticks Tick Borne Dis*. 2017; 8(4): 547-553. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.03.002
47. Jaaskelainen AE, Tonteri E, Sironen T, Pakarinen L, Vaheri A, Vapalahti O. European subtype tick-borne encephalitis virus in *Ixodes persulcatus* ticks. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(2): 323-325. doi: 10.3201/eid1702.101487
48. Dobler CL, Mackenstedt U, Kahl O. Transmission/Natural cycle. *The TBE-book. 2nd ed. Global Health Press*; 2019; 3: 62-86. doi: 10.33442/978-981-14-0914-1_3
49. Ko S, Kang JG, Kim SY, Kim HC, Klein TA, Chong ST, et al. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in ticks from southern Korea. *J Vet Sci*. 2010; 11(3): 197-203. doi: 10.4142/jvs.2010.11.3.197
50. Yun SM, Song BG, Choi W, Park W, Kim SY, Roh JY, et al. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in ixodid ticks collected from the republic of Korea during 2011-2012. *Osong Public Health Res Perspect*. 2012; 3(4): 213-221. doi: 10.1016/j.phrp.2012.10.004
51. Im JH, Baek J, Durey A, Kwon HY, Chung M-H, Lee J-S. Current status of tick-borne diseases in South Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2019; 19(4): 225-233. doi: 10.1089/vbz.2018.2298
52. Yurchenko OO, Dubina DO, Vynograd NO, Gonzalez J-P. Partial characterization of tick-borne encephalitis virus isolates from ticks of Southern Ukraine. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2017; 17(8): 550-557. doi: 10.1089/vbz.2016.2094
53. Wojcik-Fatla A, Cisak E, Zajac V, Zwolinski J, Dutkiewicz J. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks collected from the Lublin region (eastern Poland). *Ticks Tick Borne Dis*. 2011; 2(1): 16-19. doi: 10.1016/j.ttbdis.2010.10.001
54. Chicherina GS, Morozova OV, Panov VV, Romanenko VN. Comparative analysis of the infection of hungry ixodid ticks *Ixodes pavlovskyi* and *Ixodes persulcatus* with tick-borne encephalitis virus in the sympatric zone of their habitats. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2015; 20(1): 20-26. (In Russ.).
55. Yakimenko VV, Tkachev SE, Makenov MT, Mal'kova MG, Lyubenko AF, Rudakova SA, et al. On the spread of tick-borne encephalitis virus of the European subtype in Western Siberia and Altai. *The Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2015; 27: 29-35. (In Russ.).
56. Achazi K, Růžek D, Donoso-Mantke O, Schlegel M, Sheikh Ali H, Wenk M, et al. Rodents as sentinels for the prevalence of tick-borne encephalitis virus. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011; 11(6): 641-664. doi: 10.1089/vbz.2010.0236
57. Adelshin RV, Melnikova OV, Karan LS, Andaev EI, Balakhonov SV. Complete genome sequences of four European subtype strains of tick-borne encephalitis virus from Eastern Siberia, Russia. *Genome Announc*. 2015; 3(3): e00609-e00615. doi: 10.1128/genomeA.00609-15
58. Hubálek Z, Rudolf I. Tick-borne viruses in Europe. *Parasitol Res*. 2012; 111(1): 9-36. doi: 10.1007/s00436-012-2910-1
59. Rieille N, Bressanelli S, Freire C, Arcioni S, Gern L, Péter O, et al. Prevalence and phylogenetic analysis of tick-borne encephalitis virus (TBEV) in field-collected ticks (*Ixodes ricinus*) in southern Switzerland. *Parasit Vectors*. 2014; 7: 443. doi: 10.1186/1756-3305-7-443
60. Danielova V, Daniel M, Schwarzova L, Materna J, Rudenko N, Golovchenko M, et al. Integration of a tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi* sensu lato into mountain ecosystems, following a shift in the altitudinal limit of distribution of their vector, *Ixodes ricinus* (Krkonoše mountains, Czech Republic). *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010; 10(3): 223-230. doi: 10.1089/vbz.2009.0020
61. Holzmann H, Aberle SW, Stiasny K, Werner P, Mischak A, Zainer B, et al. Tick-borne encephalitis from eating goat cheese in a mountain region of Austria. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(10): 1671-1673. doi: 10.3201/eid1510.090743

Сведения об авторах

Савинова Юлия Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: alisaalisa2222@bk.ru

Information about the authors

Yulia S. Savinova – Junior Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: alisaalisa2222@bk.ru

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

ИЗМЕНЕНИЕ СПЕКТРА БЕЛКОВЫХ КОМПОНЕНТОВ И КОНЦЕНТРАЦИИ ФОСФОЛИПИДОВ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Сай О.В.,
Пивоваров Ю.И.,
Дмитриева Л.А.,
Сергеева А.С.

ФГБНУ «Иркутский научный центр
хирургии и травматологии» (664003,
г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Сай Олеся Владимировна,
e-mail: leechka1986@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Язвенный колит – хроническое воспалительное заболевание кишечника с неясной этиологией. Недостаточное количество данных об этиопатогенетических механизмах заболевания создаёт предпосылки для исследования на клеточном уровне, в том числе на уровне мембраны. Поскольку функциональное состояние цитоплазматической мембраны в значительной степени зависит от белок-липидных взаимодействий, нами предпринята попытка изучить влияние долевого соотношения трёх белков – глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы (Г-3-ФДГ), транспортёра глюкозы и глутатион-S-трансферазы (Гл.-S-Тр-за) – на уровень фосфатидилэтаноламина (ФЭ) и фосфатидилхолина (ФХ) в цитоплазматической мембране эритроцитов у пациентов с язвенным колитом в период острой атаки. Обследован 51 больной с язвенным колитом в период острой атаки и 26 клинически здоровых лиц. Группы сопоставимы по полу и возрасту. Для исследования белков цитоплазматической мембраны по методу Лэммли в полиакриламидном геле проводили электрофорез с последующей оценкой интенсивности окрашивания белковых полос на электрофореграммах. Фракции фосфолипидов получали методом тонкослойной хроматографии и с помощью применения системы компьютерной математики «Mathcad 2001 Professional» оценивали их содержание. Статистическая обработка проводилась программой Statistica 10.0 для Windows. Изменения у больных и здоровых уровня фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина не однотипны и взаимосвязаны с изменением долей мембранных белков транспортёра глюкозы, Г-3-ФДГ и Гл.-S-Тр-зы. Рассчитаны доли белков, оказывающих влияние на уровень фосфолипидов. У пациентов с ЯК выявлено снижение уровня исследуемых липидов мембраны в сравнении с группой клинически здоровых, кроме этого, отмечается увеличение доли транспортёра глюкозы и снижение доли Гл.-S-Тр-зы. Помимо этого определена зависимость между повышением уровня ФЛ цитоплазматической мембраны при ЯК и изменением доли Г-3-ФДГ в меньшую сторону, что замедляет процесс окисления глюкозы. Полученные данные подтверждают усиление процессов антиоксидантной защиты и повышенную потребность в энергообеспечении клеточной мембраны у пациентов с ЯК в период острой атаки.

Ключевые слова: язвенный колит, цитоплазматическая мембрана, белки, фосфолипиды

Для цитирования: Сай О.В., Пивоваров Ю.И., Дмитриева Л.А., Сергеева А.С. Изменение спектра белковых компонентов и концентрации фосфолипидов мембраны эритроцитов у больных язвенным колитом. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 114-122. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.10

Статья поступила: 02.06.2021

Статья принята: 20.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

CHANGES IN THE SPECTRUM OF PROTEIN COMPONENTS AND THE CONCENTRATION OF PHOSPHOLIPIDS OF THE ERYTHROCYTE MEMBRANE IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

Sai O.V.,
Pivovarov Yu.I.,
Dmitrieva L.A.,
Sergeeva A.S.

Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk
664033, Russian Federation)

Corresponding author:
Olesya V. Sai,
e-mail: leechka1986@mail.ru

ABSTRACT

Ulcerative colitis is a chronic inflammatory bowel disease with unclear etiology. An insufficient amount of data on the etiopathogenetic mechanisms of the disease creates opportunities to research them at the cellular level, including the membrane level. Since the functional state of the cytoplasmic membrane largely depends on protein-lipid interactions, we studied the effect of the proportional ratio of three proteins (glucose transporter, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) and glutathione-S-transferase (GST)) on the level of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine in the erythrocyte membrane of patients with ulcerative colitis during an acute attack. The study involved 51 patients with ulcerative colitis during the acute attack and 26 clinically healthy individuals. The groups are comparable by gender and age to study the proteins of the cytoplasmic membrane, Laemmli electrophoresis technique in polyacrylamide gel was used, followed by an assessment of the intensity of protein bands staining on electropherograms. Phospholipid fractions were obtained using thin-layer chromatography and their content was assessed using the Mathcad 2001 Professional system. Statistical processing was carried out by the program Statistica 10.0 for Windows. Changes of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolcholine levels in patients and healthy individuals are not of the same type and are interrelated with changes in the proportion of membrane proteins of the glucose transporter, GAPDH and GST. The proportions of proteins that affect the level of phospholipids have calculated. In patients with ulcerative colitis, a decrease in the level of the studied membrane lipids have revealed in comparison with the clinically healthy group, in addition, an increase in the proportion of the glucose transporter and a decrease in the proportion of GST have noted. In addition, the relationship between an increase in the level of the cytoplasmic membrane phospholipids in ulcerative colitis and a change in the proportion of GAPDH in a smaller direction, which slows down the process of glucose oxidation, was determined. The obtained data confirm the strengthening of the processes of antioxidant protection and the increased need for energy supply of the cell membrane in patients with ulcerative colitis during an acute attack.

Key words: *ulcerative colitis, cytoplasmic membrane, proteins, phospholipids*

For citation: Sai O.V., Pivovarov Yu.I., Dmitrieva L.A., Sergeeva A.S. Changes in the spectrum of protein components and the concentration of phospholipids of the erythrocyte membrane in patients with ulcerative colitis. *Acta biomedica scientifica*. 2021;6(4): 114-122. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.10

Received: 02.06.2021
Accepted: 20.08.2021
Published: 12.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – воспалительное заболевание кишечника с хроническим течением и в настоящее время остаётся одной из наиболее серьёзных медико-социальных проблем в современной колопроктологии. Проблема ЯК обусловлена постоянным ростом заболеваемости, склонностью к обострениям и тяжёлым осложнениям [1, 2].

Постоянный интерес к ЯК обусловлен тем, что, несмотря на многолетнюю историю изучения, его этиология остаётся неизвестной, а патогенез исследован недостаточно [3].

Известно, что белки цитоплазматической мембраны способны изменять конформационное и функциональное состояние в зависимости от изменений окружающих их липидов и наоборот. Кроме того, существует возможность оценить белок-липидные взаимодействия в зависимости от уровня различных липидов [4, 5]. Продукты катаболизма, образующиеся при ЯК, усиливают перекисное окисление, что приводит к нарушению белкового и фосфолипидного слоёв цитоплазматической мембраны. Эти структурно-функциональные изменения происходят в течение длительного времени, не зависят от клинической картины, лекарственной терапии, морфологических проявлений ЯК и при достижении ремиссии заболевания не могут полностью восстановиться [6]. Фосфолипиды – одни из важнейших элементов, отвечающих за структурно-функциональные свойства клеточной мембраны. Расположение липидов имеет значение для понимания функциональных особенностей, так, фосфатидилхолин (ФХ) располагается в основном с внешней стороны мембраны, является активным участником метаболических процессов клетки, в том числе препятствует чрезмерному перекисному окислению. Фосфатидилэтаноламин (ФЭ), отвечающий в большей степени за обеспечение вязкости и текучести клеточной мембраны, располагается в основном с внутренней поверхности [7]. В ранее проведённых нами исследованиях было установлено, что наибольший вклад в различие между здоровыми и больными с ЯК вносили белковые компоненты мембранных каналов – транспортёр глюкозы и ферментов, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (Г-3-ФДГ), глутатион-S-трансфераза (Гл-S-Тр-за) [8]. Транспортёр глюкозы участвует в переносе глюкозы через мембрану клетки, Г-3-ФДГ принимает участие в гликолизе, а Гл-S-Тр-за является компонентом антиоксидантной системы. Следовательно, деятельность этих белков может отражаться на состоянии липидов мембраны. В связи с этим нами была предпринята попытка изучить влияние долевого соотношения белковых компонентов на ФЛ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние долевого соотношения глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы, глутатион-S-трансферазы и транспортёра глюкозы на уровень фос-

фатидилэтаноламина и фосфатидилхолина в мембране эритроцитов больных язвенным колитом в период острой атаки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимали участие клинически здоровые лица ($n = 26$) и пациенты с хроническим рецидивирующим течением ЯК ($n = 51$), получающие базисное стандартное лечение. Исследование у пациентов проводилось в период обострения. В группе больных с ЯК 58,8 % обследованных составили больные женского пола, 41,2 % – мужского пола. Возраст варьировал от 20 до 64 лет (средний возраст – $38,7 \pm 1,9$ года), длительность заболевания составила в среднем $5,7 \pm 0,9$ года. Диагноз устанавливался на основании данных жалоб, анамнеза, клинической картины, данных физикального осмотра, инструментально-лабораторных исследований, в том числе, с выполнением колоноскопии с гистологической верификацией данной патологии. Группу сравнения составили 26 клинически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Для изучения белков и липидов мембраны использовались эритроциты, так как эти клетки являются универсальной и доступной моделью. Забирали периферическую венозную кровь из локтевой вены в пробирки, содержащие антикоагулянт – литий гепарин в объёме не менее 4 мл. Для получения препаратов мембран эритроциты разрушали осмотическим шоком по методу Dodge [9].

Фракции белков получены и очищены при условиях -5°C . Гомогенизацию замороженных в жидком азоте мембран проводили с добавлением фенолметилсульфонилфторида (PMSF) в 0,1 М Трис-НСI-буфере с 0,1%-м додецилсульфатом натрия (SDS) (pH 7,6). Полученный экстракт был центрифугирован при режиме RPM 15 000 g. Суммарный белок осаждали четырёхкратным объёмом ацетона и растворяли в 0,5 М Трис-НСI-буфере (pH 6,8). Использовали набор Qubit Protein Assay Kit (Invitrogen, США) для прибора Qubit, определяли концентрацию общего белка. Электрофорез проводили по методу Лэммли с использованием аппаратуры и реактивов фирмы Bio-Rad в полиакриламидном геле (ПААГ) в присутствии SDS. Использована концентрация разделяющего геля 7,5 и 15 % [10].

Оценивали уровень (пикограмм/мкг) трёх белков цитоплазматической мембраны эритроцитов: функциональных белков – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (Г-3-ФДГ), транспортёра глюкозы и глутатион-S-трансферазы. С помощью компьютерной программы оценивали максимальную интенсивность окраски Кумасси R-250 белковых полос [8].

Методом тонкослойной хроматографии разделили фракции фосфолипидов (ФЛ) (пластинки «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ»), содержание фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина рассчитано с применением компьютерной программы «Mathcad 2001 Professional» (MathSoft Inc., США) [11, 12].

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 10.0. С помощью трёхлинейного

анализа оценён характер различий групповых переменных. Различия являлись достоверными при $p < 0,05$.

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (протокол № 9 от 09.11.2012).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для того чтобы оценить влияние долевого соотношения транспортёра глюкозы, Г-3-ФДГ и Гл.-S-Тр-зы были использованы их абсолютные значения показателей и построены 3D-диаграммы рассеяния ФЭ и ФХ у пациентов с ЯК и клинически здоровых в исходном режиме (рис. 1).

Как видно из рисунка 1, в исходном режиме визуальная оценка рассеяния ФЭ и ФХ в двух группах была затруднительна. Поэтому нами был использован трёхлинейный анализ, который предполагает приведение суммы трёх независимых переменных (транспортёр глюкозы, Г-3-ФДГ и Гл.-S-Тр-за) к единице. После чего были рассчитаны доли каждого из этих белков, оказывающих влияние на содержание фосфолипидов цитоплазматической мембраны (рис. 2), а также с помощью пакета программы Statistica 10.0 автоматически составлены модели для их расчёта (табл. 1).

Используя полученные уравнения, нами были рассчитаны доли независимых переменных у пациентов с ЯК и клинически здоровых лиц (табл. 2). Эти данные позволили корректно оценить доли влияния транспортёра глюкозы, Г-3-ФДГ и Гл.-S-Тр-зы на содержание ФЛ в мембране эритроцитов.

Из данных, приведённых в таблице 2, следует, что у лиц контрольной группы и больных ЯК существенно отличаются как доленое соотношение белков, так и полученные значения ФЛ. Среднее содержание липидов цитоплазматической мембраны у пациентов ниже, чем у клинически здоровых лиц. В группе пациентов с ЯК отмечается увеличение доли транспортёра глюкозы и снижение доли Гл.-S-Тр-зы. Выявленные изменения можно объяснить энергозатратными процессами, требующими большего количества глюкозы в клетке, и нарушением антиоксидантных свойств при данной патологии [3]. Для подтверждения расчётов линейных моделей были рассчитаны нелинейные модели взаимодействия средних двух зависимых переменных, где были получены такие же значения фосфолипидов, как и полученные при линейных моделях расчёта (табл. 3, 4).

Здоровые лица: ФЭ = 0,3575, $R = 0,999$, $R^2 = 0,99$;
ФХ = 0,849, $R = 0,99$, $R^2 = 0,99$

Пациенты с ЯК: ФЭ = 0,2654, $R = 0,999$, $R^2 = 0,99$;
ФХ = 0,175, $R = 0,99$, $R^2 = 0,99$

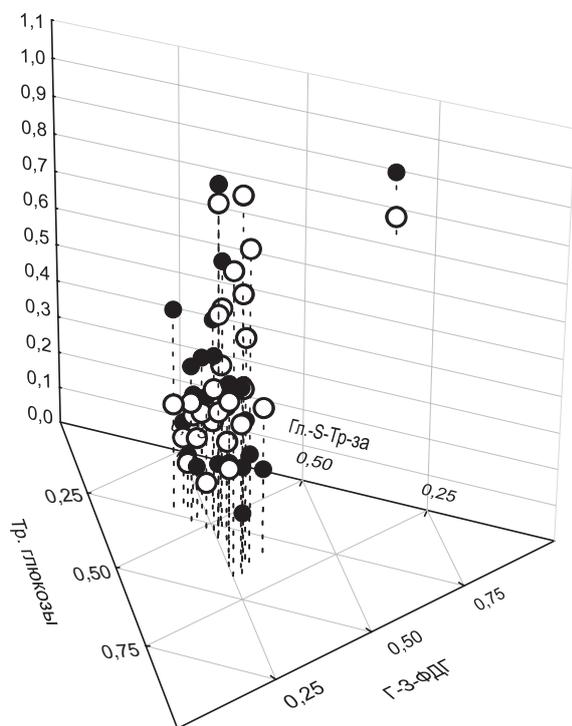


РИС. 1.
3D-диаграммы рассеяния фосфатидилэтанолamina (ФЭ) и фосфатидилхолина (ФХ) у клинически здоровых лиц и пациентов с язвенным колитом при взаимодействии трёх независимых переменных в исходном режиме

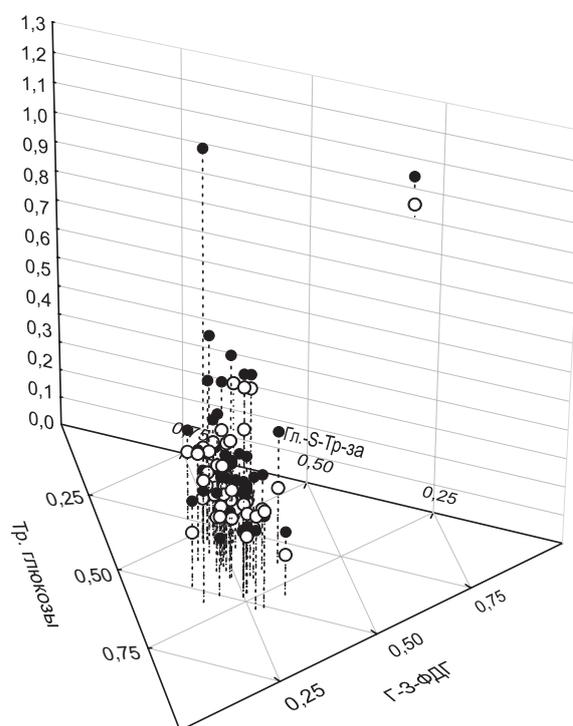


FIG. 1.
3D scatter diagrams of phosphatidylethanolamine (PE) and phosphatidylcholine (PC) in clinically healthy individuals and patients with ulcerative colitis at the interaction of three independent variables in the baseline mode

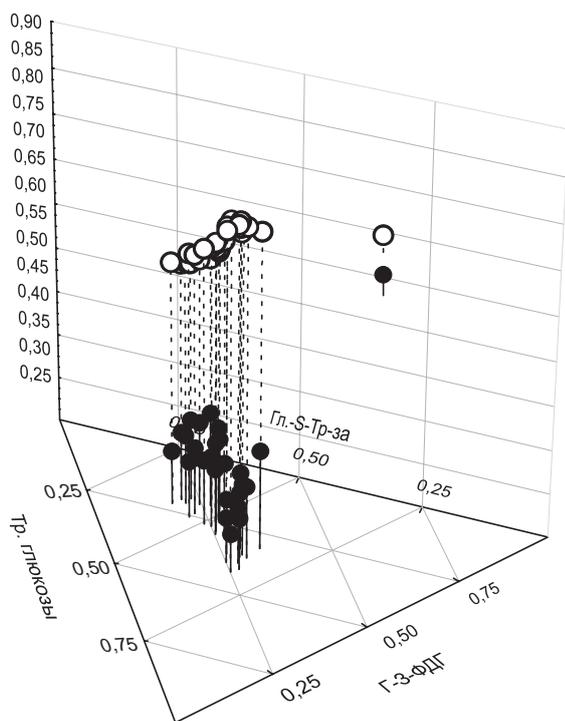


РИС. 2.

3D-диаграммы рассеяния фосфолипидов мембраны эритроцитов у клинически здоровых лиц и пациентов с язвенным колитом при взаимодействии трёх независимых переменных, сумма которых была приведена к единице построчно в каждой группе

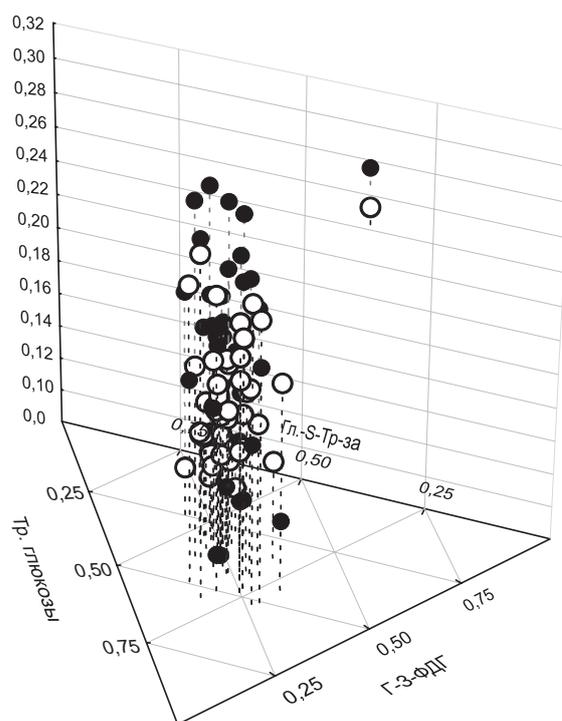


FIG. 2.

3D scatter diagrams of erythrocyte membrane phospholipids in clinically healthy individuals and patients with ulcerative colitis at the interaction of three independent variables, the sum of which was reduced to one line by line in each group

ТАБЛИЦА 1

ЛИНЕЙНЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ РАСЧЁТА УРОВНЯ ФОСФОЛИПИДОВ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НИХ РАЗНЫХ ДОЛЕЙ ТРЁХ НЕЗАВИСИМЫХ ПЕРЕМЕННЫХ, РАВНЫХ В СУММЕ ЕДИНИЦЕ

Клинически здоровые лица	Пациенты с ЯК
$\Phi Э = -0,22x + 1,1816y + 0,2577z$	$\Phi Э = 0,2483x - 0,1157y + 0,534z$
$\Phi Х = 1,4203x + 0,9133y + 0,4488z$	$\Phi Х = 0,5638x - 0,1239y - 0,0093z$

Примечание. x – транспортер глюкозы; y – Г-3-ФДГ; z – Гл.-S-Тр-за.

TABLE 1

LINEAR MODELS FOR CALCULATING THE LEVEL OF PHOSPHOLIPIDS UNDER CONDITIONS OF EXPOSURE TO DIFFERENT FRACTIONS OF THREE INDEPENDENT VARIABLES SUMMED TO UNITY

ТАБЛИЦА 2

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЛЕЙ НЕЗАВИСИМЫХ ПЕРЕМЕННЫХ И СВЯЗАННЫХ С НИМ УРОВНЕЙ ФОСФОЛИПИДОВ

TABLE 2

STATISTICAL CHARACTERISTICS OF THE DISTRIBUTION OF THE PROPORTIONS OF INDEPENDENT VARIABLES AND ASSOCIATED LEVELS OF PHOSPHOLIPIDS

Независимые переменные	Клинически здоровые лица				Пациенты с ЯК			
	n	Mean	Min	Max	n	Mean	Min	Max
Тр. глюкозы (x)	26	0,2889	0,185	0,424	51	0,3717	0,247	0,539
Г-3-ФДГ (y)	26	0,2575	0,183	0,339	51	0,2499	0,148	0,355
Гл.-S-Тр-за (z)	26	0,4536	0,321	0,596	51	0,3784	0,212	0,554
Сумма	26	1,0	0,689	1,359	51	1,0	0,607	1,448
ФЭ	26	0,3575	0,287	0,423	51	0,2654	0,187	0,334
ФХ	26	0,8491	0,737	0,977	51	0,1751	0,107	0,282

ТАБЛИЦА 3
ПРОВЕРКА ЛИНЕЙНЫХ МОДЕЛЕЙ РАСЧЁТА ФЭ И ФХ
ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ТРЁХ СРЕДНИХ НЕЗАВИСИМЫХ
ПЕРЕМЕННЫХ

TABLE 3
VERIFICATION OF LINEAR MODELS
FOR CALCULATING PHOSPHATIDYLETHANOLAMINES
AND PHOSPHATIDYLCHOLINES AT THE INTERACTION
OF THREE MEAN INDEPENDENT VARIABLES

Фосфолипиды	Группа	Результат
Клинически здоровые лица		
ФЭ	$-0,22 \times \text{Mean}(x) + 1,1816 \times \text{Mean}(y) + 0,2577 \times \text{Mean}(z)$	0,3575
ФХ	$1,4203 \times \text{Mean}(x) + 0,9133 \times \text{Mean}(y) + 0,4488 \times \text{Mean}(z)$	0,8491
Пациенты с ЯК		
ФЭ	$0,2483 \times \text{Mean}(x) - 0,1157 \times \text{Mean}(y) + 0,5340 \times \text{Mean}(z)$	0,2654
ФХ	$0,5638 \times \text{Mean}(x) - 0,1239 \times \text{Mean}(y) - 0,0093 \times \text{Mean}(z)$	0,1751

ТАБЛИЦА 4
МОДЕЛИ НЕЛИНЕЙНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ДВУХ
СРЕДНИХ ПЕРЕМЕННЫХ (Y, Z) ДЛЯ РАСЧЁТА ФЭ И ФХ

TABLE 4
MODELS OF NONLINEAR INTERACTION
OF TWO MEAN VARIABLES (Y, Z) FOR CALCULATING
PHOSPHATIDYLETHANOLAMINES
AND PHOSPHATIDYLCHOLINES

Статистические показатели	Клинически здоровые лица				Пациенты с ЯК			
	$\Phi Э = c + \exp(b_0 + b_1 \cdot \text{Mean}(y) + b_2 \cdot \text{Mean}(z))$							
Коэффициенты	c	b0	b1	b2	c	b0	b1	b2
Их показатели	-1,1132	0,9448	-0,9517	-0,6263	-1,1275	0,3192	-0,2628	0,2057
Стандартная ошибка	0,017	0,005	0,012	0,008	0,008	0,006	0,002	0,001
t (47)	-65,2	196,1	-76,5	-74,8	-144,6	56,2	-134,7	158,6
p – значение	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
$\Phi Х = c + \exp(b_0 + b_1 \cdot \text{Mean}(y) + b_2 \cdot \text{Mean}(z))$								
Коэффициенты	c	b0	b1	b2	c	b0	b1	b2
Их показатели	-1,0808	0,6985	0,2497	-0,2495	-1,2164	0,6065	-0,4869	-0,4082
Стандартная ошибка	0,032	0,015	0,006	0,007	0,014	0,007	0,005	0,004
t (47)	-34,3	45,3	39,7	-38,1	-85,7	81,7	-90,6	-95,2
p – значение	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

Таким образом, определена экспоненциальная закономерность взаимодействия двух переменных, которая свидетельствует, что у 99% пациентов с ЯК и клинически здоровых лиц они совпадают с приведёнными моделями.

Анализ влияния максимальных и минимальных уровней фосфолипидов на соотношение долей изучаемых белков в обеих группах показал, что максимальное количество ФЭ связано с наибольшей долей Гл.-S-Тр-зы, которая препятствует чрезмерному окислению ФЭ, в то время как максимальная величина ФХ – с транспортом глюкозы, а при минимальных значениях ФЭ и ФХ наблюдается обратная зависимость (табл. 5, рис. 3, 4).

Поскольку доля Г-3-ФДГ занимает промежуточное положение в полученных данных, мы провели анализ

совокупного влияния ФЛ на уровень доли белкового компонента. Выяснилось, что при более высоком уровне ФЭ и ФХ в группе контроля доля Г-3-ФДГ также изменяется в сторону увеличения, а в группе пациентов с ЯК увеличение уровня ФЛ ведёт к снижению доли Г-3-ФДГ, т. е. определена также обратная зависимость (рис. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ЯК происходит увеличение на клеточных мембранах количества повреждающих соединений, обладающих высокой окислительной активностью и оказывающих

ТАБЛИЦА 5
ХАРАКТЕР ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ДОЛЕЙ ТРЁХ НЕЗАВИСИМЫХ ПЕРЕМЕННЫХ ПРИ МАКСИМАЛЬНОМ И МИНИМАЛЬНОМ УРОВНЯХ ФЭ И ФХ У КЛИНИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

TABLE 5
RELATIONSHIP BETWEEN THE PROPORTIONS OF THREE INDEPENDENT VARIABLES AT THE MAXIMUM AND MINIMUM LEVELS OF PHOSPHATIDYLETHANOLAMINES AND PHOSPHATIDYLCHOLINES IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS AND CLINICALLY HEALTHY INDIVIDUALS

Независимые переменные	Доли	ФЭ (Max)	Доли	ФЭ (Min)	Доли	ФХ (Max)	Доли	ФХ (Min)
Клинически здоровые лица								
Тр. глюкозы (x)	0,3094		0,4236		0,4236		0,1969	
Г-3-ФДГ (y)	0,3391	0,423	0,2514	0,287	0,2514	0,977	0,2085	0,737
Гл.-S-Тр-за (z)	0,3515		0,3250		0,3250		0,5946	
Пациенты с ЯК								
Тр. глюкозы (x)	0,2467		0,4401		0,5393		0,2618	
Г-3-ФДГ (y)	0,1992	0,334	0,3410	0,187	0,1581	0,282	0,2974	0,107
Гл.-S-Тр-за (z)	0,5541		0,2189		0,3026		0,4408	

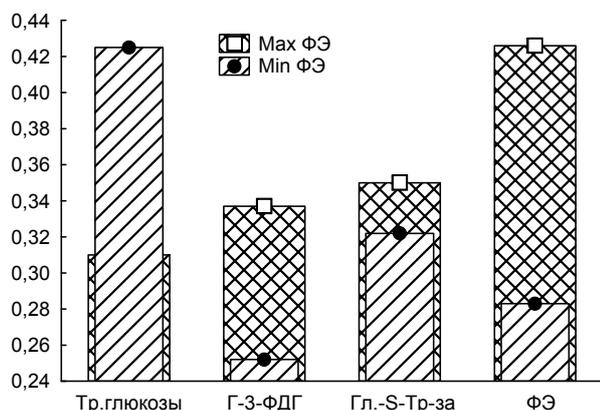


РИС. 3.
Характер распределения долей белковых компонентов мембраны эритроцитов при минимальном и максимальном уровнях мембранных фосфолипидов у клинически здоровых лиц

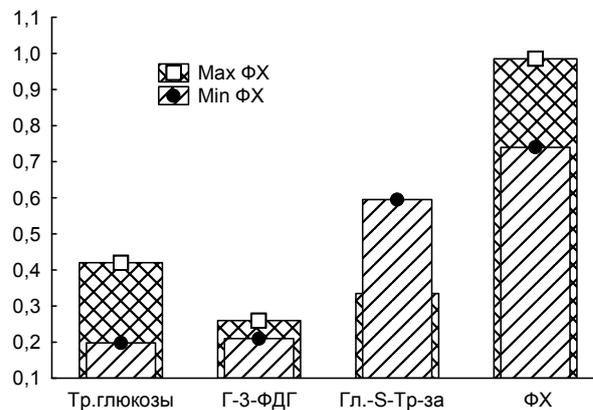


FIG. 3.
Distribution of the proportions of protein components of the erythrocyte membrane at the minimum and maximum levels of membrane phospholipids in clinically healthy individuals

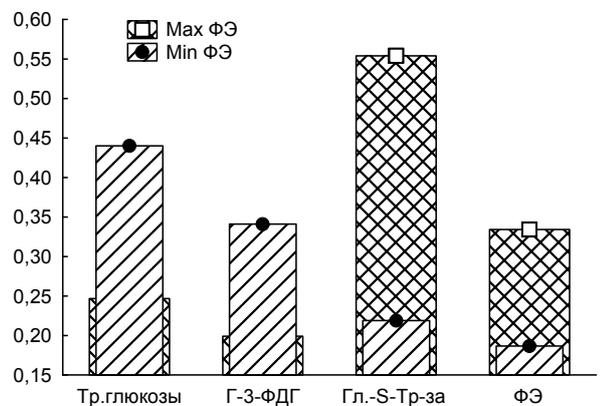


РИС. 4.
Характер распределения долей белковых компонентов мембраны эритроцитов при минимальном и максимальном уровнях мембранных фосфолипидов у пациентов с язвенным колитом

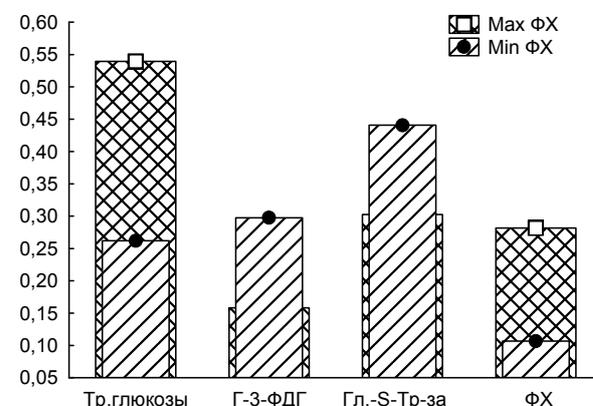
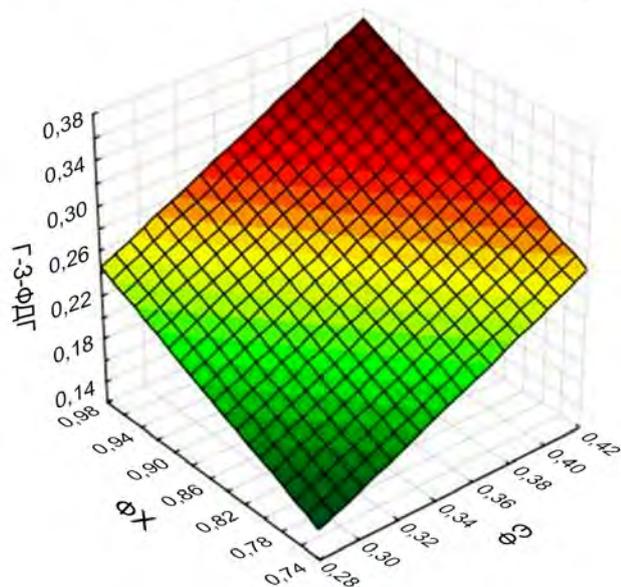


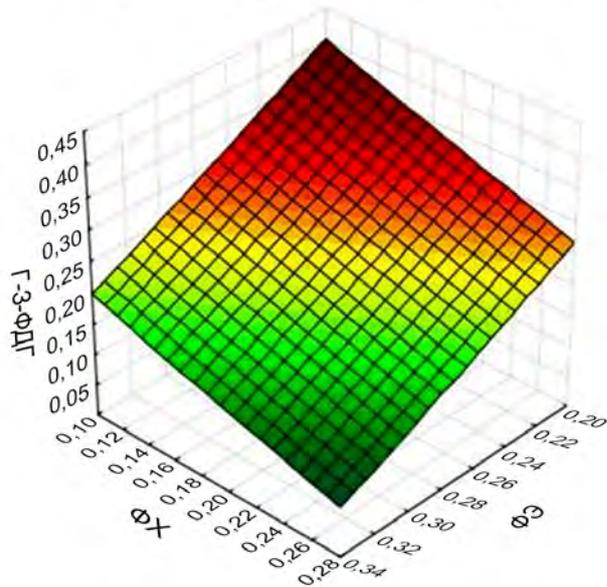
FIG. 4.
Distribution of the proportions of protein components of the erythrocyte membrane at the minimum and maximum levels of membrane phospholipids in patients with ulcerative colitis

$$z = -1,3667 + \exp(0,0709 + 0,5330*x + 0,2629*y)$$



Клинически здоровые лица

$$z = -1,4128 + \exp(0,8081 - 0,8489*x - 0,4258*y)$$



Пациенты с язвенным колитом

РИС. 5.

Характер распределения доли белков Г-3-ФДГ при разных уровнях мембранных фосфолипидов у клинически здоровых лиц и пациентов с язвенным колитом

FIG. 5.

Distribution of the fraction of GAPDH proteins at different levels of membrane phospholipids in clinically healthy individuals and patients with ulcerative colitis

вающих негативное влияние на мембранные структуры [6]. В связи с этим возникает повышенная потребность в процессах, препятствующих чрезмерному окислению ФЛ. Анализируя полученные данные, можно предположить, что белки мембраны, транспортёр глюкозы (Г-3-ФДГ) и Гл.-S-Тр-за у здоровых и больных с данной патологией, могут влиять не однотипно на уровень ФЛ. Доля одного и того же белкового компонента даёт противоположную картину для ФЭ и ФХ, так как ФХ в большем количестве находится на наружной поверхности мембраны и соответственно больше подвержен повреждающему действию окружающей среды. Поэтому увеличение доли Гл.-S-Тр-зы при минимальном значении ФХ является защитной реакцией. У больных ЯК каналы мембраны клетки направлены на обеспечение антиоксидантной защиты. Увеличение доли транспортёра глюкозы связано с недостатком энергетического обеспечения клетки.

Повышение уровня ФЛ цитоплазматической мембраны при ЯК отражается на изменении доли Г-3-ФДГ в меньшую сторону, что замедляет процесс окисления глюкозы.

Источники финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siew CN, Hai YS, Nima H, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018; 390(10114): 2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
2. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И., и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017; 1(59): 6-30.
3. Стяжкина С.Н., Канбекова О.Г., Лёзина А.С. Этиологические и патогенетические аспекты болезни Крона и язвенного колита. *Авиценна*. 2018; 18: 36-38.
4. Кузнецов В.И., Моррисон В.В., Лиско О.Б., Царева Т.Д., Сретенская Д.А., Гаврилова И.Б. и др. Липиды в структуре и функционировании биологических мембран (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014; 10(2): 262-266.
5. Бочаров Э.В., Павлов К.В. Липидопосредованный механизм в функционировании белков. *Цитология*. 2018; 7(60): 510-518. doi: 10.31116/tsitol.2018.07.04
6. Чашкова Е.Ю., Коротаева Н.С., Горохова В.Г., Кузнецова Э.Э., Пак В.Е., Григорьев Е.Г. Повреждение клеточных мембран у пациентов с язвенным колитом. *Колопроктология*. 2010; (2): 30-35.
7. Болдырев А.А., Кяйвяряйнен Е.И., Илюха В.А. *Биомембранология: учебное пособие*. Петрозаводск: Изд-во Кар НЦ РАН; 2006: 226.

8. Сергеева А.С., Пивоваров Ю.И., Дмитриева Л.А., Сай О.В. Эффекты взаимодействия белковых компонентов мембраны эритроцитов у здоровых лиц и больных язвенным колитом. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(5): 39-46. doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.5

9. Dodge J, Mitchell C, Hanahan D. The preparation and chemical characteristics of hemoglobinfree ghosts of human erythrocytes. *Arch Biochem Biophys*. 1963; 100(1): 119-130. doi: 10.1016/0003-9861(63)90042-0

10. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head bacteriophage T4. *Nature*. 1970; 227(5259): 680-685. doi: 10.1038/227680a0

11. Молочкина Е.М. Количественное определение состава фосфолипидов методом тонкослойной хроматографии. *Исследование синтетических и природных антиоксидантов in vitro и in vivo: сборник научных трудов*. М.: Наука; 1992: 100-102.

12. Пивоваров Ю.И., Мухомедзянова С.В., Дмитриева Л.А. Способ математической обработки фосфолипидов, полученных методом тонкослойной хроматографии. *Сибирский медицинский журнал*. 2019; 3(158): 41-45.

3. Styazhkina SN, Kanbekova OG, Lezina AS. Etiological and pathogenetic aspects of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Avicenna*. 2018; 18: 36-38. (In Russ.).

4. Kuznetsov VI, Morrison VV, Lisko OB, Tsareva TD, Sretenskaya DA, Gavrilova IB, et al. Lipids in the structure and functioning of biological membranes (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2014; 10(2): 262-266. (In Russ.).

5. Bocharov EV, Pavlov KV. Lipid-mediated mechanism in the functioning of proteins. *Tsitologiya*. 2018; 7(60): 510-518. doi: 10.31116/tsitol.2018.07.04. (In Russ.).

6. Chashkova EYu, Korotaeva NS, Gorokhova VG, Kuznetsova EE, Pak VE, Grigoriev EG. Damage to cell membranes in patients with ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2010; (2): 30-35. (In Russ.).

7. Boldyrev AA, Kyayvaryainen EI, Ilyukha VA. *Biomembranology: teaching guide*. Petrozavodsk: Izdatelstvo Karel'skogo Nauchnogo Tsentra RAN; 2006: 226. (In Russ.).

8. Sergeeva AS, Pivovarov Yul, Dmitrieva LA, Sai OV. Effects of interaction of protein components of erythrocyte membrane in healthy individuals and patients with ulcerative colitis. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(5): 39-46. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.5

9. Dodge J, Mitchell C, Hanahan D. The preparation and chemical characteristics of hemoglobinfree ghosts of human erythrocytes. *Arch Biochem Biophys*. 1963; 100(1): 119-130. doi: 10.1016/0003-9861(63)90042-0

10. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head bacteriophage T4. *Nature*. 1970; 227(5259): 680-685. doi: 10.1038/227680a0

11. Molochkina EM. Quantitative determination of the composition of phospholipids using thin-layer chromatography *Issledovanie sinteticheskikh i prirodnykh antioksidantov in vitro i in vivo: sbornik nauchnykh трудов*. Moscow: Nauka; 1992: 100-102. (In Russ.).

12. Pivovarov Yul, Mukhomedzyanova SV, Dmitrieva LA. Method for mathematical processing of phospholipids obtained by thin-layer chromatography. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2019; 3(158): 41-45. (In Russ.).

REFERENCES

1. Siew CN, Hai YS, Nima H, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018; 390(10114): 2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0

2. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abdulganieva DI, et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2017; 1(59): 6-30. (In Russ.).

Сведения об авторах

Сай Олеся Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: leechka1986@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5069-7497>

Пивоваров Юрий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», <http://orcid.org/0000-0002-6094-3583>

Дмитриева Людмила Аркадьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: viclud2009@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6725-3377>

Сергеева Анна Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: sergeeva1111@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4096-933X>

Information about the authors

Olesya V. Sai – Junior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: leechka1986@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5069-7497>

Yury I. Pivovarov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Leading Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, <http://orcid.org/0000-0002-6094-3583>

Ludmila A. Dmitrieva – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: viclud2009@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6725-3377>

Anna S. Sergeeva – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: sergeeva1111@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4096-933X>

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРАЛГИИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА И РОЛЬ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ЕЁ РЕШЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Журкин А.Н.¹,
Семенов А.В.¹,
Сороковиков В.А.¹,
Бартуль Н.В.²

¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

² ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 3» (664011, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 31, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Журкин Артём Николаевич,
e-mail: spike@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Тройничный нерв является смешанным пятым черепно-мозговым нервом, который обладает двигательным и чувствительным компонентами. Чувствительный компонент принимает в центральную нервную систему соматезическую информацию от кожи и слизистых оболочек лица, а двигательный отвечает за иннервацию жевательной мускулатуры. Одним из проявления патологии тройничного нерва является болевой синдром. Невралгия тройничного нерва (НТН) занимает основное место среди неврогенных болевых синдромов в области лица, отличается тяжёлым течением и недостаточной эффективностью консервативных методов лечения. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространённость НТН в разных странах составляет 2–5 случаев на 100 тыс. населения в год. Выделяют следующие виды невралгий тройничного нерва: идиопатическая (11 %); классическая (74 %); симптоматическая (15 %). На современном этапе существует множество разных вариантов хирургического лечения. Основными эффективными и доказанными хирургическими методами лечения НТН считаются микроваскулярная декомпрессия корешка, радиохирургическая деструкция Гассерова узла, радиочастотная деструкция, глицериновая ризотомия, баллонная компрессия. Однако остаются открытыми вопросы диагностики причины заболевания и выбора адекватного хирургического метода лечения терапевтически резистентной НТН для конкретного пациента. Развитие хирургических методов начинается с древних времён и продолжается до наших дней. В представленном литературном обзоре отражены основные этапы развития нейрохирургических методов лечения. Описаны следующие оперативные методики: открытый метод – микроваскулярная декомпрессия; закрытые чрескожные деструктивные методы – радиочастотная деструкция, глицериновая ризотомия, баллонная компрессия, радиохирургия, криодеструкция, лазерная деструкция, инъекции ботулинотоксина.

Ключевые слова: невралгия тройничного нерва, глицериновая ризотомия, микроваскулярная декомпрессия, радиочастотная деструкция, баллонная компрессия, радиохирургическая деструкция Гассерова узла

Для цитирования: Журкин А.Н., Семенов А.В., Сороковиков В.А., Бартуль Н.В. Исторические аспекты проблемы лечения невралгии тройничного нерва и роль нейрохирургических методов в её решении (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 123-136. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.11

Статья поступила: 28.05.2021

Статья принята: 06.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

HISTORICAL ASPECTS OF THE PROBLEM OF TREATMENT OF TRIGEMINAL NEURALGIA AND THE ROLE OF NEUROSURGICAL METHODS IN ITS SOLUTION (LITERATURE REVIEW)

Zhurkin A.N.¹,
Semenov A.V.¹,
Sorokovikov V.A.¹,
Bartul N.V.²

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk City Clinical Hospital N 3 (Timiryazeva str. 31, Irkutsk 664011, Russian Federation)

Corresponding author:
Artem N. Zhurkin,
e-mail: cpike@mail.ru

ABSTRACT

The trigeminal nerve is a mixed fifth cranial nerve, consisting of motor and sensory components. The sensitive component receives somesthetic information from the skin and mucous membranes of the face into the central nervous system, and the motor component is responsible for the innervation of chewing muscles. One of the manifestations of the pathology of the trigeminal nerve is pain syndrome. Trigeminal neuralgia occupies the main place among neurogenic pain syndrome in the face, is characterized by a severe course and the absence of sufficiently effective methods of treatment. According to the World Health Organization (WHO), the prevalence of trigeminal neuralgia in different countries is 2–5 cases per 100 thousand people per year. Trigeminal neuralgia is classified into 3 etiologic categories. Idiopathic trigeminal neuralgia occurs without apparent cause. Classical trigeminal neuralgia is caused by vascular compression of the trigeminal nerve root. Secondary trigeminal neuralgia is the consequence of a major neurologic disease, e. g., a tumor of the cerebellopontine angle or multiple sclerosis. Today, there are many different options for the surgical treatment of trigeminal neuralgia. microvascular decompression of the root, radiosurgical destruction of the Gasser's node, radiofrequency destruction, glycerol rhizotomy, balloon microcompression are considered the main effective and proven surgical methods for treating trigeminal neuralgia. But the questions of diagnosing the cause of the disease and choosing an adequate surgical method for treating therapeutically resistant trigeminal neuralgia for a particular patient remain open. The development of surgical methods begins from ancient times to the present day. The main stages in the development of neurosurgical treatment methods are presented. The following surgical techniques are described: open method – microvascular decompression, and closed percutaneous destructive methods – radiofrequency destruction, glycerol rhizotomy, balloon compression, radiosurgery, cryodestruction, laser destruction, botulinum toxin injections.

Key words: trigeminal neuralgia, microvascular decompression surgery, gamma knife radiosurgery, radiofrequency catheter ablation, tic douloureux, trigeminal nerve

For citation: Zhurkin A.N., Semenov A.V., Sorokovikov V.A., Bartul N.V. Historical aspects of the problem of treatment of trigeminal neuralgia and the role of neurosurgical methods in its solution (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2021;6(4): 123-136. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.11

Received: 28.05.2021

Accepted: 06.08.2021

Published: 12.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Тригеминальная невралгия (болезнь Фозергиля, тик долороза, прозопалгия) определяется как синдром, характеризующийся внезапными, кратковременными, интенсивными, повторяющимися болями в зоне иннервации одной или нескольких ветвей тройничного нерва, обычно с одной стороны лица, с последующим периодом облегчения [1, 2, 3]. Однако даже во время этого периода пациенты часто живут в страхе ожидания следующего эпизода. Невралгия тройничного нерва (НТН) является серьёзной нейрохирургической проблемой с момента возникновения нейрохирургии как специальности и до нашего времени.

Развитие методов воздействия на тройничный нерв (ТН) с целью прекращения лицевых болей начинается с древних времён. В писаниях древних учёных Галена, Авиценны, Аретея были упоминания о лицевой боли [4] и способе её лечения, включающие в себя отдых в тёмной комнате, принятие горячей ванны и употребление вина [5].

Первые клинические представления о невралгии были представлены в XVII веке врачами академии естественных наук Леопольдина Йоханнес Майкл Фер (Johannes Michael Fehr) и Элиас Шмидт (Elias Schmidt) [6]. Немного позднее, в 1756 г., Николас Андре (Nicholas André) ввёл термин «*tic douloureux*», включающий всю лицевую боль и клонические спазмы в области лица [5]. В лечении болей он использовал аппликации каустика (гидрооксида натрия или щелочи) для разрушения нерва [7]. Британский врач Джон Фозергилл (John Fothergill) (рис. 1) в 1773 г описал 14 случаев *tic douloureux* в своей книге «*Of a Painful Affection of the Face*», и благодаря подробному описанию клиники НТН это заболевание получило название по автору – болезнь Фозергиля [6].



РИС. 1.
Британский врач Джон Фозергилл (1712–1780) [8]

FIG. 1.
John Fothergill (1712–1780), British physician [8]

ОТКРЫТЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Одна из первых попыток хирургического лечения лицевой боли была предпринята Яном Даниэлем Шлихтингом (Jan Daniel Schlichting) в 1748 г.: он пересекал инфраорбитальный нерв, но эффективность этого метода была незначительная [6].

В течение XIX века было предложено и выполнено много различных операций на периферических ветвях тройничного нерва, таких как нейротомия, нейроэктомия, перевязка нерва [5]. С развитием анестезии стали расширяться и объёмы оперативных вмешательств. Так, в 1853 г. в Германии Карл Эдлер фон Патрубан (Carl Edler von Patruban) отсекал инфраорбитальный нерв на глубине орбиты при помощи специального инструмента тенотома, изобретённого им же [9]. В 1858 г. Джон Мюррей Карнохан (John Murray Carnochan) выполнил резекцию II ветви ТН вместе с Гассеровым узлом открытым субтемпоральным доступом, а Томас Фредерик Шавасс (Thomas Frederick Chavasse) усовершенствовал этот метод путём расширения области оперативного вмешательства – он выполнял дополнительную резекцию II ветви ТН в круглом отверстии [10].

Джозеф Панкост (Joseph Pancoast) и Фридрих Сальцер (Friedrich Salzer) в 1872 г. использовали экстракраниальный доступ к овальному и круглому отверстиям для пересечения II и III ветвей ТН [7].

Результаты оперативных вмешательств были не особо эффективными, так как менее чем за 6 месяцев возвращались лицевые боли. В 1890 г. Уильям Роуз (William Rose) выявил, что пересечённый нерв со временем регенерирует. Он выполнял экстракраниальный доступ, а именно трепанацию черепа в области овального отверстия и удаление Гассерова узла по частям [11]. Виктор Хорсли (Victor Horsley) в этом же году сделал максимально возможную резекцию Гассерова узла через птериональный доступ без повреждения кавернозного синуса [12]. У всех пациентов после оперативного вмешательства развивался кератит, исход которого чаще всего приводил к энуклеации глаза, поэтому Хорсли рекомендовал ушивать веки на стороне операции на одну неделю. В декабре этого же года он выполнил отсечение преганглионарной части нерва от моста [7].

Американский хирург Фрэнк Хартли (Frank Hartley) (рис. 2а) в 1891 г. выполнил подвисочный доступ, фрагментальную резекцию II и III ветвей с последующим выдавливанием их через отверстия и тотальную гассерэктомию [11]. В связи с недостаточным развитием методов гемостаза большинство открытых операций сопровождались осложнениями. В 1892 г. Фёдор Краузе (Fedor Krause) (рис. 2б) выполнил операцию с частичной гассерэктомией, впервые для остановки кровотечения он использовал кусочек височной мышцы [10].

Джонатан Хатчинсон (Jonathan Hutchinson) в 1897 г. впервые осуществил гассерэктомию с сохранением внутренней части ганглия для профилактики кератита [12]. С 1896 по 1900 гг. Харви Кушинг (Harvey Cushing) и Поль Пурье (Paul J. Poireir) с помощью подвисочного



а

РИС. 2.

Хирурги Фрэнк Хартли (а) и Фёдор Краузе (б), которые выполнили экстрадуральный и субтемпоральный доступ к Гассерову узлу [8]



б

FIG. 2.

Surgeons Frank Hartley (a) and Fedor Krause (b) who performed extradural and subtemporal approach to the gasserian ganglion [8]

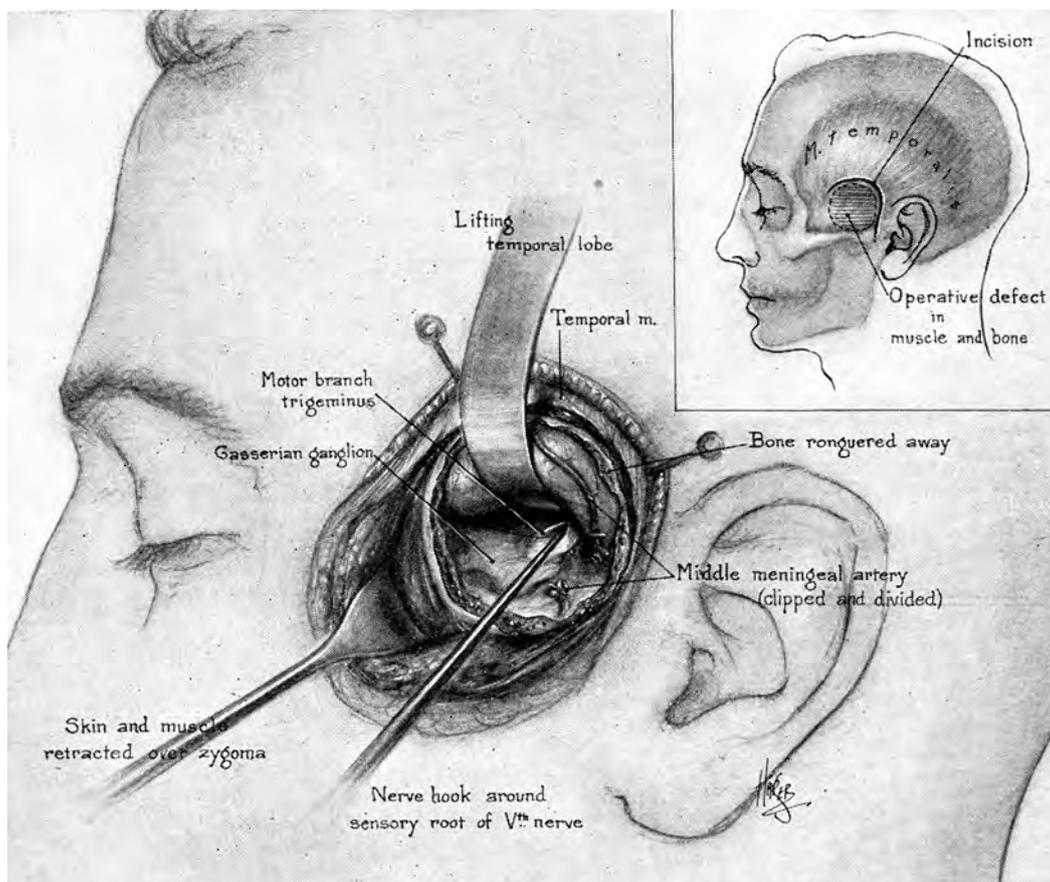


РИС. 3.

Доступ Hartley – Krause в модификации Spiller – Frazier: височная доля с помощью ретрактора отведена вверх, тройничный нерв располагается спереди от крючка, а моторный корешок располагается медиальнее (no: Dandy WE. The brain. In: Walters W, Ellis FH Jr (eds). Lewis – Walters practice of surgery. 1963; XII: 1-671)

FIG. 3.

Hartley – Krause approach as modified by Spiller – Frazier. The temporal lobe is retracted upward. Trigeminal nerve is located in front of the hook, and the motor root is located medially (source: Dandy WE. The brain. In: Walters W, Ellis FH Jr (eds). Lewis – Walters practice of surgery. 1963; XII: 1-671)

доступа и с резекцией скуловой кости выполнили гас-серэктомию [7].

В 1901 г. Уильям Спиллер (William G. Spiller), Чарльз Фразьер (Charles H. Frazier) в экспериментальной работе подтвердили, что преганглионарные волокна ТН при пересечении не восстанавливаются, и в этом же году выполнили полное пересечение преганглионарной части [7].

В России первую резекцию II и III ветвей ТН выполнил Василий Иванович Разумовский [13]. В 1907 г. при использовании открытого доступа к узлу ТН Джордж Райт (Georges A. Wright) производил инъекции в него осмиевой кислоты, а через год после этого В.И. Разумовский выполнил то же самое, но вводил спирт [14].

В 1921 г. Чарльз Фразьер внедрил электростимуляцию ТН для сохранения и определения двигательных волокон при открытых операциях, а в 1925 г. совместно с Уильямом Спиллером выполнил субтотальное (фракционное) пересечение наружных 2/3 нерва в препонтинной цистерне ближе к ганглию для сохранения офтальмической порции волокон, чтобы избежать осложнений со стороны глаз – этот метод назвали методом Spiller – Frazier (модифицированный метод Hartley – Krause) (рис. 3). Это оперативное вмешательство было широко распространено в мире и считалось единственным эффективным и безопасным в то время [7, 15].

В 1920 г. Уолтер Денди (Walter Dandy) (рис. 4) выполнил субокципитальный доступ к ТН с последующим полным пересечением корешка тройничного нерва в пределах задней черепной ямки. При описании своего доступа он подчеркнул важность определения места соединения поперечного и сигмовидного синусов для подхода к ТН [15].



РИС. 4.
Американский нейрохирург Уолтер Денди (1886–1947)

FIG. 4.
Walter Dandy, American neurosurgeon (1886–1947)

Позже эмпирическим путём он усовершенствовал свою технику, выполняя частичное пересечение волокон, что позволило уменьшить количество осложнений. Операция Уолтера Денди (рис. 5) была относительно бескровной и имела меньший риск повреждения лицевого нерва и моторной ветви ТН [16]. В 1925 г. он опубликовал свой хирургический опыт лечения НТН в качестве предварительного отчета в бюллетене больницы Джона Хопкинса [17]. Он начал использовать свой метод и заметил разницу в сравнении с методом Spiller – Frazier. У. Денди заметил, что при его технике выполнения не наблюдаются такие осложнения, как кератит, лицевой паралич, мышечная слабость жевательной мускулатуры.

К 1927 г. он полностью отказался от метода Spiller – Frazier в пользу своего, а в 1929 г. опубликовал описание своей техники с результатами лечения первых 88 пациентов [18].

В своей публикации У. Денди впервые описал случайные артериальные петли, которые затрудняли его обзор при доступе к корешку ганглия ТН. Сам того не зная, он впервые выполнил микроваскулярную декомпрессию в истории нейрохирургии. Однако на тот момент он не совсем понимал важность сосудистых петель, с которыми иногда сталкивался. В 1932 г. У. Денди опубликовал отчёт, в котором описал более 250 случаев оперативного лечения [19]. В своём отчёте он описал, что часто обнаруживал сдавление ТН сосудами или опухолями, и решил, что выявил причину НТН. Однако открытие У. Денди не было признано в нейрохирургическом сообществе [15].

Несмотря на это к 1934 г. он прооперировал около 500 пациентов и написал оперативный отчёт под названием «Касательно причины невралгии тройничного нерва» [20]. Он обнаружил, что в 60 % случаев всегда присутствовал какой-то масс-эффект в области корешка ТН. В большинстве случаев это была верхняя мозжечковая артерия или каменная вена, в меньшем количестве случаев – опухоли и аневризмы. Даже в тех случаях, где не было выявлено сдавления, У. Денди придерживался мнения, что имело место сдавление нервных структур. Важно отметить, что он описал свои наблюдения без помощи хирургического микроскопа. После 1934 г. он продолжал оперировать пациентов с НТН с помощью своей методики, но в дальнейшем уже не опубликовал ни одной статьи о невралгии. В 1940-е годы его методика и наработки были в значительной степени забыты на 18 лет [15].

В 1938 г. Олаф Шёквист (Olof Sjoqvist) опубликовал данные о болевых волокнах в ТН, располагающихся в ядре спинномозгового пути ТН, и в связи с этими данными был предложен новый метод – медулярная трактомия, – выполненный Хербертом Оливекруна (Herbert Olivecrona). Метод заключался в следующем: выполнялся разрез глубиной 3 мм от точки на 8–10 мм выше нижнего угла ромбовидной ямки кнаружи и на 4 мм к точке на 1 мм выше корешка X пары черепно-мозговых нервов [7].

В 1938 г. Марио Долиотти (Mario Dogliotti), в 1942 г. Артур Эрл Уокер (Arthur Earl Walker), в 1947 г. Жерар Гю

(Gerard Guiot) и С.В. де Фозаж (S.V. de Forjaz) рекомендовали ещё один метод – мезенцефальную тракотомию, пересечение медиальной петли после перехода волокон на противоположную сторону [11]. В 1946 г. Уолтер Фриман II (Walter J. Freeman II) и Джеймс Уоттс (James Watts)

выполнили префронтальную лоботомию, но в связи с серьёзными кровотечениями дальнейшего распространения данный метод не получил [10].

В 1950-е годы идеи Уолтера Денди обрели новую жизнь, но уже не в США, а в Европе. Палле Торнхей (Palle

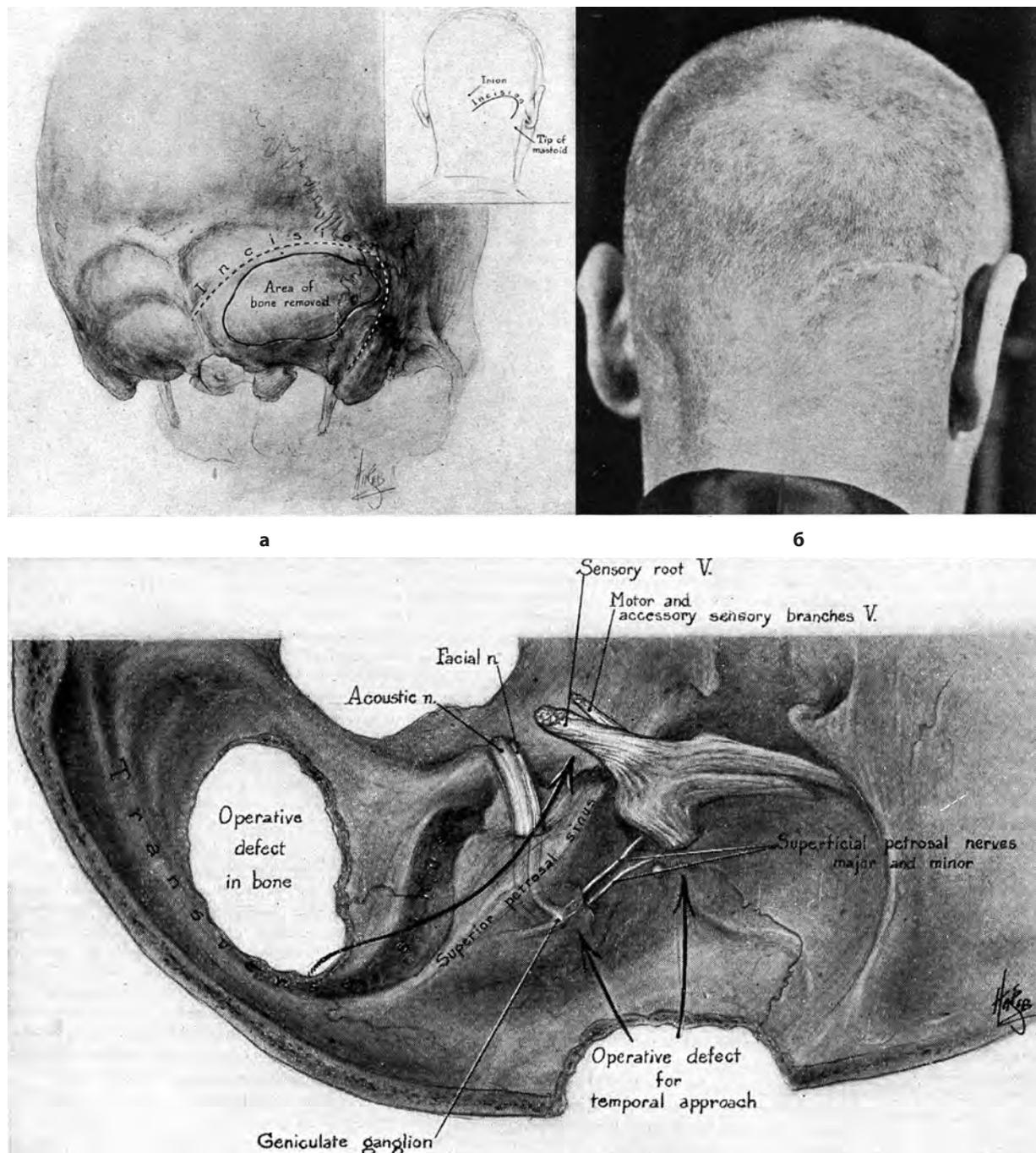


РИС. 5.
а – кожный разрез и область трепанации черепа для выполнения субокципитального мозжечкового доступа к тройничному нерву; **б** – кожный разрез, представленный на пациенте; **в** – оперативные доступы Spiller – Frazier (субтемпоральный доступ) и У. Денди (субокципитальный доступ) (no: Dandy WE. The brain. In: Walters W, Ellis FH Jr (eds). Lewis – Walters practice of surgery. 1963; XII: 1-671)

FIG. 5.
a – skin incision and craniotomy area for performing suboccipital cerebellar access to the trigeminal nerve; **b** – skin incision presented on the patient; **v** – operative approaches Spiller – Frazier (subtemporal access), and by W. Dandy (suboccipital access) (source: Dandy WE. The brain. In: Walters W, Ellis FH Jr (eds). Lewis – Walters practice of surgery. 1963; XII: 1-671)

Taarnhøj), молодой нейрохирург из Дании, сыграл важную роль в возрождении гипотез У. Денди. Он модифицировал методику Spiller – Fraizer следующим образом: выполнялась небольшая височная трепанация черепа, интрадурально обнажалась средняя черепная ямка с выделением задней части ганглия и корешка [21, 22].

Работа П. Торнхёя была встречена с большим энтузиазмом в мире нейрохирургии. Возможность излечения от невралгии без осложнений в виде повреждения лицевого нерва и развития анестезии долороза была привлекательной для многих хирургов того времени. В 1954 г. он опубликовал статью, где описал 70 пациентов с НТН, прооперированных им: у 41 пациента полностью исчезли боли, рецидив наблюдался всего в 9 случаях. Но, самое главное, ни один из пациентов не пострадал от осложнений [23, 24].

По другую сторону Атлантики за работой П. Торнхёя внимательно наблюдал Уильям Джеймс Гарднер (William James Gardner) (рис. 6), работавший в клинике Кливленда.



РИС. 6.

Нейрохирург Уильям Джеймс Гарднер (1898–1987) (no: Dohn DF. W. James Gardner: A biographical sketch. Surg Neurol. 1991; 35: 5-7)

FIG. 6.

William James Gardner (1898–1987), neurosurgeon (source: Dohn DF. W. James Gardner: A biographical sketch. Surg Neurol. 1991; 35: 5-7).

Когда П. Торнхёй опубликовал свои предварительные результаты в 1952 г., У.Дж. Гарднер быстро освоил эту методику и сообщил о своих первых 9 пациентах уже в 1953 г. [25]. Но он практиковал комбинированный доступ к ганглию и корешку ТН, используя экстрадуральный доступ Spiller – Fraizer и доступ У. Денди к задней черепной ямке: после того как корешок был выделен,

он осторожно протирал его ватным тампоном и орошал раствором Рингера [25].

В 1959 г. У.Дж. Гарднер опубликовал отчёт [26], в котором подробно рассказал о своих результатах декомпрессии корешка ТН у 112 пациентов, которых лечил с 1953 по 1955 гг. У.Дж. Гарднер сформировал серию случаев из 100 пациентов с длительностью болезни от 3 до 5 лет (серия Кливленда) и сравнил со 100 пациентами П. Торнхёя (серия Копенгагена). Когда результаты обеих серий были объединены, сделали вывод о том, что 62 % пациентов имели моментальное и длительное облегчение своей боли [26]. Обширный опыт лечения пациентов с НТН привёл У.Дж. Гарднера к выводу о том, что основной причиной невралгии является «приближение неповреждённых осевых цилиндров в нервном корешке», а приближение может происходить в результате потери миелина, сдавления или старения [26]. Как и У. Денди, Уильям Джеймс Гарднер сыграл важную роль в обосновании и развитии метода микроваскулярной декомпрессии корешка ТН.

В 1966 г. Роберт Рэнд (Robert Rand) впервые осуществил микроваскулярную декомпрессию корешка ТН у ствола мозга субтемпоральным доступом [11].

В 1967 г. Питер Дж. Джаннетта (Peter J. Jannetta) (рис. 7) осуществил микроваскулярную декомпрессию (МВД) корешка ТН в препонтиной цистерне.

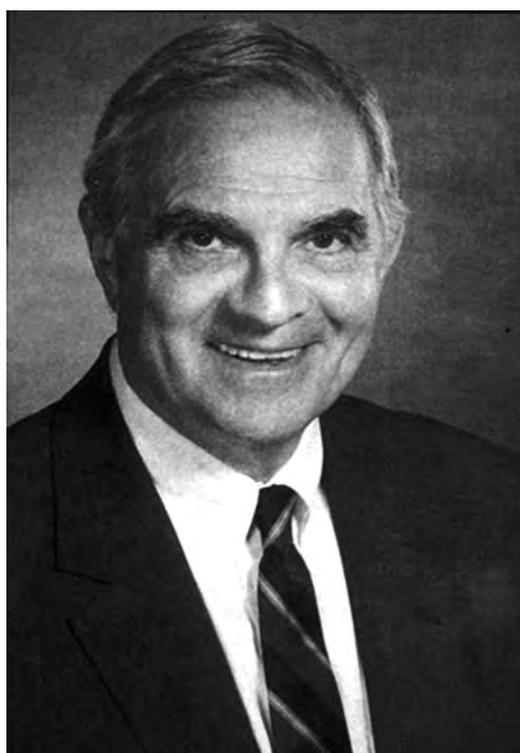


РИС. 7.

Питер Дж. Джаннетта (1932–2016), всемирно известный нейрохирург, который доказал и ввёл метод лечения классической невралгии тройничного нерва – микроваскулярную декомпрессию [5]

FIG. 7.

Peter J. Jannetta (1932–2016), world famous neurosurgeon, who has proven and introduced the treatment of the classic trifacial neuralgia – microvascular decompression [5]

Используя микроскоп, он смог доказать сосудистую гипотезу о том, что при невралгии часто встречались артериальная или венозная компрессии в области зоны входа корешка, где центральный миелин переходит в периферический миелин. Во время декомпрессии корешка он использовал тефлоновую прокладку для отделения кровеносного сосуда от корешка. Тефлон был выбран, поскольку им было легко манипулировать и рубцово-спаечный процесс был незначительно выраженным. Благодаря этому опыту П. Джаннетта убедился в полезности операционного микроскопа в нейрохирургических операциях. В 1996 г. он опубликовал свои результаты лечения 1185 пациентов в больнице Пресвитерианского университета Питтсбурга с 1972 по 1991 гг. [27, 28, 29]. Эффективность лечения по разработанной П. Джаннеттой методике, согласно его данным, составила 82 %, что включало полное отсутствие болей в области лица; в 16 % случаев было зарегистрировано частичное облегчение болевого синдрома. При 10-летнем наблюдении у 68 % пациентов болевой синдром отсутствовал или был незначительным, у 32 % наблюдался рецидив [27]. Осложнения, встречаемые при МВД, были следующими: летальность – 0,15 %; инфаркт ствола головного мозга – 0,07 %; гидроцефалия – 0,15 %; внутричерепные гематомы – 0,3 %; отёк мозжечка – 0,3 %; псевдоменингоцеле – 0,3 %; повреждение лицевого нерва – 0,9 %; нарушение слуха на стороне поражения – 1,2 %; ликворея – 1,5 %, онемение в области вмешательства – 1,65 %; бактериальный и асептический менингит – 0,37 и 16,8 % [27].

П Джаннетта окончательно убедил сообщество нейрохирургов в сосудистой гипотезе развития НТН, и МВД стала операцией выбора в лечении классической НТН.

ЧРЕСКОЖНЫЕ ДЕСТРУКТИВНЫЕ МЕТОДЫ

В 1884 г. Густав Нойбер (Gustav Neuber) впервые выполнил инъекции осмиевой кислоты в ветви ТН, однако длительность эффекта была кратковременной [14]. Жозеф Абади (Joseph Abadie) и Анри Верже (Henri Verger) в 1901–1902 гг. использовали подкожное введение кокаина в триггерные зоны, а чуть позже вводили 96%-й алкоголь [7]. В 1903 г. Карл Шлоссер (Karl Schlösser), офтальмолог из Мюнхена, опубликовал новый метод введения алкоголя в периферические ветви чувствительных и двигательных нервов. При лицевых болях он выполнял пункцию овального и круглого отверстия через мягкое нёбо и вводил 80%-й алкоголь [8]. Однако побочные эффекты такого метода включали в себя временную слабость жевательных мышц, временную анестезию и рецидив НТН после первоначального кратковременного облегчения [8, 11].

Несколькими годами позже, Льюис Поллок (Lewis J. Pollock) и Холлис Поттер (Hollis E. Potter) предложили использовать рентгеновское излучение для определения расположения овального отверстия и контроля положения иглы при пункции [5]. Использование рент-

ген-аппарата произвело революцию для деструктивных чрескожных методов лечения НТН. В результате нововведения Т. Оствальт (T. Ostwalt), Ж. Сикар (J. Sicard), Ф. Леви (F. Levy), А. Бодуэн (A. Baudouin) улучшили методику Шлоссера, предложив новый метод пункции Меккеловой полости через овальное отверстие сбоку через нижнечелюстную вырезку, спереди от веночного отростка нижней челюсти [14].

В 1910 г. У. Харрис (W. Harris) впервые выполнил чрескожную пункцию Гассерова узла через овальное отверстие боковым транскутанным доступом, проходя через сигмовидную вырезку. Пациент после выполненной процедуры прожил без боли около 27 лет [7].

В России первые попытки выполнить чрескожную пункцию через овальное отверстие предпринял Л.М. Пуссеп в 1911 г., однако его попытки не привели к ожидаемому результату [14].

В 1914 г. Фриц Хартель (Fritz Härtel) выполнил переднюю транскутанную пункцию Меккеловой полости спинальной иглой кпереди от веночного отростка нижней челюсти через овальное отверстие; этот доступ используется и по настоящее время [30].

В 1953 г. Джон Пенман (John Penman) описал рентгенологические ориентиры для пункции овального отверстия. Это стало важным моментом для развития транскутанных деструктивных методов лечения НТН [31].

В 1957 г. Р. Йегер (R. Jaeger) выполнил транскутанную деструкцию Гассерова узла через овальное отверстие горячей водой (+80 °C). Введённая в область тройничного узла горячая вода оказывала разрушительный эффект только в области введения, при этом не вызывая серьезных повреждений соседних структур, которые наблюдались при инъекции спирта. Он использовал этот метод на 185 пациентах. 165 (89 %) пациентов избавились от боли на достаточно длительный срок (не менее 3–4 месяцев) [32]. В 1961 г. Л.Я. Лившиц вводил горячую воду не в сам узел, а в корешок ТН. При его методике присутствовали «болевого удар» в момент инъекции горячей воды и такие осложнения, как выраженные парестезии, нейропалитический кератит, менингизм, гнойный менингит, в 6,5 % случаев [33].

Чрескожная радиочастотная деструкция. С развитием электротехники первые попытки электрокоагуляции тройничного нерва предприняты Рети в 1913 г. [11]. Дальнейшее развитие метода продолжил Мартин Киршнер (Martin Kirschner), который в 1931 г. разработал стереотаксический метод введения изолированной иглы через овальное отверстие для электрокоагуляции Гассерова ганглия с помощью монополярного прижигания [34]. Прибор, который использовался при этом оперативном вмешательстве, представляет собой прототип стереотаксических аппаратов. Он обеспечивал точное введение стерильной иглы в тройничный узел через овальное отверстие и разрушение узла диатермическим током. Метод электрокоагуляции широко использовался в практике и обладал малой травматичностью, простой техникой выполнения, в отличие от принятых «открытых» внутричерепных операций. При всём том слабо кон-

тролируемое и неуправляемое физическое воздействие на ткань узла и близлежащие структуры при электрокоагуляции стало причиной таких осложнений, как нарушения зрения, кератит, поражение других черепно-мозговых нервов [35, 36, 37, 38].

Уильям Свит (William H. Sweet) и Джеймс Вепсич (James G. Wepsic) продолжили развития радиочастотной термической деструкции корешка ТН в 1974 г. Они ввели различные меры контроля, а именно электрическую стимуляцию корешка, мониторинг температуры [39].

Многие известные нейрохирурги, такие как Дж.Р. Наджент (G.R. Nugent) [40], Р.Л. Ровит (R.L. Rovit) [41], Дж.М. Тью (J.M. Tew) и Дж. Таха (J. Таһа) [42] продолжили работать над улучшением доступа, модификацией типов электродов, которые избирательнее поражают сенсорные волокна за счёт длительностью воздействия.

Из всех чрескожных деструктивных техник радиочастотная деструкция вызывает длительный безболевого период, однако несёт в себе более высокие риски онемения лица (36 %) [43], развития кератита (2 %) и Anesthesia dolorosa (1 %), ослабления жевательной мускулатуры (16 %), снижения корнеального рефлекса (6 %), повреждения черепно-мозговых нервов (1,8 %), развития менингита (0,2 %) [44]. Однако эффективность данной процедуры достигает 75 % [44].

Глицериновая ризотомия. В 1963 г. А. Джефферсон (A. Jefferson) выполнил транскутанную деструкцию Гассерова узла через овальное отверстие смесью фенола и глицерола с использованием рентгенологического аппарата и с введением рентгенконтрастного вещества для визуализации Меккелевой полости. Он выполнил 45 инъекций у 37 пациентов и наблюдал их в течение 1 года. Отсутствие боли наблюдалось у всех 37 (100 %) пациентов [45].

С 1974 по 1981 г. Стен Хокансон (Sten Håkanson) выполнял транскутанную пункционную деструкцию Гассерова узла через овальное отверстие чистым глицерином. Лечебный эффект воздействия глицерина на ганглии ТН при тригеминальной невралгии был открыт совершенно случайно. В 1970-х гг. в Стокгольме при разработке стереотаксической радиохирургической деструкции Гассерова узла аппаратом Gamma Knife для создания стереотаксической мишени использовали порошок радиоактивного тантала, который вводили в тригеминальную цистерну, предварительно растворив в глицерине. В качестве средства доставки глицерин был выбран, потому что считался безопасным, т. к. является естественной основой триглицеридов в организме человека и обладает достаточной вязкостью для длительного удерживания частиц тантала в цистерне (ранее при попытках лечения НТН путем введения в тригеминальную цистерну фенола глицерин также применялся в качестве растворителя). Исследователями было замечено, что болевые приступы у пациентов с НТН исчезали сразу после введения в тригеминальную цистерну танталово-глицериновой смеси до облучения аппаратом Gamma Knife. На основе этих наблюдений С. Хокансон разра-

ботал метод лечения при помощи инъекций глицерина в тригеминальную цистерну и опубликовал первые результаты в 1981 г. [46].

В университете Питтсбурга глицериновая ризотомия была выполнена у 1174 пациентов до 2004 г. Мгновенно или спустя некоторое время избавились от болевого синдрома до 90 % пациентов. У 60 % пациентов болевой синдром исчез сразу после процедуры, у 23 % потребовал медикаментозной коррекции, но дозы препарата значительно уменьшались. При анализе результатов лечения 376 пациентов в течение 7 лет отсутствие болевого синдрома наблюдалось у 85 % из них. При наблюдении пациентов в течение 11 лет болевой синдром не наблюдался у 77 %, из которых 55 % вообще не принимали никаких лекарств, а 22 % принимали лекарства периодически [47, 48]. При глицериновой ризотомии наблюдались следующие осложнения: сосудистые осложнения – 1,04 %; менингит – 3,1 %; слабость жевательной мускулатуры – 13,2 %; гипестезия в области лица – 30,2 %; снижение корнеального рефлекса – 41,5 % [49].

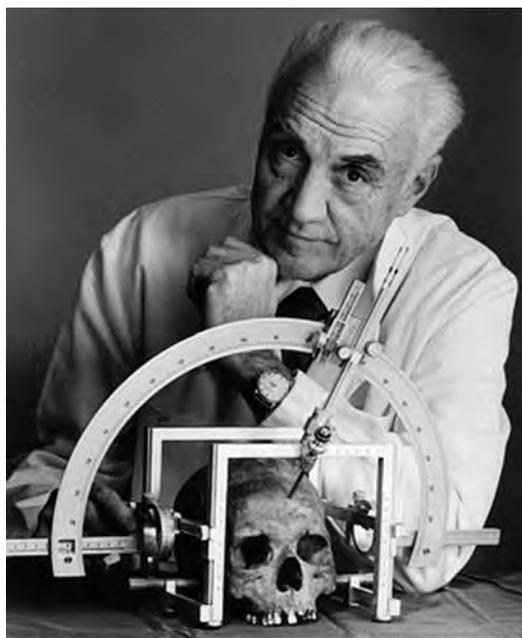
Глицериновая ризотомия Гассерова узла по Хокансону является малоинвазивным, эффективным и адресным методом лечения фармакорезистентной НТН.

Чрескожная баллонная компрессия. В 1983 г. Шон Маллан (Sean Mullan) и Терри Лихтор (Terry Lichtor) выполнили чрескожное баллонное сдавление Гассерова ганглия. Процедура выполнялась следующим образом: делали пункцию овального отверстия и в цистерну ТН вводили баллонный катетер Фогарти, затем его раздували, что приводило к механическому повреждению ганглия ТН [50]. Технология была усовершенствована Джеффри Брауном (Jeffrey A. Brown) с коллегами в 1996 г.: они использовали тупой стилет для пункции овального отверстия для того, чтобы избежать травмы сосудов [51]. Дэвид Скирвинг (David J. Skirving) проанализировал результаты лечения 531 пациента с НТН с 1980 по 1999 гг. Частота рецидивов болевого синдрома составила 31,9 % при наблюдении в течение 10 лет [52].

При баллонной компрессии встречаются следующие осложнения: летальность – до 0,5 %; менингит – 1,3 %; повреждение черепно-мозговых нервов – 2,8 %; гипестезия в области лица – до 15 %; снижение корнеального рефлекса – 3 %; нарушение жевательной мускулатуры – 9 % [44].

Радиохирургия Гассерова узла. В 1971 г. Ларс Лекселл (Lars Leksell) (рис. 8) впервые использовал сфокусированное излучение, направленное на ганглии ТН [53].

Метод не пользовался популярностью в связи со сложностью визуализации ТН, но с появлением магнитно-резонансной томографии стал процедурой выбора. Методика улучшалась, становилась прицельнее и имела меньше побочных эффектов. В исследовании A. Dhople et al. при наблюдении пациентов в течение 5 лет у 64 % не было рецидива болей, при этом они не принимали никаких лекарств [54]. После лучевой хирургии наблюдается поражение черепно-мозговых нервов у 11,1 % пациентов [55].

**РИС. 8.**

Шведский нейрохирург, основатель радиохирургии Ларс Лекселл (1907–1986) (no: Lasak JM, Gorecki JP. *The history of stereotactic radiosurgery and radiotherapy. Otolaryngol Clin North Am.* 2009; 42(4): 593-599)

FIG. 8.

Lars Leksell (1907–1986), Swedish neurosurgeon, founder of radiosurgery (source: Lasak JM, Gorecki JP. *The history of stereotactic radiosurgery and radiotherapy. Otolaryngol Clin North Am.* 2009; 42(4): 593-599)

Криодеструкция. В 1984 г. В.И. Сипитый изобрёл новый метод – криодеструкцию ТН. Для выполнения криохирургического воздействия на чувствительные корешки ТН в 1996 г. был создан специальный аппарат. В его основу положена конструкция криоаппликатора КМТ-01. В областной клинической больнице города Омска В.В. Троян и М.А. Глебов подвергли криодеструкции (до -80°C) 174 пациента. Эффект был достигнут у 169 (97,1 %) пациентов. При наблюдении в течение 3–6 месяцев эффективность составила 90,8 %. Осложнений не отмечено ни в одном случае [56].

Лазерная деструкция. В 1996 г. А.И. Козель облучал корешки ТН при помощи лазерного излучения. В Челябинском государственном институте лазерной хирургии с 1996 по 1999 гг. были прооперированы методом лазерной деструкции корешка ТН 572 больных с НТН. У 569 (99,4 %) пациентов во время операции отмечено прекращение болей. У 3 больных не был достигнут клинический эффект во время операции, приступы не прекратились, но их частота уменьшилась. Рецидив тригеминальной невралгии наблюдался у 7 (1,2 %) больных в сроки от 1 до 2 лет. У оперированных больных не были выявлены осложнения в виде повреждений других черепно-мозговых нервов, нарушений функций мозга, кератитов, болезненной анестезии. Бактериостатические свойства лазерного излучения способствовали отсутствию гнойно-воспалительных осложнений [57].

Лечение ботулинтоксином. В 2002 г. Гэри Э. Бородич (Gary E. Borodic) и Мартин А. Акуадро (Martin A. Acquadro) предложили инъекции в триггерные зоны ботулинтоксицина [58]. Для оценки эффективности инъекций ботулинтоксицина в лечении пациентов с хронической лицевой болью, обращающихся за специализированной помощью в клинику по лечению боли, было проведено открытое пилотное исследование. Продолжительность положительного эффекта составляла от 2 до 4 месяцев, и все пациенты, ответившие на лечение, желали дальнейших инъекций. Осложнения были лёгкими и включали временную асимметрию лица и слабость, вызванные нервно-мышечными эффектами ботулотоксина. Дозы варьировали от 25 до 75 единиц LD50 с полученным из штамма Холла ботулинтоксином типа А [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день существует множество разных вариантов хирургического лечения НТН. Остаются открытыми вопросы диагностики причины заболевания и выбора адекватного хирургического метода лечения терапевтически резистентной НТН для конкретного пациента. Этиологией НТН, кроме случаев, связанных с объёмными образованиями и сосудистыми аномалиями в области основания черепа, являются нейроваскулярный конфликт, возрастная дегенерация оболочки миелина, рассеянный склероз, герпес-инфекция, стоматологические или ЛОР-заболевания [59, 60, 61, 62, 63].

НТН является полиэтиологическим заболеванием [63, 64, 65, 66], и современным «трендом» можно считать признание в качестве основных эффективных хирургических методов лечения НТН микроваскулярную декомпрессию нерва и деструктивные методы (радиочастотная деструкция, радиохирургическая деструкция Гассерова узла, глицериновая ризотомия, баллонная компрессия) [2, 63]. Эффективность лечения невралгии при МВД составляет 68,8 % [67], при радиочастотной деструкции – 61,5 % [43], при радиохирургической деструкции – 67 % [55], при глицериновой ризотомии – 69,2 % [49], при баллонной компрессии – 69,1 % [52].

Попытки понять и вылечить болезнь продолжают уже сотни лет. Знания в области патофизиологии заболевания и лечения резко возросли за последние несколько десятилетий. Болезнь до сих пор не изучена до конца, но современные терапевтические препараты и различные хирургические методики помогают успешно лечить и в значительной степени облегчать болевой синдром.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, Scholz J, Sindou M, Svensson P, et al. Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic

grading for practice and research. *Neurology*. 2016; 87(2): 220-228. doi: 10.1212/WNL.0000000000002840

2. Quiñones-Hinojosa A. *Schmidke & Sweet operative neurosurgical techniques: Indications, methods, and results*; 6th ed. China: ESEVIER SAUNDERS; 2012; 2: 1409. doi: 10.1016/C2011-1-05132-9

3. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1988; 8(Suppl 7): 1-96.

4. Pearce JM. Trigeminal neuralgia (Fothergill's disease) in the 17th and 18th centuries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74(12): 1688. doi: 10.1136/jnnp.74.12.1688

5. Cole CD, Liu JK, Apfelbaum RI. Historical perspectives on the diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurg Focus*. 2005; 18(5): E4. doi: 10.3171/foc.2005.18.5.5

6. Fothergill J. Of a painful affection of the face. *Medical Observations and Inquiries*. 1773; 5: 129-142.

7. Harris W. A history of the treatment of trigeminal neuralgia. *Postgrad Med J*. 1951; 27(303): 18-21. doi: 10.1136/pgmj.27.303.18

8. Stookey B, Ransohoff J. *Trigeminal neuralgia: Its history and treatment*. Springfield (IL): Charles C. Thomas; 1959.

9. Napier L, Sen Gupta P. A peculiar neurological sequel to administration of 4:4'-diamidino-diphenylethylene (M&B 744). *Ind Med Gaz*. 1942; 77(2): 71-74.

10. Liu JK, Apfelbaum RI. Treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurg Clin N Am*. 2004; 15(3): 319-334. doi: 10.1016/j.nec.2004.03.002

11. Wilkins R. Trigeminal neuralgia: historical overview, with emphasis on surgical treatment. In: Burchiel K (ed.). *Surgical management of pain*. New York: Thieme; 2002: 288-301.

12. MacNalty A. Sir Victor Horsley: His life and work. *Br Med J*. 1957; 1(5024): 910-917. doi: 10.1136/bmj.1.5024.910

13. Кондаков Е.Н. Профессор В.И. Разумовский – от первой звезды до нейрохирургического созвездия. *Нейрохирургия*. 2016; 4: 99-103. doi: 10.17650/1683-3295-2015-0-4-99-103

14. Vaughan G. Injection of the Gasserian ganglion for neuralgia of the fifth cranial nerve. *Ann Surg*. 1917; 66(3): 287-289. doi: 10.1097/0000658-191709000-00004

15. Shelton ML. *Working in a very small place: The making of a neurosurgeon*. New York: Vintage Books; 1990.

16. Pinkus RL. Innovation in neurosurgery: Walter Dandy in his day. *Neurosurgery*. 1984; 14(5): 623-631. doi: 10.1227/00006123-198405000-00022

17. Dandy WE. Section of the sensory root of the trigeminal nerve at the pons. Preliminary report of the operative procedure. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1925; 36: 105.

18. Dandy WE. An operation for the cure of tic douloureux: Partial section of the sensory root at the pons. *Arch Surg*. 1929; 18(2): 687-734.

19. Dandy WE. The treatment of trigeminal neuralgia by the cerebellar route. *Ann Surg*. 1932; 96(4): 787-795.

20. Dandy WE. Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *Am J Surg*. 1934; 24: 447-455.

21. Taarnhøj P. Decompression of the trigeminal root and the posterior part of the ganglion as treatment in trigeminal neuralgia; preliminary communication. *J Neurosurg*. 1952; 9(3): 288-290. doi: 10.3171/jns.1952.9.3.0288

22. Taarnhøj P. A new operation for trigeminus neuralgia; decompression of the trigeminal root and the posterior part of the ganglion; preliminary report. *Nord Med*. 1952; 47(11): 360-364.

23. Taarnhøj P. Trigeminal neuralgia and decompression of the trigeminal root. *Surg Clin North Am*. 1956 Aug; 1145-1157.

24. Taarnhøj P. Decompression of the trigeminal root. *J Neurosurg*. 1954; 11(3): 299-305.

25. Gardner WJ, Pinto JP. The Taarnhøj operation; relief of trigeminal neuralgia without numbness. *Cleve Clin Q*. 1953; 20(2): 364-367. doi: 10.3949/ccjm.20.2.364

26. Gardner WJ, Miklos MV. Response of trigeminal neuralgia to decompression of sensory root; discussion of cause of trigeminal neuralgia. *J Am Med Assoc*. 1959; 170(15): 1773-1776. doi: 10.1001/jama.1959.03010150017004

27. Barker FG 2nd, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Larkins MV, Jho HD. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *N Engl J Med*. 1996; 334(17): 1077-1083. doi: 10.1056/NEJM199604253341701.1

28. Jannetta PJ. Neurovascular compression in cranial nerve and systemic disease. *Ann Surg*. 1980; 192(4): 518-525. doi: 10.1097/0000658-198010000-00010

29. Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 2007; 107(1): 216-219. doi: 10.3171/JNS-07/07/0216

30. Härtel F. *Conduction anesthesia and injection treatment of the ganglion Gasserii and the trigeminal strains*. Berlin: Springer; 1913: 1-100. doi: 10.1007/978-3-662-26170-5

31. Ecker A, Perl T. Precise alcoholic Gasserian injection for tic douloureux. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1965; 28(1): 65-70. doi: 10.1136/jnnp.28.1.65

32. Jaeger R. Permanent relief of tic douloureux by Gasserian injection of hot water. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1957; 77(1): 1-7. doi: 10.1001/archneurpsyc.1957.02330310011001

33. Лившиц Л.Я. Направленная гидротермическая деструкция чувствительного корешка тройничного нерва как метод лечения тригеминальной невралгии. *Вопросы нейрохирургии*. 1965; 4: 47-52.

34. Kirschner M. Zur Elektrochirurgie. *Langenbecks Arch Klin Chir*. 1931; 167: 761-768.

35. Menzel J, Piotrowski W, Penzhols H. Long-term results of Gasserian ganglion electrocoagulation. *J Neurosurgery*. 1975; 42(2): 140-143. doi: 10.3171/jns.1975.42.2.0140

36. Siegfried J. 500 percutaneous thermocoagulation on the Gasserian ganglion for trigeminal pain. *Surg Neurol*. 1977; 8(2): 126-131.

37. Spincemaille GHJ, Dingemans W, Lodder J. Percutaneous radiofrequency Gasserian ganglion coagulation in the treatment of trigeminal neuralgia. *Clin Neurol Neurosurg*. 1985; 87(2): 91-98. doi: 10.1016/0303-8467(85)90103-9

38. Tran-Dinh YR, Thurel C, Cunin G, Serrie A, Seylaz J. Cerebral vasodilation after the thermocoagulation of the trigeminal ganglion in humans. *Neurosurgery*. 1992; 31(4): 658-662. doi: 10.1227/00006123-199210000-00007

39. Sweet W, Wepsic J. Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibers. 1. Trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 1974; 40(2): 143-156. doi: 10.3171/jns.1974.40.2.0143

40. Nugent G. Radiofrequency treatment of trigeminal neuralgia using a cordotomy-type electrode. A method. *Neurosurg Clin N Am*. 1997; 8(1): 41-52.

41. Rovit RL. Percutaneous radiofrequency thermal coagulation of the gasserian ganglion. In: Rovit RL, Murali R, Jannetta PJ

(eds). *Trigeminal neuralgia*. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1990: 109-136.

42. Tew J, Taha J. Percutaneous rhizotomy in the treatment of intractable facial pain (trigeminal, glossopharyngeal, and vagal nerves). In: Schmidek H, Sweet W (eds). *Operative neurosurgical techniques: indications, methods and results*; 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996: 1409-1418.

43. Fouad W. Management of trigeminal neuralgia by radiofrequency thermocoagulation. *Alexandria J Med*. 2011; 47(1): 79-86. doi: 10.1016/j.ajme.2011.02.001

44. Tew JM, Morgan JC, Grande AW. Percutaneous stereotactic rhizotomy in the treatment of intractable facial pain. In: Quiñones-Hinojosa A. *Schmidek & Sweet operative Neurosurgical techniques: Indications, methods, and results*; 6th ed. China: ESEVIER SAUNDERS; 2012; 2: 1409.

45. Jefferson A. Trigeminal root and ganglion injections using phenol in glycerine for the relief of trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1963; 26(4): 345-52. doi: 10.1136/jnnp.26.4.345

46. Håkanson S. Trigeminal neuralgia treated by the injection of glycerol into the trigeminal cistern. *Neurosurgery*. 1981; 9(6): 638-646. doi: 10.1227/00006123-198112000-00005

47. Kondziolka D, Lunsford LD. Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy for trigeminal neuralgia: Technique and expectations. *Neurosurg Focus*. 2005; 18(5): 1-4. doi: 10.3171/foc.2005.18.5.8

48. Jho HD, Lunsford LD. Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy. Current technique and results. *Neurosurg Clin N Am*. 1997; 8(1): 63-74. doi: 10.1016/S1042-3680(18)30338-3

49. Семенов А.В., Рзаев Д.А., Пятайкина Е.И., Мойсак Г.И., Саакян З.С. Опыт лечения невралгии тройничного нерва методом пункционной глицериновой ризотомии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2016; 20(3): 98-107. doi: 10.21688/1681-3472-2016-3-98-107

50. Mullan S, Lichtor T. Percutaneous microcompression of the trigeminal ganglion for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 1983; 59(6): 1007-1012. doi: 10.3171/jns.1983.59.6.1007

51. Brown JA, Chittum CJ, Sabol D, Gouda JJ. Percutaneous balloon compression of the trigeminal nerve for treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurg Focus*. 1996; 1(2): e4. doi: 10.3171/foc.1996.1.2.11

52. Skirving DJ, Dan NG. A 20-year review of percutaneous balloon compression of the trigeminal ganglion. *J Neurosurg*. 2001; 94(6): 913-917. doi: 10.3171/jns.2001.94.6.0913

53. Leksell L. Stereotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia. *Acta Chir Scand*. 1971; 137(4): 311-314.

54. Dhople AA, Adams JR, Maggio WW, Naqvi SA, Regine WF, Kwok Y. Long-term outcomes of Gamma Knife radiosurgery for classic trigeminal neuralgia: implications of treatment and critical review of the literature. Clinical article. *J Neurosurg*. 2009; 111(2): 351-358. doi: 10.3171/2009.2.JNS08977

55. Karam SD, Tai A, Wooster M, Rashid A, Chen R, Baig N, et al. Trigeminal neuralgia treatment outcomes following Gamma Knife radiosurgery with a minimum 3-year follow-up. *J Radiat Oncol*. 2013; 3(2): 125-130. doi: 10.1007/s13566-013-0134-3

56. Сипитый В.И., Посохов Н.Ф., Муринец-Маркевич Б.Н., Красников А.П. *Способ лечения невралгии тройничного нерва*: Патент № 1426547 СССР. 1984.

57. Козель А.И., Исмагилова С.Т., Морозов А.И. *Способ лечения невралгии тройничного нерва по Козелю*: Патент № 2067012

Рос. Федерация; МПК А61Н 5/06 (1995.01), А61М 37/00 (1995.01). 1996.

58. Borodic GE, Acquadro MA. The use of botulinum toxin for the treatment of chronic facial pain. *J Pain*. 2002; 3(1): 21-27. doi: 10.1054/jpai.2002.27142

59. Ammori MB, King AT, Siripurapu R, Herwadkar AV, Rutherford SA. Factors influencing decision-making and outcome in the surgical management of trigeminal neuralgia. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2013; 74(2): 75-81. doi: 10.1055/s0033-1333617

60. Apfelbaum RI. Trigeminal and glossopharyngeal neuralgia and hemifacial spasm. In: Grossman RG, Loftus CM (eds). *Principles of neurosurgery*; 2nd ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers; 1999: 407-419.

61. Kanpolat Y, Savas A, Bekar A, Berk C. Percutaneous controlled radiofrequency trigeminal rhizotomy for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: 25-year experience in 1600 patients. *Neurosurgery*. 2001; 48(3): 524-534. doi: 10.1097/00006123-200103000-00013

62. Cruccu G, Di Stefano G, Truini A. Trigeminal neuralgia. *N Engl J Med*. 2020; 383(8): 754-762. doi: 10.1056/nejmra1914484

63. Rath GP. *Handbook of trigeminal neuralgia*; 1st ed. 2019: 247. doi: 10.1007/978-981-13-2333-1

64. Rappaport ZH, Devor M. Trigeminal neuralgia: The role of self-sustaining discharge in the trigeminal ganglion. *Pain*. 1994; 56(2): 127-138. doi: 10.1016/0304-3959(94)90086-8

65. Amir R, Michaelis M, Devor M. Membrane potential oscillations in dorsal root ganglion neurons: Role in normal electrogenesis and neuropathic pain. *J Neurosci*. 1999; 19(19): 8589-8596. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-19-08589.1999

66. Nurmikko TJ, Eldridge PR. Trigeminal neuralgia – pathophysiology, diagnosis and current treatment. *Br J Anaest*. 2001; 87(1): 117-132. doi: 10.1093/bja/87.1.117

67. Lee JH, Lee JM, Choi CH. Personal experience with microvascular decompression and partial sensory rhizotomy for trigeminal neuralgia. *Yeungnam University Journal of Medicine*. 2020; yujm.2020.00745. doi: 10.12701/yujm.2020.00745

REFERENCES

1. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, Scholz J, Sindou M, Svensson P, et al. Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology*. 2016; 87(2): 220-228. doi: 10.1212/WNL.0000000000002840

2. Quiñones-Hinojosa A. *Schmidek & Sweet operative neurosurgical techniques: Indications, methods, and results*; 6th ed. China: ESEVIER SAUNDERS; 2012; 2: 1409. doi: 10.1016/C2011-1-05132-9

3. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1988; 8(Suppl 7): 1-96.

4. Pearce JM. Trigeminal neuralgia (Fothergill's disease) in the 17th and 18th centuries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74(12): 1688. doi: 10.1136/jnnp.74.12.1688

5. Cole CD, Liu JK, Apfelbaum RI. Historical perspectives on the diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurg Focus*. 2005; 18(5): E4. doi: 10.3171/foc.2005.18.5.5

6. Fothergill J. Of a painful affection of the face. *Medical Observations and Inquiries*. 1773; 5: 129-142.

7. Harris W. A history of the treatment of trigeminal neuralgia. *Postgrad Med J*. 1951; 27(303): 18-21. doi: 10.1136/pgmj.27.303.18
8. Stookey B, Ransohoff J. *Trigeminal neuralgia: Its history and treatment*. Springfield (IL): Charles C. Thomas; 1959.
9. Napier L, Sen Gupta P. A peculiar neurological sequel to administration of 4:4'-diamidino-diphenylethylene (M&B 744). *Ind Med Gaz*. 1942; 77(2): 71-74.
10. Liu JK, Apfelbaum RI. Treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurg Clin N Am*. 2004; 15(3): 319-334. doi: 10.1016/j.nec.2004.03.002
11. Wilkins R. Trigeminal neuralgia: historical overview, with emphasis on surgical treatment. In: Burchiel K (ed.). *Surgical management of pain*. New York: Thieme; 2002: 288-301.
12. MacNalty A. Sir Victor Horsley: His life and work. *Br Med J*. 1957; 1(5024): 910-917. doi: 10.1136/bmj.1.5024.910
13. Kondakov EN. Professor V.I. Razumovskii – from first star till neurosurgical stellar constellation. *Russian Journal of Neurosurgery*. 2016; 4: 99-103. (In Russ.). doi: 10.17650/1683-3295-2015-0-4-99-103
14. Vaughan G. Injection of the Gasserian ganglion for neuralgia of the fifth cranial nerve. *Ann Surg*. 1917; 66(3): 287-289. doi: 10.1097/00000658-191709000-00004
15. Shelton ML. *Working in a very small place: The making of a neurosurgeon*. New York: Vintage Books; 1990.
16. Pinkus RL. Innovation in neurosurgery: Walter Dandy in his day. *Neurosurgery*. 1984; 14(5): 623-631. doi: 10.1227/00006123-198405000-00022
17. Dandy WE. Section of the sensory root of the trigeminal nerve at the pons. Preliminary report of the operative procedure. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1925; 36: 105.
18. Dandy WE. An operation for the cure of tic douloureux: Partial section of the sensory root at the pons. *Arch Surg*. 1929; 18(2): 687-734.
19. Dandy WE. The treatment of trigeminal neuralgia by the cerebellar route. *Ann Surg*. 1932; 96(4): 787-795.
20. Dandy WE. Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *Am J Surg*. 1934; 24: 447-455.
21. Taarnhøj P. Decompression of the trigeminal root and the posterior part of the ganglion as treatment in trigeminal neuralgia; preliminary communication. *J Neurosurg*. 1952; 9(3): 288-290. doi: 10.3171/jns.1952.9.3.0288
22. Taarnhøj P. A new operation for trigeminus neuralgia; decompression of the trigeminal root and the posterior part of the ganglion; preliminary report. *Nord Med*. 1952; 47(11): 360-364.
23. Taarnhøj P. Trigeminal neuralgia and decompression of the trigeminal root. *Surg Clin North Am*. 1956 Aug; 1145-1157.
24. Taarnhøj P. Decompression of the trigeminal root. *J Neurosurg*. 1954; 11(3): 299-305.
25. Gardner WJ, Pinto JP. The Taarnhøj operation; relief of trigeminal neuralgia without numbness. *Cleve Clin Q*. 1953; 20(2): 364-367. doi: 10.3949/ccjm.20.2.364
26. Gardner WJ, Miklos MV. Response of trigeminal neuralgia to decompression of sensory root; discussion of cause of trigeminal neuralgia. *J Am Med Assoc*. 1959; 170(15): 1773-1776. doi: 10.1001/jama.1959.03010150017004
27. Barker FG 2nd, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Larkins MV, Jho HD. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *N Engl J Med*. 1996; 334(17): 1077-1083. doi: 10.1056/NEJM199604253341701.1
28. Jannetta PJ. Neurovascular compression in cranial nerve and systemic disease. *Ann Surg*. 1980; 192(4): 518-525. doi: 10.1097/00000658-198010000-00010
29. Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 2007; 107(1): 216-219. doi: 10.3171/JNS-07/07/0216
30. Härtel F. *Conduction anesthesia and injection treatment of the ganglion Gasserii and the trigeminal strains*. Berlin: Springer; 1913: 1-100. doi: 10.1007/978-3-662-26170-5
31. Ecker A, Perl T. Precise alcoholic Gasserian injection for tic douloureux. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1965; 28(1): 65-70. doi: 10.1136/jnnp.28.1.65
32. Jaeger R. Permanent relief of tic douloureux by Gasserian injection of hot water. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1957; 77(1): 1-7. doi: 10.1001/archneurpsyc.1957.02330310011001
33. Livshits LYa. Directed hydrothermal destruction of the sensitive root of the trigeminal nerve as a method of treating trigeminal neuralgia. *Voprosy neirokhirurgii*. 1965; 4: 47-52. (In Russ.)
34. Kirschner M. Zur Elektrochirurgie. *Langenbecks Arch Klin Chir*. 1931; 167: 761-768.
35. Menzel J, Piotrowski W, Penzhols H. Long-term results of Gasserian ganglion electrocoagulation. *J Neurosurgery*. 1975; 42(2): 140-143. doi: 10.3171/jns.1975.42.2.0140
36. Siegfried J. 500 percutaneous thermocoagulation on the Gasserian ganglion for trigeminal pain. *Surg Neurol*. 1977; 8(2): 126-131.
37. Spincemaille GHJ, Dingemans W, Lodder J. Percutaneous radiofrequency Gasserian ganglion coagulation in the treatment of trigeminal neuralgia. *Clin Neurol Neurosurg*. 1985; 87(2): 91-98. doi: 10.1016/0303-8467(85)90103-9
38. Tran-Dinh YR, Thurel C, Cunin G, Serrie A, Seylaz J. Cerebral vasodilation after the thermocoagulation of the trigeminal ganglion in humans. *Neurosurgery*. 1992; 31(4): 658-662. doi: 10.1227/00006123-199210000-00007
39. Sweet W, Wepsic J. Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibers. 1. Trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 1974; 40(2): 143-156. doi: 10.3171/jns.1974.40.2.0143
40. Nugent G. Radiofrequency treatment of trigeminal neuralgia using a cordotomy-type electrode. A method. *Neurosurg Clin N Am*. 1997; 8(1): 41-52.
41. Rovit RL. Percutaneous radiofrequency thermal coagulation of the gasserian ganglion. In: Rovit RL, Murali R, Jannetta PJ (eds). *Trigeminal neuralgia*. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1990: 109-136.
42. Tew J, Taha J. Percutaneous rhizotomy in the treatment of intractable facial pain (trigeminal, glossopharyngeal, and vagal nerves). In: Schmidek H, Sweet W (eds). *Operative neurosurgical techniques: indications, methods and results*; 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996: 1409-1418.
43. Fouad W. Management of trigeminal neuralgia by radiofrequency thermocoagulation. *Alexandria J Med*. 2011; 47(1): 79-86. doi: 10.1016/j.ajme.2011.02.001
44. Tew JM, Morgan JC, Grande AW. Percutaneous stereotactic rhizotomy in the treatment of intractable facial pain. In: Quiñones-Hinojosa A. *Schmidek & Sweet operative Neurosurgical techniques: Indications, methods, and results*; 6th ed. China: ESEVIER SAUNDERS; 2012; 2: 1409.

45. Jefferson A. Trigeminal root and ganglion injections using phenol in glycerine for the relief of trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1963; 26(4): 345-52. doi: 10.1136/jnnp.26.4.345
46. Håkanson S. Trigeminal neuralgia treated by the injection of glycerol into the trigeminal cistern. *Neurosurgery*. 1981; 9(6): 638-646. doi: 10.1227/00006123-198112000-00005
47. Kondziolka D, Lunsford LD. Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy for trigeminal neuralgia: Technique and expectations. *Neurosurg Focus*. 2005; 18(5): 1-4. doi: 10.3171/foc.2005.18.5.8
48. Jho HD, Lunsford LD. Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy. Current technique and results. *Neurosurg Clin N Am*. 1997; 8(1): 63-74. doi: 10.1016/S1042-3680(18)30338-3
49. Semenov AV, Rzaev JA, Pyataikina EI, Moisaev GI, Saakyan ZS. Some experience of trigeminal neuralgia treatment by glycerol rhizolysis. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2016; 20(3): 98-107. (In Russ.). doi: 10.21688/1681-3472-2016-3-98-107
50. Mullan S, Lichtor T. Percutaneous microcompression of the trigeminal ganglion for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 1983; 59(6): 1007-1012. doi: 10.3171/jns.1983.59.6.1007
51. Brown JA, Chittum CJ, Sabol D, Gouda JJ. Percutaneous balloon compression of the trigeminal nerve for treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurg Focus*. 1996; 1(2): e4. doi: 10.3171/foc.1996.1.2.11
52. Skirving DJ, Dan NG. A 20-year review of percutaneous balloon compression of the trigeminal ganglion. *J Neurosurg*. 2001; 94(6): 913-917. doi: 10.3171/jns.2001.94.6.0913
53. Leksell L. Stereotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia. *Acta Chir Scand*. 1971; 137(4): 311-314.
54. Dhople AA, Adams JR, Maggio WW, Naqvi SA, Regine WF, Kwok Y. Long-term outcomes of Gamma Knife radiosurgery for classic trigeminal neuralgia: implications of treatment and critical review of the literature. Clinical article. *J Neurosurg*. 2009; 111(2): 351-358. doi: 10.3171/2009.2.JNS08977
55. Karam SD, Tai A, Wooster M, Rashid A, Chen R, Baig N, et al. Trigeminal neuralgia treatment outcomes following Gamma Knife radiosurgery with a minimum 3-year follow-up. *J Radiat Oncol*. 2013; 3(2): 125-130. doi: 10.1007/s13566-013-0134-3
56. Sipity VI, Posokhov NF, Murinets-Markevich BN, Krasnikov AR. *Method for the treatment of trigeminal neuralgia*: Patent N 1426547 of the USSR. 1984. (In Russ.)
57. Kozel AI, Ismagilova ST, Morozov AI. *Method for the treatment of trigeminal neuralgia according to Kozel*: Patent N 2067012 of the Russian Federation. 1996. (In Russ.)
58. Borodic GE, Acquadro MA. The use of botulinum toxin for the treatment of chronic facial pain. *J Pain*. 2002; 3(1): 21-27. doi: 10.1054/jpai.2002.27142
59. Ammori MB, King AT, Siripurapu R, Herwadkar AV, Rutherford SA. Factors influencing decision-making and outcome in the surgical management of trigeminal neuralgia. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2013; 74(2): 75-81. doi: 10.1055/s0033-1333617
60. Apfelbaum RI. Trigeminal and glossopharyngeal neuralgia and hemifacial spasm. In: Grossman RG, Loftus CM (eds). *Principles of neurosurgery*; 2nd ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers; 1999: 407-419.
61. Kanpolat Y, Savas A, Bekar A, Berk C. Percutaneous controlled radiofrequency trigeminal rhizotomy for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: 25-year experience in 1600 patients. *Neurosurgery*. 2001; 48(3): 524-534. doi: 10.1097/00006123-200103000-00013
62. Cruccu G, Di Stefano G, Truini A. Trigeminal neuralgia. *N Engl J Med*. 2020; 383(8): 754-762. doi: 10.1056/nejma1914484
63. Rath GP. *Handbook of trigeminal neuralgia*; 1st ed. 2019: 247. doi: 10.1007/978-981-13-2333-1
64. Rappaport ZH, Devor M. Trigeminal neuralgia: The role of self-sustaining discharge in the trigeminal ganglion. *Pain*. 1994; 56(2): 127-138. doi: 10.1016/0304-3959(94)90086-8
65. Amir R, Michaelis M, Devor M. Membrane potential oscillations in dorsal root ganglion neurons: Role in normal electrogenesis and neuropathic pain. *J Neurosci*. 1999; 19(19): 8589-8596. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-19-08589.1999
66. Nurmikko TJ, Eldridge PR. Trigeminal neuralgia – pathophysiology, diagnosis and current treatment. *Br J Anaesth*. 2001; 87(1): 117-132. doi: 10.1093/bja/87.1.117
67. Lee JH, Lee JM, Choi CH. Personal experience with microvascular decompression and partial sensory rhizotomy for trigeminal neuralgia. *Yeungnam University Journal of Medicine*. 2020; yujm.2020.00745. doi: 10.12701/yujm.2020.00745

Сведения об авторах

Журкин Артём Николаевич – аспирант, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: cpike@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6910-1729>

Семенов Александр Валерьевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: 7enov2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2547-7812>

Сороковиков Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: vasorokovikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Бартуль Наталья Владимировна – врач-невролог, ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 3», e-mail: Natali-shell@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7920-5997>

Information about the authors

Artem N. Zhurkin – Postgraduate, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: cpike@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6910-1729>

Aleksandr V. Semenov – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: 7enov2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2547-7812>

Vladimir A. Sorokovikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: vasorokovikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Nataliya V. Bartul – Neurologist, Irkutsk City Clinical Hospital N 3, e-mail: Natali-shell@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7920-5997>

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ КОМБИНАЦИИ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА И ЦЕРЕБРАЛЬНОГО СОЛЬТЕРЯЮЩЕГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТА С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ И СПИНАЛЬНОЙ ТРАВМОЙ

Иванова А.А.,
Лебедева М.Н.,
Первухин С.А.,
Абышева Ю.В.

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России (630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Иванова Анастасия Александровна,
e-mail: aivanova.nsk@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Церебральный сольтеряющий синдром и несахарный диабет являются тяжёлыми осложнениями черепно-мозговой травмы и повреждённых спинного мозга. Каждый из синдромов приводит в ряде случаев к жизнеугрожающему состоянию. Это определяет важность своевременности постановки диагноза и неотложных мероприятий интенсивной терапии. В литературе встречаются лишь единичные описания сочетания указанных синдромов у одного пациента.

Описание клинического случая. Пострадавшему с черепно-мозговой травмой и травмой шейного отдела спинного мозга по экстренным показаниям выполнены опорожнение и дренирование напряжённой субпапонеуротической гематомы лобно-теменно-затылочной области, декомпрессия спинного мозга и стабилизация позвоночника. Послеоперационное наблюдение и интенсивная терапия осуществлялись в условиях отделения реанимации. На 1-е сутки наблюдения темп диуреза составил 2,5 мл/кг/ч, уровень глюкозы крови – 14,18 ммоль/л, уровень натрия – 148–158 ммоль/л. Выставлен диагноз несахарного диабета, начата терапия десмопрессином в дозе 0,6 мг/сут., восстановление объёма жидкости гипотоническими растворами, коррекция гипергликемии. Показатели натрия крови на 4-е сутки составили 133 ммоль/л, уровень гликемии – 8,67 ммоль/л. На 5-е сутки отмечена гипонатриемия 126–115 ммоль/л с темпом диуреза 4 мл/кг/ч и уровнем гликемии 7,86 ммоль/л. Диагностировано развитие центрального сольтеряющего синдрома, начата инфузия гидрокортизона 400 мг/сут. и 10%-го раствора натрия хлорида. На 6-е сутки послеоперационного наблюдения уровень глюкозы крови нормализовался. На 9-е сутки наблюдения вновь отмечено увеличение объёма диуреза, продолжена терапия десмопрессином. Устойчивая нормализация водно-электролитного баланса, диуреза и уровня гликемии отмечена на 16-е сутки интенсивной терапии.

Заключение. Мониторинг баланса жидкости, электролитного состава сыворотки крови и адекватная заместительная терапия явились условиями успешного лечения редкого сочетания несахарного диабета и церебрального сольтеряющего синдрома у пациента с черепно-мозговой и спинальной травмой.

Ключевые слова: сольтеряющий синдром, несахарный диабет, черепно-мозговая травма, травма спинного мозга, гипонатриемия, гипернатриемия

Для цитирования: Иванова А.А., Лебедева М.Н., Первухин С.А., Абышева Ю.В. Описание клинического случая комбинации несахарного диабета и церебрального сольтеряющего синдрома у пациента с черепно-мозговой и спинальной травмой. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 137-145. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.12

Статья поступила: 20.04.2021

Статья принята: 25.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

CLINICAL CASE OF COMBINED DIABETES INSIPIDUS AND CEREBRAL SALT-WASTING SYNDROME IN A PATIENT WITH CRANIOCEREBRAL AND SPINAL INJURY

Ivanova A.A.,
Lebedeva M.N.,
Pervukhin S.A.,
Abysheva Yu.V.

Novosibirsk Research Institute
of Traumatology and Orthopedics
(Frunze str. 17, Novosibirsk 630091,
Russian Federation)

Corresponding author:
Anastasia A. Ivanova,
e-mail: aivanova.nsk@yandex.ru

ABSTRACT

Introduction. Cerebral salt-wasting syndrome and diabetes insipidus are serious complications of craniocerebral injury and spinal cord injuries. Each of the syndromes in some cases causes a life-threatening condition. This determines the importance of timely diagnosis and emergency intensive care measures. In the literature, there are only single descriptions of combinations of these symptoms in one patient.

Clinical case report. A victim with craniocerebral injury and cervical spinal cord injury underwent, according to emergency indications, emptying and drainage of a tense subgaleal hematoma of the fronto-parieto-occipital region, spinal cord decompression, and stabilization of the spine. Postoperative follow-up and intensive care: on the 1st day the rate of diuresis was 2.5 mL/kg/h, blood glucose level – 14.18 mmol/L, and sodium level – 148–158 mmol/L. The patient was diagnosed with diabetes insipidus, and a therapy with desmopressin at a dose of 0.6 mg/day, restoration of fluid volume with hypotonic solutions, and correction of hyperglycemia was started. On the 4th day blood sodium level was 133 mmol/L, and blood glucose level – 8.67 mmol/L. On the 5th day, hyponatremia of 126–115 mmol/L was noted with a diuresis rate of 4 mL/kg/h and glycemya level of 7.86 mmol/L. The development of cerebral salt-wasting syndrome was diagnosed, and the infusion of hydrocortisone 400 mg/day and of 10% NaCl solution was started. On the 6th day glucose level returned to normal. On the 9th day of follow-up, an increase in the volume of diuresis was again observed, and desmopressin therapy was continued. Stable normalization of water-electrolyte balance, urine output, and glucose levels were observed on the 16th day of follow-up.

Conclusion. Monitoring of fluid balance and electrolyte composition of blood serum, and adequate replacement therapy were the conditions for successful treatment of a rare combination of diabetes insipidus and cerebral salt-wasting syndrome in patients with concomitant craniocerebral and spinal cord injuries.

Key words: cerebral salt-wasting syndrome, diabetes insipidus, craniocerebral injury, spinal cord injuries, hyponatremia, hypernatremia

For citation: Ivanova A.A., Lebedeva M.N., Pervukhin S.A., Abysheva Yu.V. Clinical case of combined diabetes insipidus and cerebral salt-wasting syndrome in a patient with craniocerebral and spinal injury. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 137-145. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.12

Received: 20.04.2021

Accepted: 25.08.2021

Published: 12.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Гипонатриемия – самое часто встречающееся нарушение водно-электролитного баланса, представляющее собой снижение сывороточного натрия до 135 ммоль/л и менее и ассоциирующееся со значимой заболеваемостью и летальностью [1, 2]. При формировании гипонатриемии увеличивается содержание осмотически не связанной воды относительно количества натрия в организме [1]. Церебральный сольтеряющий синдром (ЦСС), характеризующийся в том числе гипонатриемией, встречается у пациентов с травматическим поражением головного мозга в 0,8–34,6 % случаев и регистрируется в различные сроки после травмы [3]. Также гипонатриемия является характерным нарушением для пациентов с травматическим повреждением спинного мозга (СМ) [4]. Своевременная диагностика гипонатриемии крайне важна для сохранения здоровья и снижения смертности при ведении пациентов, особенно в нейрореанимации [5].

Ещё одним водно-электролитным нарушением, приводящим к дисфункции нервной системы, является гипернатриемия, в частности, при несахарном диабете (НД), который развивается у 2–16 % пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ). Сочетание НД и ЦСС редко встречается в клинической практике и сопровождается высокой смертностью пациентов в связи с задержкой постановки правильного диагноза или неадекватным лечением. В литературе описаны лишь единичные случаи сочетанного развития указанных синдромов после удаления опухолей или травматического повреждения головного мозга [6–8]. Нами представлен редкий клинический случай развития НД и ЦСС у пациента с ЧМТ и травмой шейного отдела спинного мозга, потребовавший проведения заместительной терапии, направленной на регуляцию и восстановление водно-электролитных нарушений.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент Р. поступил в ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России 20.05.2018 с тяжёлой сочетанной травмой, полученной в результате автодорожной аварии. Пострадавший доставлен бригадой скорой медицинской помощи. На этапе транспортировки в связи с нестабильной гемодинамикой начаты введение норэпинефрина 0,24 мкг/кг/мин и инфузионная терапия кристаллоидами в объёме 1000 мл и коллоидами в объёме 250 мл. На момент поступления состояние пострадавшего тяжёлое: контакт затруднён, уровень сознания – оглушение (14 баллов по шкале комы Глазго), дыхание самостоятельное, сатурация 100 % на фоне инсуффляции увлажнённого кислорода 4 л/мин, артериальное давление – 84/54 мм рт. ст., пульс – 45 в минуту. Выраженность гипотонии и наличие брадикардии свидетельствовали о наличии у пациента нейрогенного шока. С целью проведения интенсивной терапии была катетеризована внутренняя яремная вена справа, продолжена вазопрессорная поддержка норэпинефрином 0,24 мкг/кг/мин. Центральное венозное давление (ЦВД) – 0 см водного столба. Осмотр и обследование

пациента проходили в условиях мониторинга показателей центральной гемодинамики (монитор NISCOMO, Германия). В связи со снижением сердечного индекса (СИ) менее 3 л/мин/м² начата инотропная поддержка добутамином 3,0 мкг/кг/мин, инфузия кристаллоидов в объёме 500 мл. На фоне проводимой терапии гемодинамика стабилизирована: артериальное давление – 123/76 мм рт. ст., пульс – 78 в минуту. Пациент консультирован травматологом, нейрохирургом. Проведено предоперационное обследование, включая лучевую и лабораторную диагностику. По данным клинико-биохимического исследования крови, уровень натрия составил 136 ммоль/л, креатинина – 43 мкмоль/л, мочевины – 4,98 ммоль/л, гликемия – 10,14 ммоль/л. Ориентировочная масса тела – 55 кг. По поводу выявленной гипергликемии пациент консультирован эндокринологом. В соответствии с заключением специалиста нельзя исключить наличие впервые выявленного сахарного диабета 1-го типа.

Основной диагноз при поступлении: сочетанная позвоночно-спинномозговая травма. Закрытый правосторонний осложнённый сцепившийся вывих позвонка C_{VI}. Перелом дуги позвонков C_{VI}, C_V, дуги позвонка C_{IV} с переходом на рёберно-поперечный отросток справа, перелом рёберно-поперечного отростка позвонка C_{III}. Компрессионный клиновидный перелом тела позвонка C_{VII}. Перелом передней и задней дуги позвонка C_I (перелом Джефферсона) (рис. 1).



РИС. 1.
Закрытый правосторонний осложнённый сцепившийся вывих позвонка C_{VI}. Компрессионный клиновидный перелом тела позвонка C_{VII}

FIG. 1.
Closed right-sided complicated interlocking dislocation of the C_{VI} vertebra. Compression wedge-shaped fracture of the body of the C_{VII} vertebra

Ушиб, компрессия СМ на уровне шейного утолщения. Верхний парапарез, нижняя параплегия. Нарушение функции тазовых органов. ASIA B. Закрытая черепно-мозговая травма. Ушиб головного мозга средней степени тяжести. Перелом основания черепа по средней черепной ямке. Контузионный очаг в базальных отделах височной доли справа. Подпапневротическая гематома в лобно-теменно-затылочной области (рис. 2). Нейрогенный шок. Сопутствующий диагноз: сахарный диабет 1-го типа, впервые выявленный (нельзя исключить). Целевой уровень HbA1c < 6,5 %.



РИС. 2.

Подпапневротическая гематома в лобно-теменно-затылочной области, контузионный очаг в базальных отделах височной доли справа

FIG. 2.

Subgaleal hematoma in the frontoparietal-occipital region, contusion in the basal sections of the temporal lobe on the right

По экстренным показаниям проведено многоэтапное хирургическое лечение, направленное на опорожнение, дренирование напряжённой субпапневротической гематомы лобно-теменно-затылочной области, декомпрессию СМ на уровне C_{VI} – C_{VII} и стабилизацию позвоночника методом вентрального межтелового спондилодеза на уровне C_{VI} – C_{VII} имплантатом из пористого никелида титана с фиксацией пластиной Element Atlantis (Medtronic, США).

Хирургическое вмешательство проводилось в условиях ингаляционной анестезии севофлураном. Гемодинамика поддерживалась инфузией норэпинефрина 0,12 мкг/кг/мин с целевыми значениями среднего артериального давления не менее 85 мм рт. ст. Длительность операции составила 365 мин, кровопотеря – 500 мл. Проведена инфузионная терапия сбалансированным раствором Стерофундин ISO в объёме 1500 мл, объём диуреза – 1900 мл, гликемия – 10,33 ммоль/л. По окончании операции пациент переведён в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на продлённую искусственную

вентиляцию лёгких. Продолжен мониторинг показателей центральной гемодинамики. В связи с нормализацией сердечного индекса введение добутамина прекращено. Учитывая сохраняющееся снижение общего периферического сосудистого сопротивления, продолжена инфузия норэпинефрина. Через 3 часа на фоне восстановления сознания, стабильных показателей гемодинамики и респираторной функции выполнена экстубация трахеи. В 1-е сутки наблюдения пациента в ОРИТ состояние тяжёлое, сознание ясное, дыхание самостоятельное, пациент предъявляет жалобы на головную боль и сухость во рту. Продолжена гемодинамическая поддержка инфузией норэпинефрина в дозе 0,18 мкг/кг/мин. Неврологический дефицит прежний – верхний парапарез, нижняя параплегия. Отмечается увеличенный темп диуреза до 2,5 мл/кг/ч, гипергликемия – 14,18 ммоль/л, гипернатриемия с колебаниями натрия от 148 до 158 ммоль/л. Остальные лабораторные показатели в пределах условно нормальных значений. Пациент осмотрен эндокринологом, установлен диагноз НД. В связи с развитием клиники НД начата заместительная гормональная терапия антидиуретическим гормоном, назначен десмопрессин в дозе 0,6 мг/сут. Объём циркулирующей крови был восстановлен гипотоническими растворами, произведена коррекция гипергликемии подкожным введением инсулина. Расчёт объёма дефицита жидкости проводили по формуле: $(0,6 \times \text{вес пациента}) - [(0,6 \times \text{вес пациента}) \times (140 / \text{Na на актуальный})]$. Определяли баланс введённой/выведенной жидкости каждый час, уровень электролитов крови – каждые 6–8 часов. Поддерживалось состояние нормоволемии под контролем уровня ЦВД. Таким образом, за 1-е сутки пребывания пациента в ОРИТ диурез составил 2700 мл, объём введённой жидкости – 4000 мл.

На 2-е сутки сохранялась полиурия с темпом диуреза до 5–6 мл/кг/ч, гипернатриемия с колебаниями 157–148 ммоль/л. Продолжена заместительная терапия десмопрессином, коррекция водного баланса. Сохраняется жажда. Диурез составил 6550 мл, объём введённой жидкости – 5830 мл. Гликемия – 9,91 ммоль/л.

На фоне проводимой терапии на 3-и и 4-е сутки состояние пациента тяжёлое, сознание ясное. Интенсивность жажды уменьшилась. Намечена чёткая тенденция к снижению уровня сывороточного натрия, показатели которого составили 154–133 ммоль/л, уровень гликемии – 8,67 ммоль/л.

На 4-е сутки на выполненной компьютерной томографии головного мозга обнаружены следы крови в субарахноидальном пространстве задней черепной ямки, в межполушарной щели в затылочной области и в базальных отделах передней черепной ямки, в связи с чем пациент был осмотрен нейрохирургом. Отрицательной динамики в неврологическом статусе не выявлено, дополнительных назначений не потребовалось.

На 5-е сутки отмечена остро развившаяся гипонатриемия: уровень натрия в утренние часы – 126 ммоль/л, в вечерние часы достигал критических значений – 115 ммоль/л. Сохранялся увеличенный темп диуреза – 4 мл/кг/ч, гликемия – 7,86 ммоль/л. Предположено развитие ЦСС, назначена инфузия гидрокортизона 400 мг/сут.,

10%-го раствора NaCl, доза десмопрессина уменьшена до 0,3 мг/сут.

На 6-е сутки сохраняется тяжёлая степень гипонатриемии с уровнем натрия сыворотки крови 116 ммоль/л. Пациент в сознании, но вял и адинамичен, беспокоит головная боль, гликемия – 4,22 ммоль/л. Диурез в пределах 3,5–4 мл/кг/ч. С целью поддержания нормоволемии продолжена инфузионная терапия в соответствии с темпом диуреза. ЦВД – 4 см водного столба.

На 7-е сутки на фоне продолжающейся терапии гипонатриемии в утренние часы – 126 ммоль/л. Сохраняется полиурия, баланс жидкости удовлетворительный, ЦВД – 3 см водного столба. В вечерние часы уровень сывороточного натрия достиг нормальных значений и составил 140 ммоль/л.

На 8-е сутки в связи со стабилизацией гемодинамики прекращена инфузия норэпинефрина. Уровень натрия нормализовался и составил 133–136 ммоль/л, уровень гликемии – 8,4 ммоль/л. Суточный диурез – 2550 мл.

На 9-е сутки гемодинамика стабильная, пациент в сознании, существенных жалоб не предъявляет. Однако отмечается нарастание полиурии с темпом диуреза 6 мл/кг/ч, что потребовало увеличения дозы

десмопрессина до 0,4–0,5 мг/сут. Показатели натрия стабильные (133–143 ммоль/л), уровень гликемии – 7,04–8,96 ммоль/л, впервые выявлена гипокалиемия (K^+ – 2,8 ммоль/л), начата коррекция 4%-м KCl. При выполнении компьютерной томографии органов грудной клетки диагностирована внутригоспитальная левосторонняя полисегментарная пневмония.

На 10-е сутки общее состояние прежнее, сохраняется полиурия, продолжена терапия в прежнем объёме.

На 11–15-е сутки состояние пациента средней степени тяжести, сознание ясное, гемодинамика стабильная, отмечен регресс неврологического дефицита до тетрапареза, уровень электролитов сыворотки крови и гликемии – в пределах нормальных значений, однако сохранялась полиурия, требовавшая продолжения терапии десмопрессином.

С 16–25-х суток отмечена нормализация диуреза, терапия десмопрессином прекращена, показанием для нахождения пациента в ОРИТ явилось лечение внутригоспитальной пневмонии. На рисунке 3 представлены суточные колебания уровня сывороточного натрия.

На рисунке 4 представлена динамика баланса жидкости у пациента в ОРИТ.

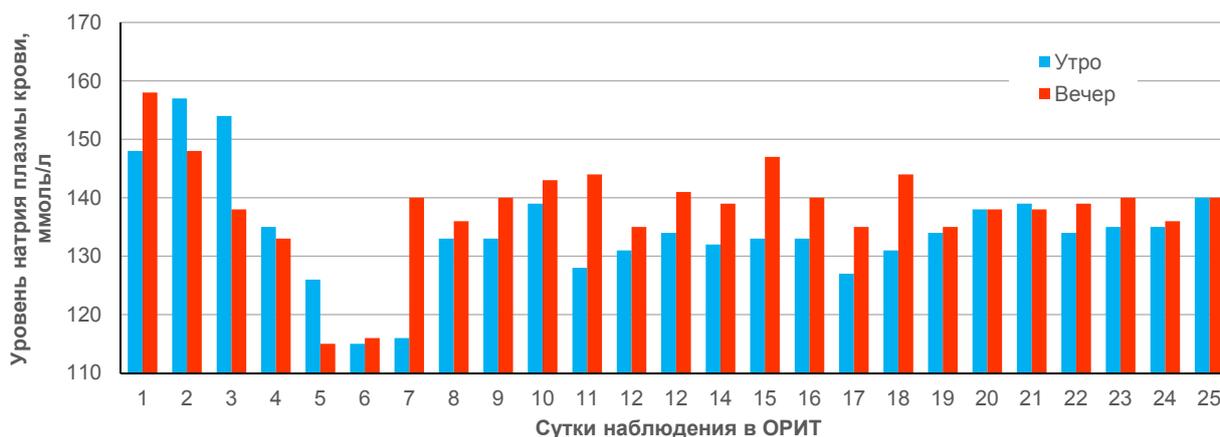


РИС. 3.
Динамика показателей натрия сыворотки крови у пациента в ОРИТ

FIG. 3.
Dynamics of blood serum sodium indices in the patient in ICU

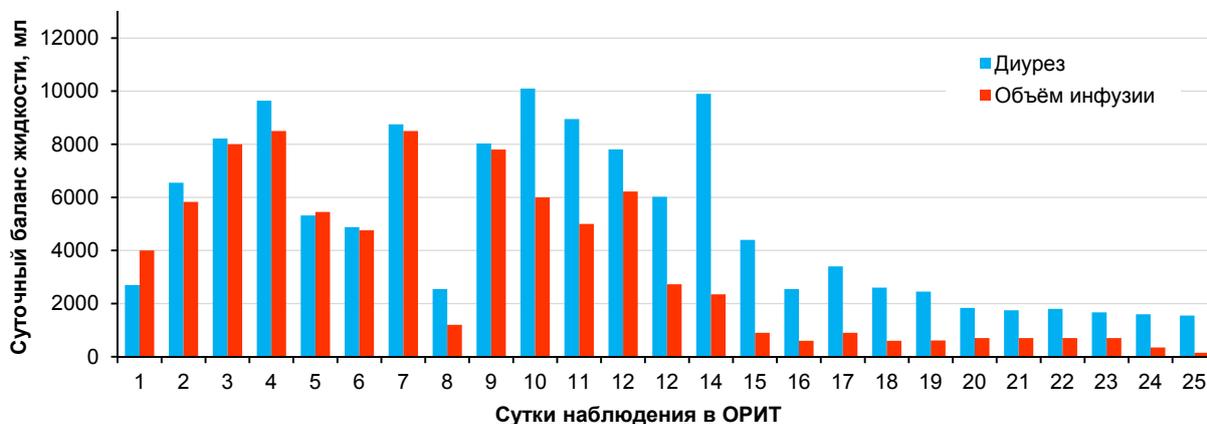


РИС. 4.
Динамика баланса жидкости у пациента в ОРИТ

FIG. 4.
Fluid balance in the patient in ICU

На 25-е сутки в удовлетворительном состоянии пациент переведён в нейрохирургическое отделение.

На 43-и сутки пациент выписан из стационара. Диагноз при выписке был следующим.

Основной диагноз: Сочетанная позвоночно-спинномозговая травма. Закрытый правосторонний осложнённый сцепившийся вывих позвонка C_{VI}. Перелом дуги позвонков C_{VI}, C_{VII}, дуги позвонка C_{IV} с переходом на рёберно-поперечный отросток справа, перелом рёберно-поперечного отростка позвонка C_{III}. Компрессионный клиновидный перелом тела позвонка C_{VIII}. Перелом передней и задней дуги позвонка C_I (перелом Джефферсона). Ушиб, компрессия СМ на уровне шейного утолщения. Верхний парапарез, нижняя параплегия. Нарушение функции тазовых органов. ASIA B. Закрытая черепно-мозговая травма. Ушиб головного мозга средней степени тяжести. Перелом основания черепа по средней черепной ямке. Контузионный очаг в базальных отделах височной доли справа. Подпапневротическая гематома в лобно-теменно-затылочной области. Нейрогенный шок.

Осложнение основного диагноза: Внутригоспитальная левосторонняя полисегментарная S₆, S₉, S₁₀ пневмония, тяжёлая степень.

Сопутствующий диагноз: Центральный НД. ЦСС. Сахарный диабет 1-го типа, впервые выявленный (нельзя исключить). LADA диабет? MODY диабет?

ОБСУЖДЕНИЕ

Центральный несахарный диабет (НД) – тяжёлая патология, включающая в себя нарушение реабсорбции воды и концентрирования мочи почками в связи с дефицитом синтеза и секреции вазопрессина. Факторами риска НД являются, в частности, переломы основания черепа с поражением черепно-мозговых нервов; наличие крови в хиазмальной цистерне и желудочках мозга; краниофасциальное повреждение. Острый НД развивается в сроки от нескольких часов до нескольких суток после ЧМТ, что связано с отёком гипоталамо-гипофизарных структур [7]. Клинически НД проявляется выраженной жаждой, полиурией со сниженной осмолярностью мочи и гипернатриемией. Согласно современным представлениям, для диагностики НД может применяться метод измерения базального уровня аргинин-вазопрессина [9].

Ещё одним водно-электролитным нарушением, приводящим к дисфункции нервной системы, является гипонатриемия. Снижение сывороточного натрия обуславливает осмотический сдвиг воды из экстрацеллюлярного в интрацеллюлярное пространство, что приводит к клеточному набуханию и повышению внутричерепного давления [10]. Определение этиологии гипонатриемии крайне важно для адекватной тактики интенсивной терапии [2]. При гипонатриемии, сопровождающей острую мозговую патологию, дифференциальный диагноз включает в себя следующие состояния: уменьшение объёма жидкости в организме; побочный эффект меди-

каментов; синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАГ); сольтеряющие синдромы – в частности ЦСС [3].

Известно, что даже незначительная травма головы может привести к ЦСС, гипонатриемии и вторичным симптомам [11]. Механизмы ЦСС не до конца понятны, однако имеются данные о роли натрийуретических пептидов в развитии данного состояния у пациентов с ЧМТ [3]. Также существует общее мнение о том, что почки не в состоянии задерживать натрий, что приводит к снижению внеклеточного объёма в различной степени, зависящей от продолжительности нарушения транспорта натрия и объёмов потребления соли. В этой связи в литературе встречается замена термина ЦСС на ренальный сольтеряющий синдром [5].

Дифференцировка ЦСС от СНСАГ при лечении пациентов с повреждениями головного мозга весьма затруднительна из-за значительного перекрытия симптомов и требует применения сложных и дорогостоящих лабораторных тестов, в частности определения в крови копептина – стабильного гликопептида, образующегося из предшественника аргинина-вазопрессина [1, 3, 10–12]. Поэтому наиболее приемлемыми для клинического применения являются следующие диагностические тесты: ответ на восстановление жидкостного баланса; состояние внеклеточного объёма; уровень выделения фракционного натрия; содержание мочевой кислоты в сыворотке крови; фракционное выделение мочевой кислоты после коррекции гипонатриемии [5, 13].

Гипонатриемия, в основе которой лежат различные патофизиологические механизмы, также является частым состоянием после травмы СМ [4]. В частности увеличение давление спинномозговой жидкости в комбинации с другими факторами при травме шейного отдела СМ может приводить к СНСАГ. В свою очередь острая травма шейного отдела СМ, осложнённая гипонатриемией, может обуславливать повышение давления спинномозговой жидкости [14, 15]. При этом адекватная и своевременная коррекция электролитного дисбаланса является решающей при восстановлении пациентов со спинномозговой травмой [4].

З.Г. Марутян и соавт. описали случай редкого сочетания острого транзиторного НД и ЦСС у пациента с ЧМТ. Как отмечают авторы публикации, острый транзиторный центральный НД был вызван повреждениями вследствие полученной травмы, в то время как вторичное поражение гипоталамо-гипофизарных структур, вызванное ишемией, привело к развитию ЦСС [6].

Х. Wu et al. также изучали пациентов с комбинацией НД и ЦСС после ЧМТ. Они отмечают, что уровень сывороточного натрия может быть нормальным при сочетании НД и ЦСС, что осложняет диагностику, так как данный показатель является наиболее широко используемым при постановке диагноза [7].

В описанном нами клиническом случае у пациента имело место сочетание двух патологий, предрасполагающих к развитию водно-электролитных нарушений: ЧМТ и травмы шейного отдела СМ. Диагноз НД

был установлен в раннем послеоперационном периоде на основании зарегистрированной стойкой гипернатриемии и полиурии. Учитывая сроки манифестации клиники НД (вторые сутки послеоперационного периода), имел место острый транзиторный НД. Снижение концентрации натрия в сыворотке крови проводилось со скоростью не более 0,5 ммоль/л/ч во избежание развития отёка мозга вследствие клеточной гипергидратации. Ведущей причиной развития острого НД, на наш взгляд, явился характер имеющейся ЧМТ, в частности перелом основания черепа. Вместе с тем мы не исключаем и влияния на развитие НД нейрогенного шока, имеющегося у пациента и связанного с травмой шейного отдела СМ. На 5-е сутки послеоперационного наблюдения у пациента была зарегистрирована острая гипонатриемия со снижением показателей сывороточного натрия до критических значений. Причинами развития гипонатриемии, на наш взгляд, могли явиться несколько факторов: травма шейного отдела СМ; наличие субарахноидального кровоизлияния; нарушение симпатической иннервации почек, – что созвучно с мнением других авторов [13]. Дифференциальный диагноз причин развития гипонатриемии является сложным в связи с отсутствием в настоящий момент абсолютных дифференциально-диагностических критериев [12, 16]. Важным диагностическим фактором при дифференцировке ЦСС и СНСАГ может быть ответ на проводимую терапию. Известно, что гипонатриемия в связи с ЦСС корригируется при восстановлении жидкостного баланса, назначении гипертонического раствора NaCl и флудокортизона (класс IIa, уровень доказательности Б), в то время как при СНСАГ положительная динамика наблюдается при восполнении жидкости и назначении антагонистов рецепторов вазопрессина-2 [13]. R. Rajagopal et al. также утверждают, что раннее назначение флудокортизона помогает успешно корригировать гипонатриемию даже без необходимости дифференцировки СНСАГ и ЦСС [10]. Тем не менее, мы проводили дифференциальную диагностику гипонатриемии. Для исключения вероятности развития гипонатриемии, связанной с гипергликемией, имеющейся у пациента, оценка показателей сывороточного натрия проводилась с поправкой на уровень глюкозы крови. При расчёте истинных значений натрия сыворотки разница с лабораторными данными была минимальной. Согласно существующим Европейским рекомендациям, объективными лабораторными критериями для определения причин гипонатриемии являются осмоляльность крови и мочи, уровень натрия мочи. Однако, как сообщают Л.И. Астафьева и соавт., вышеуказанные обследования не выполняются рутинно даже в крупных нейрохирургических центрах [16]. Мы установили диагноз ЦСС, основываясь на остром начале, наличии гипонатриемии тяжёлой степени, значительных объёмах диуреза, отсутствии отёчного синдрома, эффективности проводимой терапии [14]. Нельзя исключить, что ЦСС возник на фоне СНСАГ или явился следствием течения СНСАГ, который в свою очередь был проявлением второй фазы трёхфазного НД [16]. Факт

того, что ЦСС при субарахноидальном кровоизлиянии, имевшем место у описываемого пациента, встречается в несколько раз чаще, чем НД, а также часто регистрируется у пациентов с травмой шейного отдела СМ, свидетельствует в пользу наличия у описываемого нами пациента ЦСС. Именно тщательный мониторинг водно-электролитных нарушений, адекватная коррекция волемического статуса, а также антидиуретическая терапия десмопрессинном и терапия гидрокортизоном, обладающим высокой минералокортикоидной активностью, позволили нам купировать ЦСС в течение 48 часов и избежать дальнейшего поражения центральной нервной системы, стабилизировать пациента и перевести его в профильное отделение. В описанном нами клиническом случае развитие и купирование ЦСС протекали на фоне течения НД, клинические признаки которого отмечались у пациента в течение 16 суток лечения пациента в ОРИТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая картина, мониторинг электролитного состава сыворотки крови, баланса жидкости и адекватная гормональная заместительная терапия явились условиями успешного лечения редкого сочетания несахарного диабета и церебрального сольтеряющего синдрома при черепно-мозговой травме и травме спинного мозга.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Щекочихин Д.Ю., Козловская Н.Л., Копылов Ф.Ю., Сыркин А.Л., Шилов Е.М. Гипонатриемия: клинический подход. *Терапевтический архив*. 2017; 89(8): 134-140. doi: 10.17116/terarkh2017898134-140
2. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Hyponatraemia – presentations and management. *Clin Med (Lond)*. 2017; 17(3): 263-269. doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-263
3. Leonard J, Garrett RE, Salottolo K, Slone DS, Mains CW, Carrick MM, et al. Cerebral salt wasting after traumatic brain injury: A review of the literature. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2015; 23: 98. doi: 10.1186/s13049-015-0180-5
4. Salazar LRM, Agrawal A, Satyarthee GD, Padilla-Zambano HS, Cabrera-Nanclares BV, Mendora-Florez R, et al. Hyponatremia in the acute phase of spinal cord trauma: Review. *J Acute Dis*. 2018; 7(3): 103-107. doi: 10.4103/2221-6189.236823
5. Oh JY, Shin JI. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral/renal salt wasting syndrome: Similarities and differences. *Front Pediatr*. 2015; 2: 146. doi: 10.3389/fped.2014.00146
6. Марутян З.Г., Картавенко В.И., Петриков С.С., Киласева О.Н., Ховрин Д.В., Бармина Т.Г. Водно-электролитные расстройства у пострадавшего с тяжелой черепно-мозговой

травмой. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61(4): 300-304. doi: 10.18821/0201-7563-2016-61-4-300-304

7. Wu X, Zhou X, Gao L, Wu X, Fei L, Mao Y, et al. Diagnosis and management of combined central diabetes insipidus and cerebral salt wasting syndrome after traumatic brain injury. *World Neurosurg*. 2016; 88: 483-487. doi: 10.1016/j.wneu.2015.10.011

8. Costa MM, Esteves C, Castedo JL, Pereira J, Carvalho D. A challenging coexistence of central diabetes insipidus and cerebral salt wasting syndrome: A case report. *J Med Case Rep*. 2018; 12(1): 212. doi: 10.1186/s13256-018-1678-z

9. Robertson GL. Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016; 30(2): 205-218. doi: 10.1016/j.beem.2016.02.007

10. Rajagopal R, Swaminathan G, Nair S, Joseph M. Hyponatremia in traumatic brain injury: A practical management protocol. *World Neurosurg*. 2017; 108: 529-533. doi: 10.1016/j.wneu.2017.09.013

11. Fukuoka T, Tsurumi Y, Tsurumi A. Cerebral salt-wasting syndrome caused by minor head injury. *Case Rep Emerg Med*. 2017; 2017: 8692017. doi: 10.1155/2017/8692017

12. Cui H, He G, Yang S, Lv Y, Jiang Z, Gang X, et al. Inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral salt-wasting syndromes in neurological patients. *Front Neurosci*. 2019; 13: 1170. doi: 10.3389/fnins.2019.01170

13. Nakajima H, Okada H, Hirose K, Murakami T, Shiotsu Y, Kadono M, et al. Cerebral salt-wasting syndrome and inappropriate antidiuretic hormone syndrome after subarachnoid hemorrhaging. *Intern Med*. 2017; 56(6): 677-680. doi: 10.2169/internalmedicine.56.6843

14. Meng Q, Liu X, Wang F, Yu P, Shan Q, Mao Z, et al. Correlation analysis of cerebrospinal fluid pressure after acute cervical cord trauma with hyponatremia. *Biomed Res*. 2015; 26(2): 343-347.

15. Kriz J, Schuck O, Horackova M. Hyponatremia in spinal cord injury patients: new insight into differentiating between the dilution and depletion forms. *Spinal Cord*. 2015; 53(4): 291-296. doi: 10.1038/sc.2014.240

16. Астафьева Л.И., Кутин М.А., Мазеркина Н.А., Непомнящий В.П., Попугаев К.А., Кадашев Б.А., и др. Частота гипонатриемии у нейрохирургических больных (сравнение результатов исследования в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко с данными литературы) и рекомендации по диагностике и лечению. *Вопросы нейрохирургии*. 2016; 1: 57-70. doi: 10.17116/neiro201680157-70

REFERENCES

1. Shchekochikhin DYu, Kozlovskaya NL, Kopylov FYu, Syrkin AI, Shilov EM. Hyponatremia: A clinical approach. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017; 89(8): 134-140. (In Russ.). doi: 10.17116/terarkh2017898134-140

2. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Hyponatraemia – presentations and management. *Clin Med (Lond)*. 2017; 17(3): 263-269. doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-263

3. Leonard J, Garrett RE, Salottolo K, Slone DS, Mains CW, Carrick MM, et al. Cerebral salt wasting after traumatic brain injury:

A review of the literature. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2015; 23: 98. doi: 10.1186/s13049-015-0180-5

4. Salazar LRM, Agrawal A, Satyarthee GD, Padilla-Zambano HS, Cabrera-Nanclares BV, Mendora-Florez R, et al. Hyponatremia in the acute phase of spinal cord trauma: Review. *J Acute Dis*. 2018; 7(3): 103-107. doi: 10.4103/2221-6189.236823

5. Oh JY, Shin JI. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral/renal salt wasting syndrome: Similarities and differences. *Front Pediatr*. 2015; 2: 146. doi: 10.3389/fped.2014.00146

6. Marutyan ZG, Kartavenko VI, Petrikov SS, Kilaseva ON, Khovrin DV, Barmina TG. Aquatic and electrolyte disorders at the patient with severe traumatic brain injury. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2016; 61(4): 300-304. (In Russ.). doi: 10.18821/0201-7563-2016-61-4-300-304

7. Wu X, Zhou X, Gao L, Wu X, Fei L, Mao Y, et al. Diagnosis and management of combined central diabetes insipidus and cerebral salt wasting syndrome after traumatic brain injury. *World Neurosurg*. 2016; 88: 483-487. doi: 10.1016/j.wneu.2015.10.011

8. Costa MM, Esteves C, Castedo JL, Pereira J, Carvalho D. A challenging coexistence of central diabetes insipidus and cerebral salt wasting syndrome: A case report. *J Med Case Rep*. 2018; 12(1): 212. doi: 10.1186/s13256-018-1678-z

9. Robertson GL. Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016; 30(2): 205-218. doi: 10.1016/j.beem.2016.02.007

10. Rajagopal R, Swaminathan G, Nair S, Joseph M. Hyponatremia in traumatic brain injury: A practical management protocol. *World Neurosurg*. 2017; 108: 529-533. doi: 10.1016/j.wneu.2017.09.013

11. Fukuoka T, Tsurumi Y, Tsurumi A. Cerebral salt-wasting syndrome caused by minor head injury. *Case Rep Emerg Med*. 2017; 2017: 8692017. doi: 10.1155/2017/8692017

12. Cui H, He G, Yang S, Lv Y, Jiang Z, Gang X, et al. Inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral salt-wasting syndromes in neurological patients. *Front Neurosci*. 2019; 13: 1170. doi: 10.3389/fnins.2019.01170

13. Nakajima H, Okada H, Hirose K, Murakami T, Shiotsu Y, Kadono M, et al. Cerebral salt-wasting syndrome and inappropriate antidiuretic hormone syndrome after subarachnoid hemorrhaging. *Intern Med*. 2017; 56(6): 677-680. doi: 10.2169/internalmedicine.56.6843

14. Meng Q, Liu X, Wang F, Yu P, Shan Q, Mao Z, et al. Correlation analysis of cerebrospinal fluid pressure after acute cervical cord trauma with hyponatremia. *Biomed Res*. 2015; 26(2): 343-347.

15. Kriz J, Schuck O, Horackova M. Hyponatremia in spinal cord injury patients: new insight into differentiating between the dilution and depletion forms. *Spinal Cord*. 2015; 53(4): 291-296. doi: 10.1038/sc.2014.240

16. Astaf'eva LI, Kutin MA, Mazerkina NA, Nepomnyashchiy VP, Popugaev KA, Kadashev BA, et al. The rate of hyponatremia in neurosurgical patients (comparison between the data from the Burdenko Neurosurgical Institute and the literature) and recommendations for the diagnosis and treatment. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2016; 1: 57-70. (In Russ.). doi: 10.17116/neiro201680157-70

Сведения об авторах

Иванова Анастасия Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отделения анестезиологии и реаниматологии, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, e-mail: aivanova.nsk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7815-8487>

Лебедева Майя Николаевна – доктор медицинских наук, начальник научно-исследовательского отделения анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, e-mail: MLebedeva@niito.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9911-8919>

Первухин Сергей Александрович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, e-mail: spervuhin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3287-854X>

Абышева Юлия Викторовна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, e-mail: Yulya_puz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5744-103X>

Information about the authors

Anastasia A. Ivanova – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Scientific Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Anesthesiologist and Intensivist at the Anaesthesiology and Resuscitation Unit, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, e-mail: aivanova.nsk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7815-8487>

Maya N. Lebedeva – Dr. Sc. (Med.), Head of the Scientific Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, e-mail: MLebedeva@niito.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9911-8919>

Sergey A. Pervukhin – Cand. Sc. (Med.), Head of the Intensive Care Unit, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, e-mail: spervuhin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3287-854X>

Yulia V. Abyшева – Anesthesiologist and Intensivist at the intensive Care Unit, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, e-mail: Yulya_puz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5744-103X>

ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

ИММУНОТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ, ОСНОВАННАЯ НА ИНГИБИРОВАНИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕМБРАННОГО БЕЛКА PD-1 И ЕГО ЛИГАНДОВ

Четверяков А.В.,
Цепелев В.Л.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Четверяков Андрей Валерьевич,
e-mail: yasnogorsk94@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Открытие рецептора PD-1 японским учёным Тасуку Хондзё и белка CTLA-4 американским иммунологом Джеймсом Эллисоном стало началом изучения новых регуляторных механизмов активации иммунного ответа. Был введён термин «иммунные контрольные точки», обозначающий систему ингибиторных механизмов, к которым относятся вышеуказанные белки. В обзоре представлены сведения литературы о молекулярной характеристике мембранного белка PD-1 (рецептор запрограммированной клеточной гибели 1) и его значении в регуляции иммунитета. Рассмотрены механизмы использования PD-1 опухолевыми клетками для ускользания от иммунного ответа. Открытие иммунных контрольных точек позволило разработать новый вид терапевтического лечения злокачественных новообразований. В обзоре представлены результаты клинических исследований препаратов, блокирующих взаимодействие мембранного белка PD-1 с его лигандами при различных злокачественных опухолях. К таким препаратам относятся ниволумаб, пембролизумаб, авелумаб. Исследования эффективности применения этих препаратов у пациентов с различными локализациями рака проводились в рамках программ CheckMate, KEYNOTE и JAVELIN Solid Tumor. Некоторые исследования продолжаются. В обзоре представлены и проанализированы результаты изучения клинической эффективности применения препаратов у больных с меланомой, раком лёгкого, почечно-клеточным раком, колоректальным раком, классической лимфомой Ходжкина, карциномой Меркеля и раком желудка. Отмечены как положительные, так и неубедительные результаты в лечении пациентов. Эти данные позволили выявить перспективные направления применения препаратов при определённых локализациях злокачественного процесса, а также определить дозу и время применения препарата для получения объективного положительного ответа на лечение.

Ключевые слова: иммунитет, иммунотерапия опухолей, PD-1, иммунные контрольные точки

Для цитирования: Четверяков А.В., Цепелев В.Л. Иммунотерапия злокачественных опухолей, основанная на ингибировании взаимодействия мембранного белка PD-1 и его лигандов. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 146-159. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.13

Статья поступила: 14.05.2021

Статья принята: 05.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

IMMUNOTHERAPY OF CANCER TUMORS WITH INHIBITION OF PD-1 MEMBRANE PROTEIN AND ITS LIGANDS INTERACTION

**Chetveryakov A.V.,
Tsepelev V.L.**

Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Andrey V. Chetveryakov,
e-mail: yasnogorsk94@gmail.com

ABSTRACT

The identification of the PD-1 receptor by Tasuku Honjo and CTLA-4 by James Allison marked the beginning of the study of new regulatory pathways activating the immune response. The term "immune checkpoints" was introduced to denote the system of inhibitory mechanisms that include these proteins. The review presents the literature data on the molecular characteristics of the membrane protein PD-1 (programmed cell death 1 receptor) and its role in the regulation of immunity. We consider the PD-1 pathways used of by tumor cells to escape the immune response. The discovery of immune checkpoints made it possible to develop a new type of targeting therapy for cancer. The review presents the results of clinical trials of drugs that block the interaction between the PD-1 and its ligands in various types of cancer. These drugs include nivolumab, pembrolizumab, and avelumab. Studies of these drugs efficacy in patients with various types of cancer localization were conducted within the CheckMate, KEYNOTE and JAVELIN Solid Tumor programs, with some research being in progress. We analyze the results of studying the clinical efficacy of the drugs in patients with melanoma, lung cancer, renal cell cancer, colorectal cancer, classical Hodgkin's lymphoma, Merkel carcinoma and stomach cancer. Both positive and inconclusive results in the treatment of patients are noted. These data made it possible to identify promising directions for the use of the drugs in certain localizations of the malignant process, as well as to determine the dose and time of their use to obtain an objective positive response to treatment.

Key words: *immunity, tumor immunotherapy, PD-1, immune control points*

For citation: Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L. Immunotherapy of cancer tumors with inhibition of PD-1 membrane protein and its ligands interaction. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(4): 146-159. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.13

Received: 25.05.2021
Accepted: 05.08.2021
Published: 12.10.2021

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РОЛЬ В ИММУНИТЕТЕ БЕЛКА PD-1

Иммунотерапия злокачественных опухолей находится в состоянии активного изучения и накопления знаний. Данный вид лечения демонстрирует положительные результаты при различных локализациях опухолевого процесса.

В организме существуют механизмы, которые регулируют активацию иммунных процессов и предотвращают повреждение собственных клеток и тканей активированными иммунными клетками. Эти механизмы принято называть иммунологическими контрольными точками (immune check points, ИКТ). Рецептор PD-1 является такой иммунологической контрольной точкой.

В 1992 г. японский иммунолог Тасуку Хондзэ обнаружил на поверхности Т-лимфоцитов мембранный белок PD-1. Функции регулирования иммунного ответа белком PD-1 были изучены в 1999 г. японским учёным Н. Nishimura et al. в исследованиях *in vivo* на нокаутных мышцах [1]. В 2018 г. Тасуку Хондзэ был удостоен Нобелевской премии за вклад в иммунотерапию злокачественных образований, так же как и его американский коллега, Джеймс Эллисон, который в 1995 г. обнаружил клеточный рецептор CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), который участвует в регуляции иммунитета.

Белок запрограммированной гибели клеток или programmed cell death-1 (PD-1 или CD279) является мембранным рецептором, принадлежащим к семейству рецепторов B7:CD28, которое характеризуется наличием ингибирующей ИТМ-последовательности в составе внутриклеточного домена [2]. При инициации иммунного ответа на поверхности Т- и В-клеток отмечается экспрессия рецептора PD-1. Рецептор PD-1 экспрессируется на В-клетках, моноцитах, естественных киллерах (NKs), дендритных клетках (DCs) и активированных CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитах. Экспрессия PD-1 на Т-клетках может быть индуцирована как ТCR-опосредованной активацией, то есть антиген-специфически, так и неспецифически – посредством цитокинов IL-2, IL-7, IL-15 и IL-21 [3]. Мембранный белок PD-1 состоит из 268 аминокислот. Структура PD-1 представлена тремя доменами: внеклеточным иммуноглобулиноподобным доменом V-типа (extracellular), трансмембранным (helical) и внутриклеточным (cytoplasmic). Для реализации своей роли, а именно регулирования Т-клеточного ответа путём угнетения эффекторных функций (цитотоксичность, секреция цитокинов) и пролиферации Т-клеток, рецептор PD-1 взаимодействует с лигандами PD-L1 (Programmed cell death ligand 1, B7-H1, CD274) и PD-L2 (Programmed cell death ligand 2, B7-DC, CD273) [4, 5, 6]. PD-L1 экспрессируется на поверхности лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток. Экспрессия PD-L2 ограничена лишь макрофагами и дендритными клетками [5].

Экспрессия PD-1 и взаимодействие этого рецептора с лигандами PD-L1 и PD-L2 обусловлена активацией

Т-клеток. Этот процесс служит триггером и запускает апоптоз CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов [7, 8, 9]. Иницирование апоптоза осуществляется через тирозин-фосфатазу SHP 1 и 2 (Scr homology region 2 domain-containing phosphatase). Последняя ингибирует сигнальный путь PI3K (Phosphoinositide 3-kinases)/Akt, а также угнетает передачу сигналов Т-клеточного рецептора [10].

Кроме сигнального пути PI3K, существует связь между митоген-активированной протеинкиназой (mitogen-activated protein kinase, MAPK) и PD-1, PD-L1. Сигнальный путь MAPK является системой преобразования внеклеточных сигналов во внутриклеточные ответы и регулирует пролиферацию, дифференцировку и гибель клеток. Включает в себя сигнальные пути ERK (extracellular signal-regulated kinase), ERK-5 (extracellular signal-regulated kinase 5), JNK (c-Jun N-terminal kinase) и p-P38 (mitogen-activated protein kinases) [11]. В исследованиях T.S. Stutvoet et al. показано, что ингибирование MAPK-пути препятствует экспрессии эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor, EGF) и IFN-гамма-индуцированной мРНК гена CD274, а также самого белка PD-L1 [12]. Кроме этого, в исследованиях S. Jalali et al. отмечена связь между PD-L1 и MAPK в клетках лимфомы Ходжкина. При использовании моноклональных антител против PD-L1 отмечено снижение p-P38 и p-ERK в клетках лимфомы Ходжкина [13].

Была выявлена связь между сигнальным путём JAK-STAT и экспрессией PD-L1. Сигнальный путь JAK-STAT является ключевым регулятором клеточной пролиферации, дифференцировки, миграции, апоптоза и передачи этих сигналов в ядро клетки, с последующей активацией процессов клеточного деления и дифференцировки [14]. В исследованиях учёного Toshifumi было выявлено, что AG490 который является ингибитором JAK2 (один из белков сигнального пути JAK-STAT), подавляет повышенную экспрессию PD-L1 как на уровне мРНК, так и на уровне самого белка [15]. Эти результаты подтверждают, что путь JAK-STAT участвует в регуляции экспрессии PD-L1. Кроме того, рецептор фактора роста фибробластов FGFR2 (fibroblast growth factor receptor 2) активировал сигнальный путь JAK-STAT, что в свою очередь сопровождалось экспрессией PD-L1. Этот эффект может быть заблокирован при использовании ингибиторов JAK [16].

В 2002 г. была показана экспрессия рецептора PD-L1 на поверхности опухолей. Это означало, что лиганд PD-L1 может быть вовлечён в процесс «ускользания» от иммунного надзора. Опухолевые клетки инициируют экспрессию PD-L1 в ответ на высокое количество провоспалительных цитокинов. В свою очередь взаимодействие PD-1 и PD-L1 ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов и их эффекторные функции, а также выработку ими цитокинов и хемокинов [17, 18, 19]. Существует две известные модели, по которым опухолевые клетки способны экспрессировать PD-L1: нативная и адаптивная. В нативной модели клетки уже продуцируют лиганд. В адаптивной модели только воздействие CD8+ Т-лимфоцитов активирует экспрессию лиганда PD-L1 опухолью [20, 21].

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ, ИНГИБИРУЮЩИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕМБРАННОГО БЕЛКА PD-1 И ЕГО ЛИГАНДОВ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Понимание вышеописанных механизмов послужило толчком к разработке и внедрению в клиническую практику препаратов способных блокировать взаимодействие белка PD-1 с PD-L1 и PD-L2, что позволяет иммунной системе распознать опухоль. Первые исследования принадлежат японскому учёному и иммунологу С. Вонгу, который применил антитела к оси PD-1/PD-L1 у группы мышей с искусственно имплантированными злокачественными клетками. Было отмечено, что блокирование оси увеличивало выживаемость мышей по сравнению с контрольной группой, в которой животные получали плацебо. Следует отметить, что это исследование раскрыло новый механизм приобретённой резистентности против злокачественных клеток. Мы полагаем, что исследование стало одной из перспективных терапевтических стратегий для оптимизации клинических исходов у пациентов со злокачественными новообразованиями [9, 22].

Исследования Вонга были замечены научным сообществом, а также фармацевтическими компаниями. Поэтому появление первых тестовых препаратов, действие которых основано на блокировании оси PD-1/PD-L1, не заставило себя долго ждать. Первым препаратом, который имел вышеуказанный механизм, стал ниволумаб, созданный фармацевтической компанией «Оно Pharmaceutical». Первые исследования начались в 2006 г. в рамках программы CheckMate. В 2012 г. были опубликованы данные исследования CheckMate 003 под руководством National Comprehensive Cancer Network (NCCN), в котором применяли препарат ниволумаб у 296 пациентов с неоперабельными, рецидивирующими или метастатическими солидными опухолями [23]. Целью исследования стала оценка клинической эффективности применения лекарственного средства, а также изучение толерантности пациентов к новому виду лечения. Препарат использовали в разной дозировке, которую варьировали от 0,1 до 10 мг/кг. Введение лекарственного средства осуществляли один раз в 2 недели в течение 2 лет. В исследование были включены пациенты с немелкоклеточным раком лёгкого, меланомой, почечно-клеточным раком, колоректальным раком и раком простаты. Больные имели «запущенную форму заболевания». Это понятие включает неоперабельные опухолевые процессы, рецидив заболевания после проведённого одного из видов системного лечения (химиотерапия, химиолучевое лечение), а также факт наличия отдалённых метастазов. Результаты лечения оценивали по критериям RECIST 1.1, а также методами лучевой диагностики (рентгенографии, мультиспиральной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии) и эндоскопическими методами. Критерии оценки включали: частичный ответ (partial response) – уменьшение суммы

диаметров очагов не менее чем на 30 %; полный ответ (complete response) – исчезновение всех очагов, а также ось прежде увеличенных лимфатических узлов должна иметь размер менее 10 мм; прогрессирующее заболевание (progressive disease) – появление новых очагов и/или увеличение диаметра основного очага на 20 % и более. Частичный ответ был выявлен при дозе препарата 3 мг/кг. Положительный эффект (частичный ответ) на иммунотерапию был выявлен у больных с меланомой (в 28 % случаев), почечно-клеточным раком (27 %) и немелкоклеточным раком лёгкого (18 %). У пациентов с раком толстой кишки и раком простаты клиническая эффективность препарата не была выявлена [4]. Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что изучение эффективности применения ниволумаба у такой большой группы больных с пятью локализациями злокачественного процесса позволило определить перспективные направления дальнейших исследований. Также мы считаем, что применение данного препарата стимулировало иммунитет против опухолевых клеток и продемонстрировало увеличение времени контроля над опухолью. Такие обнадеживающие клинические результаты подтвердили важность блокирования PD/PD-L1 в качестве мишени для иммунотерапии рака.

Поэтому в 2014 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение ниволумаба в качестве таргетного препарата в лечении меланомы. По данным третьей фазы клинических исследований CheckMate 037, препарат ниволумаб был назначен пациентам с прогрессирующим метастатической меланомы на фоне приёма ипилимумаба (моноклональное антитело к рецептору CTLA-4). Ниволумаб применяли в стандартной дозе 3 мг/кг, один раз в день, каждые 2 недели в течение 24 недель. Группа сравнения получала химиотерапию цитостатическим противоопухолевым препаратом алкилирующего типа действия – дакарбазином в дозировке 1000 мг/м² или цитотоксическим противоопухолевым препаратом из группы таксанов – паклитакселом в дозировке 75 мг/м² в комбинации с цитостатическим препаратом карбоплатином. В группе пациентов, получавших ниволумаб, частичный ответ был отмечен в 32 % случаев. В группе больных, получавших только химиотерапию, частичный ответ был зафиксирован в 11 % случаев. Общая выживаемость (ОВ) составила 15,7 месяца. У больных, которые получали только химиотерапию, общая выживаемость составила 14,4 месяца [24]. Необходимо отметить, что ниволумаб продемонстрировал более высокие показатели полного и частичного ответа на терапию, чем антитела к CTLA-4. Мы считаем, что такие результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку высокие показатели ответа не повлияли на общую выживаемость. Однако проявление побочных явлений при применении ниволумаба было ниже, чем при приёме антител к CTLA-4, поэтому мы считаем, что предпочтительнее было продолжить изучение ниволумаба.

Перспективным направлением иммунотерапии злокачественных новообразований является одновремен-

ное применение препарата ипилимумаба и ниволумаба. Поэтому в 2013 г. была выполнена первая фаза исследований CheckMate 004, которая включала группу из пациентов, получивших комбинированную терапию ниволумабом и ипилимумабом, и группу из пациентов, получивших лечение только одним препаратом [25, 26]. Независимо от группы (монотерапия или комбинированное лечение) ниволумаб применяли в дозе 1 мг/кг один раз в день каждые 2 недели. Препарат ипилимумаб использовали в дозе 3 мг/кг, один раз в неделю, каждые 2 недели. Общая продолжительность исследования составила 24 недели. В группе с комбинированным лечением частичный ответ был зафиксирован у 53 % пациентов от общего количества исследуемых. В некоторых случаях размер опухоли уменьшился на 80 %. У каждого больного, который получал терапию двумя препаратами, были отмечены побочные эффекты в виде тошноты, рвоты, лихорадки, озноба или сыпи. У пациентов с последовательным применением одного препарата лишь в 18 % был отмечен частичный ответ [27]. Следует отметить, что поиск оптимального режима применения ниволумаба нашёл себя в комбинации с ипилимумабом. Одновременное применение этих препаратов позволило достигнуть клинической эффективности, отличной от данных, полученных при монотерапии. Это был значительный успех, а также индикатор правильного курса поиска новых методов иммунотерапии рака.

Успешное использование моноклональных антител при меланоме явилось пусковым моментом для более детального изучения эффективности ниволумаба у пациентов с другими локализациями злокачественных новообразований. В 2015 г. было проведено исследование в рамках программы CheckMate 017, в котором приняли участие пациенты с плоскоклеточным немелкоклеточным раком лёгкого (ПНМРЛ). Целью исследования было определение эффективности препарата ниволумаба у больных с ПНМРЛ. Ниволумаб применяли в дозе 3 мг/кг один раз каждые 2 недели в течение 22 недель. Результаты лечения сравнивали с результатами пациентов, получавших полусинтетическое цитостатическое лекарственное средство – доцетаксел в дозе 75 мг/м². Общая выживаемость больных, получавших ниволумаб, составила 9,2 месяца, у пациентов, получавших химиотерапию – 6 месяцев [28]. Резюмируя данные исследования, следует отметить, что преимущество применения ниволумаба по сравнению с химиотерапией очевидно. У пациентов, получавших ниволумаб, общая выживаемость, частота ответов без прогрессирования были значительно выше, чем у больных, лечившихся доцетакселом. Однако, по нашему мнению, наиболее значимым результатом лечения является уменьшение размеров опухоли, что позволяет купировать такие клинические проявления как дыхательная недостаточность, синдром «верхней поллой вены», опухолевая интоксикация и др. Регресс опухолевого субстрата в этом исследовании отмечен не был.

Исследования эффективности применения ниволумаба у пациентов с раком лёгкого были продолжены. Было высказано предположение о том, что достижение

желаемой клинической эффективности зависит от гистологической формы опухоли. Поэтому в 2015 г. было выполнено исследование CheckMate 057, целью которого стало определение эффективности ниволумаба в группе больных с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком лёгкого (ННМРЛ). Ниволумаб применяли в дозе 3 мг/кг один раз каждые 2 недели в течение 22 недель. Группа сравнения – пациенты, которые получали доцетаксел в дозе 75 мг/м². В исследовании CheckMate 057 общая выживаемость пациентов, получавших ниволумаб, составила 12,2 месяца, в группе больных, получавших доцетаксел – 9,4 месяца [29]. Следует отметить, что применение ниволумаба у пациентов с ННМРЛ также позволило увеличить показатели общей выживаемости и длительности контроля над течением процесса в сравнении с доцетакселом. Исследование эффективности препарата при другой гистологической форме опухоли не принесло значительного прорыва в лечении больных с раком лёгкого.

Накопление данных о результатах применения моноклональных антител к оси PD-1/PD-L1 продолжилось изучением клинической эффективности ниволумаба у пациентов с раком почки. В 2016 г. на 15-м международном симпозиуме «Лечение рака почки» в Майями были представлены результаты исследований, проведённых в рамках программы CheckMate 010. Целью исследования была оценка эффективности применения ниволумаба у пациентов с метастатическим раком почки. На первом этапе исследования под наблюдением находилось 34 пациента. Ниволумаб применяли в различных дозировках от 1 до 10 мг/кг. Период исследования составил 22 недели, частота приёма препарата была один раз в две недели. Наибольшая эффективность препарата отмечена в дозировке 10 мг/кг. На втором этапе исследования CheckMate 010 группу участников расширили до 168 человек, которые ранее проходили курс таргетной терапии противоопухолевым низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназ – сунитинибом. Целью исследования стало определение сроков общей выживаемости пациентов. Ниволумаб применяли в дозе 0,3 мг/кг, 2 мг/кг и 10 мг/кг. После завершения лечения общая выживаемость у пациентов, получавших ниволумаб в дозе 0,3 мг/кг, составила 18,5 месяца, в дозе 2 мг/кг – 25,5 месяца и в дозе 10 мг/кг – 24,8 месяца [30, 31]. В 2017 г. исследования эффективности ниволумаба у пациентов с раком почки были продолжены. Целью исследования стало определение общей выживаемости пациентов, получавших ниволумаб, и пациентов, получавших препарат из класса иммунодепрессантов, ингибитора пролиферативных сигналов – эверолимус. Ниволумаб применяли в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели. Эверолимус использовался в дозе 10 мг в сутки. В группе пациентов, получавших ниволумаб, общая выживаемость составила 26 месяцев, в то же время у больных, получавших эверолимус, данный показатель составил 19,7 месяца [32]. На этот раз была выявлена очередная локализация, с положительными результатами применения новой терапевтической стратегии лечения рака почки – моноклональных антител к оси PD1/PD-L1. Применение ниволумаба демон-

стрировало увеличение общей выживаемости и уменьшение размеров опухоли в сравнении с терапией эверолимусом и сунитинибом. Мы считаем, что благодаря таким результатам сейчас ниволумаб включён во 2-ю линию терапии светлоклеточного рака почки. Следует также отметить низкий уровень токсичности препарата.

Успех терапии ниволумабом и ипилимумабом стал триггером для производства ещё одного препарата, блокирующего ось PD1/PD-L1. В 2014 г. FDA одобрило исследование препарата, разработанного фармацевтической компанией MSD – пембролизумаба, который является моноклональным антителом к PD-1, относящимся к классу иммуноглобулинов G4. Препарат пембролизумаб был использован в нерандомизированном исследовании KEYNOTE-001, которое началось в 2011 г. [32]. Исследование направлено на решение нескольких задач: подбор дозы, оценку переносимости и эффективности препарата. В группу наблюдения было включено 1353 пациента с метастатической меланомой и немелкоклеточным раком лёгкого. Также, некоторые пациенты ранее уже получали курс лечения препаратом ниволумаб. Использовали разные дозы препарата пембролизумаб: 1 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг. Исследование продолжалось 22 недели. Результаты лечения оценивали по критериям RECIST 1.1 и в 2016 г. были опубликованы в обзорной статье A. Ribas et al. [33]. Объективные положительные ответы на лечение были зафиксированы у 33 % участников от общего количества пациентов. Полный ответ на лечение был отмечен у 8 % больных. Существенных различий в противоопухолевой активности при использовании разных доз (1 мг/кг, 3 мг/кг или 10 мг/кг) препарата выявлено не было. В 2016 г. были представлены данные общей выживаемости. Трёхлетняя выживаемость была зафиксирована у 40 % пациентов от общего количества участников [3]. Несомненно, это исследование представляет собой самое продолжительное наблюдение эффективности пембролизумаба у пациентов с меланомой и раком лёгкого. Следует отметить увеличение длительности контроля течения заболевания при меланоме. Однако успех именно при данном злокачественном процессе был ожидаем. В целом результаты были оптимистичными, пембролизумаб был включён во вторую линию лечения при метастатической меланоме.

Так как пембролизумаб практически параллельно с ниволумабом был предметом исследования многих научных центров, то и тактика программ изучения была идентична. Следующий шаг заключался в изучении эффективности применения пембролизумаба у пациентов с прогрессированием опухоли на фоне приёма ипилимумаба. Исследование KEYNOTE-002 было выполнено в период с 2012 по 2013 г., в него было включено 540 пациентов с метастатической меланомой, у которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне терапии ипилимумабом (моноклональное антитело к CTLA-4) [34, 26]. Больные получали пембролизумаб в дозах 2 и 10 мг/кг один раз каждые 3 недели. Другие участники получали курс химиотерапии. Окончательные результаты исследования были опубликованы в 2016 г. При дозировке пембролизумаба 2 мг/кг

и 10 мг/кг данные об общей выживаемости более года не имели существенных различий и составили результат в диапазоне от 35 до 38 % случаев от общего количества участников. В группе больных, которые получали химиотерапию, общая выживаемость более года составила 29,7 % случаев [35]. Результаты исследований демонстрировали преимущество пембролизумаба перед химиотерапией, поэтому ему было отдано предпочтение в клинической практике.

Клиническая эффективность блокаторов иммунных контрольных точек была продемонстрирована в рамках многочисленных исследований в условиях американских и европейских исследовательских центров [36]. В России в 2016 г. были зарегистрированы три препарата: ипилимумаб, пембролизумаб и ниволумаб. В 2019 г. на базе клинической больницы № 1 «МЕДСИ» в г. Москве в исследовании приняли участие 114 пациентов (61 мужчина и 53 женщины) в возрасте от 26 до 96 лет с метастатической меланомой (64 пациента), немелкоклеточным раком лёгкого (37 участников) и метастатическим колоректальным раком (13 больных) с высоким уровнем микросателлитной нестабильности [37]. В течение года пациенты получали терапию ниволумабом 3 мг/кг один раз в 2 недели. Частота объективных ответов оценивалась по шкале RECIST 1.1. У пациентов с меланомой число курсов приёма препарата составило 6, медиана наблюдения – 3 месяца. Полный ответ был выявлен у 4 пациентов из 64 участников, частичный ответ – у 7 пациентов, стабилизация процесса – у 8 больных, прогрессирование процесса на фоне терапии выявлено у 11 пациентов. Группа из 11 участников выбыла из-под наблюдения. В группе пациентов с колоректальным раком число курсов составило 8, время наблюдения – 3 месяца. Объективный эффект не был достигнут ни у одного больного, стабилизация наблюдалась у 4 из 13 пациентов, прогрессирование основного процесса зафиксировано у 5 участников. Больные с немелкоклеточным раком лёгкого получали препарат в течение 6 курсов, медиана наблюдения составила также 3 месяца. Из 37 исследуемых 12 пациентов (32,4 %) выбыли из-под наблюдения. Полный ответ был зарегистрирован у одного (2,7 %) пациента из 37. Частичный ответ отмечен у одного больного, неподтверждённое прогрессирование – у 2 пациентов, прогрессирование – у 11 (29,7 %) пациентов. Отечественная модель изучения моноклональных антител показала схожие результаты с исследованиями в рамках программ CheckMate. Ниволумаб также демонстрирует преимущество перед химиотерапией. Следует отметить низкий уровень токсичности препарата в сравнении с данными зарубежных исследователей.

Классическая лимфома Ходжкина – это локализация, которая носит системный характер поражения. Основной подход в лечении этого заболевания заключается в медикаментозной терапии. Отмечено, что классическая лимфома Ходжкина часто демонстрирует сверхэкспрессию лигандов PD-1, что предполагает возможную уязвимость к блокаде оси PD-1/PD-L1. В 2015 г. были объявлены результаты исследования программ CheckMate 039 и CheckMate 205, целью которых стало

определение эффективности препарата ниволумаба у пациентов с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ). Общее количество больных составило 243 человека. Ниволумаб применяли в дозах 1 и 3 мг/кг один раз каждые 2 недели в течение 24 недель. Показатель общей выживаемости без прогрессирования в течение года был отмечен лишь у 19 пациентов [39, 40].

В 2016 г. опубликованы результаты двухэтапного исследования в рамках программы KEYNOTE-087 с применением пембролизумаба у пациентов с классической лимфомой Ходжкина [41]. Целью исследования стало изучение результатов применения пембролизумаба у пациентов, которые до начала лечения получали стандартные виды терапии данной патологии. На первом этапе в исследовании принял участие 31 пациент с рецидивом и прогрессированием классической лимфомы Ходжкина на фоне использования брентуксимаба ведотина (моноклональное антитело к антигену CD30). Общий объективный ответ (полный и частичный) был зафиксирован у 65 % пациентов. Из 65 % случаев в 16 % отмечался полный ответ на лечение. Общая выживаемость без прогрессирования в течение 6 месяцев составила 69 %, в течение года – 46 % случаев. На втором этапе были собраны данные о применении пембролизумаба у 210 больных с диагнозом классической лимфомы Ходжкина. Общий положительный ответ на терапию (частичный и полный) зафиксирован в 69 % случаев от общего количества участников. Полный ответ наблюдался в 22,4 % случаев [43]. В свою очередь больные были разделены на три группы: 1-я группа включала 69 пациентов после получения высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутоТГСК и применением брентуксимаба ведотина. В этой группе общий объективный ответ был достигнут в 73,9 % случаев, полная ремиссия заболевания – в 21,7 % случаев, стабилизация состояния – в 15,9 %, и прогрессирование заболевания было отмечено в 7,2 % случаев. Во 2-ю группу включили 80 человек, получавших лечение брентуксимабом ведотином без ВДХТ и аутоТГСК. В этой группе общий объективный ответ был достигнут в 64,2 % случаев, полная ремиссия заболевания – в 24,7 % случаев, стабилизация состояния – в 12,3 % и прогрессирование заболевания было отмечено в 21 % случаев. Третья группа состояла из 60 пациентов, получавших ВДХТ с трансплантацией аутоТГСК совместно с применением пембролизумаба. У этих участников исследования общий объективный ответ был достигнут в 70 % случаев, полная ремиссия заболевания достигнута в 20 % случаев, стабилизация состояния – в 16,7 % и прогрессирование заболевания было отмечено в 13,3 % случаев [42].

Во время проведения исследования у ряда пациентов было отмечено явление псевдопрогрессирования, суть которого заключалась в увеличении периферических лимфатических узлов и увеличении опухолевых очагов по данным мультиспиральной компьютерной томографии на фоне лекарственной терапии. Однако в дальнейшем происходило наступление истинного противоопухолевого эффекта (уменьшение лимфатических узлов и опухолевого очага). На основании этого в 2016 г.

были предложены критерии LYRIC (Lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria) [44]. Для оценки критерия псевдопрогрессирования была введена категория «неопределённый ответ» (indeterminate response), которая разделена на три типа. Неопределённый ответ первого типа означает увеличение опухоли на 50 % и более в течение 12 недель после начала иммунотерапии. Неопределённый ответ второго типа отражает появление новых очагов или увеличение одного либо нескольких очагов на 50 % и более в любой период иммунотерапии. Неопределённый ответ третьего типа характеризуется накоплением фтордезоксиглюкозы (биологический аналог глюкозы, накапливается в повышенном количестве в клетках злокачественных опухолей) в одном или более очагах без увеличения их размеров, если накопление или рост очагов продолжается через один месяц, то это свидетельствует об истинном прогрессировании. На настоящем этапе накопления знаний, определение этапа иммунотерапии, на котором происходит развитие неопределённого ответа, затруднено [45].

На базе Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова было выполнено исследование пембролизумаба у пациентов с классической лимфомой Ходжкина для оценки эффективности и безопасности иммунотерапии рецидивов и резистентности [38]. В исследовании приняло участие 14 пациентов с рецидивами классической лимфомы Ходжкина после ВДХТ с аутоТГСК, которым вводили препарат в дозе 2 мг/кг один раз каждые 3 недели, но не более 200 мг. Исследование было начато в 2015 г. Выделили отдельный критерий – «лучший ответ» опухоли на иммунотерапию. «Лучший ответ» – это достижение максимальной выраженности ответа и сохранение его в течение некоторого времени без ухудшения. Такой критерий был отмечен у 8 (57 %) пациентов. У одного больного эффект не был оценён ввиду развития летального исхода на фоне основного заболевания. Показатель общей выживаемости во всей группе пациентов на отметке «один год» составил 92,9 % случаев. Общая выживаемость в течение 2 лет была отмечена у 85,7 % пациентов [46]. Применение пембролизумаба позволило увеличить продолжительность жизни у пациентов с классической лимфомой Ходжкина, однако требовалось время для изучения некоторых аспектов, которые включают время проведения иммунотерапии и оценку эффективности этого вида лечения.

Постоянно продолжается поиск наиболее чувствительных локализаций злокачественных новообразований к таргетной терапии. Одной из самых агрессивных злокачественных новообразований является холангиокарцинома. Опухоль исходит из эпителия желчевыводящих протоков. В 2015 г. были опубликованы результаты исследования KEYNOTE-028. В результате проведённого исследования выявлена усиленная экспрессия рецептора PD-1 и его лиганда PD-L1 на поверхности опухолевых клеток. Доказано наличие прямой сильной зависимости между уровнем экспрессии PD-1 и PD-L1 в опухолевой ткани и дифференцировкой опухоли, а также стадией по международной классификации pTNM [47]. В первой фазе исследования KEYNOTE-028, в котором у пациентов

с раком билиарной системы применяли пембролизумаб, удалось достигнуть частичного ответа только у 17 % пациентов. Стабилизация состояния также была отмечена у 17 % больных, которые получали вторую линию лечения до начала применения пембролизумаба [48]. В результате исследования серьёзного улучшения клинического исхода достигнуто не было. Частота ответа на лечение статистически незначима. Мы считаем, что столь агрессивная локализация требует дополнительного изучения. Поэтому в настоящее время ведутся исследования комбинации фторурацила (противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов антагонист пиримидинов) и оксалиплатина (цитостатический препарат алкилирующего типа действия) в сочетании с пембролизумабом в группе пациентов с раком билиарного тракта. В 2019 г. были опубликованы результаты исследования KEYNOTE-158, которое являлось параллельным исследованием KEYNOTE-028 и носило более обширный характер в плане вариативности типов опухоли, которых насчитывалось около 27, наиболее распространёнными из которых были рак эндометрия, желудка, холангиокарцинома и рак поджелудочной железы. Исследование продолжалось в течение 13 месяцев. В конце исследования были достигнуты следующие результаты: полный ответ на лечение наблюдался у 34 % от общего количества больных. Средний показатель выживаемости без прогрессирования составил 4,1 месяца [49]. Нежелательные явления были выявлены почти у половины пациентов, участвующих в исследовании. Такой профиль безопасности ухудшает течение таких агрессивных процессов как рак желудка и поджелудочной железы.

Одновременно с исследованием KEYNOTE-158 были опубликованы результаты исследования учёных «Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина», в котором применяли иммунотерапию у больных с карциномой Меркеля. Данный вид злокачественной опухоли кожи, исходящий из клеток Меркеля, является редкой и агрессивной формой рака с иммуногенной природой [50]. Ряд клинических испытаний, выполненных в период с 2016 по 2018 г., подтверждает, что клетки опухоли экспрессируют PD-L1. Поэтому в лечении данного типа рака были использованы ингибиторы PD-1 и PD-L1 (препарат пембролизумаб и ниволумаб). Положительный ответ на лечение был зафиксирован у пациентов в диапазоне от 32 до 71,4 % от общего количества больных, принявших участие в исследовании. Частота ответа зависела от линии терапии, в которую был включён тот или иной препарат. Если препарат использовался во второй и последующей линиях лечения, то положительный ответ был отмечен в наименьшем количестве случаев. В то же время использование препарата в первой линии терапии показало хорошие результаты, выражающиеся в регистрации высокого числа случаев положительного эффекта [51–54].

В 2017 г. в России был зарегистрирован препарат авелумаб. Данный препарат применили у 6 пациентов с распространённой карциномой Меркеля в рамках программы раннего доступа лекарственных средств в России. Авелумаб применяли один раз в 2 недели в течение

12 месяцев. Установленная доза препарата – 10 мг/кг. Исследование продолжалось до момента прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности препарата. Динамику роста и распространения опухоли оценивали при помощи инструментальных исследований (МСКТ/ПЭТ-КТ всего тела каждые 2 месяца). Были достигнуты следующие результаты: у двоих пациентов зарегистрирован полный ответ (33 %), у одного больного зафиксирована стабилизация заболевания (16 %), у двоих пациентов отмечено прогрессирование заболевания (33 %) и один из участников выбыл из исследования. В процессе лечения был зарегистрирован ряд нежелательных явлений, таких как эритематозная сыпь, повышение печёночных ферментов и нейропатическая боль в конечностях [55]. Мы считаем, что небольшое количество пациентов, которые приняли участие в исследовании, не может объективно отразить перспективность терапевтической стратегии применения данного препарата. Поэтому требуется проведение более масштабного исследования эффективности авелумаба у пациентов с карциномой Меркеля.

К числу злокачественных новообразований, характеризующихся агрессивностью и высокой способностью к метастазированию, относят рак желудка. Ряд клинических наблюдений выявил высокую экспрессию PD-1 и его лигандов (PD-L1, PD-L2) опухолевыми клетками [56]. Поэтому в исследовании KEYNOTE-012 была проведена оценка эффективности пембролизумаба у пациентов с поздними стадиями рака желудка (III, IV стадии), которые получали 2-ю линию терапии. В рамках программы приняло участие 38 больных из исследовательских центров США, Израиля, Японии, Южной Кореи и Тайваня. Пембролизумаб применяли в дозе 10 мг/кг один раз в две недели в течение 24 месяцев до прогрессирования заболевания или развития непереносимых побочных эффектов. Положительный эффект был достигнут в 22 % от общего количества больных. Общая выживаемость составила 11,4 месяца [56].

В 2018 г. были представлены данные исследований программы KEYNOTE-059. В исследовании приняло участие 259 пациентов с гастроэзофагеальным раком, получивших монотерапию пембролизумабом в качестве 3-й и последующих линий терапии. Целью исследования являлась оценка сроков общей выживаемости при использовании препарата в определённой линии лечения. Препарат применяли в дозе 200 мг внутривенно один раз в 3 недели в течение 22 недель или до наступления прогрессирования или непереносимых нежелательных явлений. Показатели общей выживаемости составили 5,6 месяца [57]. Результаты исследований KEYNOTE-012 и KEYNOTE-059 позволили включить препарат пембролизумаб в 3-ю линию лечения рака желудка с отдалёнными метастазами [56, 57].

В рамках первой фазы программы JAVELIN Solid Tumor был применён авелумаб в качестве препарата первой линии при изменении лечения или препарата второй линии при прогрессировании опухолевого процесса. Авелумаб применяли в дозе 10 мг/кг внутривенно один раз каждые две недели. Объективный ответ

ТАБЛИЦА 1
ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОСВЯЩЁННЫЕ ИЗУЧЕНИЮ
КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ,
БЛОКИРУЮЩИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕМБРАННОГО
БЕЛКА PD-1 И ЕГО ЛИГАНДОВ, ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
ФОРМАХ РАКА

TABLE 1
STUDIES DEVOTED TO THE RESEARCH OF THE CLINICAL
EFFICACY OF DRUGS THAT BLOCK THE INTERACTION
OF THE PD-1 MEMBRANE PROTEIN AND ITS LIGANDS
IN VARIOUS FORMS OF CANCER

Вид злокачественного новообразования	Программа исследования	Цель исследования	Результат	Источник
Немелкоклеточный рак лёгкого (НКРЛ), меланома, почечно-клеточный рак (ПКР), рак простаты, колоректальный рак Меланома	CheckMate 003	Определение клинической эффективности ниволумаба при разных локализациях злокачественного процесса	Клиническая эффективность достигнута при меланоме, НКРК и ПКР	[4]
	CheckMate 037	Оценка клинического эффекта применения ниволумаба у пациентов без ответа на лечение ипилимумабом	По показателям: частичный ответ (ЧО) и полный ответ (ПО) ниволумаб оказался эффективнее ипилимумаба. Показатели общей выживаемости остались без изменений.	[24]
Меланома	CheckMate 004	Оценка клинической эффективности при комбинированной терапии (ниволумаб и ипилимумаб)	Применение комбинированного лечения обеспечило значительный регресс опухоли. Однако комбинированное лечение сопровождалось большим количеством побочных явлений (тошнота, озноб, сыпь).	[27]
Плоскоклеточный немелкоклеточный рак лёгкого (ПНМРЛ)	CheckMate 017	Определение клинического эффекта применения ниволумаба у пациентов с ПНМРЛ	Показатели общей выживаемости (ОВ), ЧО, ПО были выше у пациентов, получавших ниволумаб, по сравнению с группой больных, получавших химиотерапию.	[28]
Неплоскоклеточный немелкоклеточный рак лёгкого (ННМРЛ)	CheckMate 057	Определение клинического эффекта применения ниволумаба у пациентов с ННМРЛ	Показатели ОВ, ЧО, ПО были выше у пациентов, получавших ниволумаб, по сравнению с группой больных, получавших химиотерапию.	[29]
Рак почки	CheckMate 010	Определение клинического эффекта применения ниволумаба у пациентов с метастатическим раком почки	Применение ниволумаба демонстрировало увеличение общей выживаемости и уменьшение размеров опухоли в сравнении с химиотерапией.	[30, 31, 32]
Меланома, НКРЛ	KEYNOTE-001	Определение клинической эффективности пембролизумаба при разных локализациях злокачественного процесса	Положительные результаты были достигнуты при применении препарата у пациентов с меланомой. Пембролизумаб был включён во вторую линию лечения при меланоме	[33]
Меланома	KEYNOTE-002	Оценка клинического эффекта применения пембролизумаба у пациентов без ответа на лечение ипилимумабом	Незначительное преимущество показателей в группе пациентов, получавших пембролизумаб, в сравнении с химиотерапией	[35]
Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ)	CheckMate 039, CheckMate 205	Определение клинической эффективности применения ниволумаба	Незначительное увеличение ОВ у малого количества пациентов (7,8 %)	[39, 40]
кЛХ	KEYNOTE-087	Определение клинической эффективности применения пембролизумаба	Высокая частота положительных ответов, зарегистрированы случаи полной ремиссии. Увеличение показателей ОВ.	[42]
Холангиокарцинома	KEYNOTE-028	Определение клинической эффективности применения пембролизумаба	Полученные данные статистически незначимы. Улучшения клинического исхода достигнуто не было.	[48]

был зарегистрирован в 6,7 % случаев от общего количества больных, принявших участие в исследовании. Общая выживаемость составила 11,1 месяца [58].

В сентябре 2018 г. FDA одобрило использование препарата цемиплимаба для лечения пациентов с метастатическим или местнораспространённым плоскоклеточным раком кожи. Стандартная химиотерапия, применяемая при плоскоклеточном раке кожи, на основе препаратов платины имеет выраженную токсичность, что ограничивает её применение у пожилых пациентов. Исследования, направленные на оценку эффекта и подбор дозы цемиплимаба в настоящее время продолжаются [59].

В настоящее время количество исследований, направленных на оценку клинической эффективности препаратов, блокирующих взаимодействие мембранного белка PD-1 и его лигандов, при различных формах рака постоянно увеличивается. Наиболее значимые результаты суммированы в таблице 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие иммунных контрольных точек позволило разработать новый вид терапевтического лечения злокачественных новообразований. Одной из «иммунных контрольных точек» является рецептор PD-1 (рецептор запрограммированной клеточной гибели 1) и его лиганды (PD-L1 и PD-L2). В течение десяти лет были разработаны такие препараты, как ниволумаб, пембролизумаб, авелумаб и другие. Выполнено более сотни исследований опухолевых процессов в рамках программ CheckMate и KEYNOTE. Изучен эффект применения препаратов у больных с меланомой, раком лёгкого, почечно-клеточным раком, колоректальным раком, классической лимфомой Ходжкина, карциномой Меркеля и раком желудка. Препарат ниволумаб продемонстрировал отличные результаты в лечении пациентов с меланомой и метастатическим раком почки. Несмотря на успехи, у больных с колоректальным раком положительного эффекта от применения ниволумаба отмечено не было. Исследование эффективности пембролизумаба у пациентов с лимфомой Ходжкина показывает положительный ответ (частичный и полный) в более чем 60 % случаев. Результаты исследований пембролизумаба у пациентов с раком желудка позволили включить этот препарат в третью линию лечения при распространённом процессе. Вместе с тем, остаются локализации и гистологические формы опухолей, которые требуют изучения эффективности применения моноклональных антител, что приведёт к стабилизации процесса или его регрессии. Поэтому научному сообществу ещё предстоит проделать огромную работу, которая должна выявить механизмы, позволяющие избавить организм от атипичных клеток.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999; 11(2): 141-151. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80089-8
2. Keir ME, Liang SC, Guleria I, Latchman YE, Qipo A, Albacker LA, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T-cell tolerance. *J Exp Med*. 2006; 203(4): 883-895. doi: 10.1084/jem.20051776
3. Massari F, Santoni M, Ciccarese C, Santini D, Alfieri S, Martignoni G, et al. PD-1 blockade therapy in renal cell carcinoma: Current studies and future promises. *Cancer Treat Rev*. 2015; 41(2): 114-121. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.12.01
4. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012; 24(2): 207-212. doi: 10.1016/j.coi.2011.12.009
5. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, Xin Yu, Gaulard Ph, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B-cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B-cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med*. 2003; 198(6): 851-862. doi: 10.1084/jem.20031074
6. Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med*. 1999; 5(12): 1365-1369. doi: 10.1038/70932
7. Galluzzi L, Buque A, Keep O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents. *Cancer Cell*. 2015; 28(6): 690-714. doi: 10.1016/j.ccell.2015.10.012
8. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T-cell activation. *Nat Immunol*. 2001; 2(3): 261-268. doi: 10.1038/85330
9. Zhao C, Telia SH, Del Rivero J, Kommalapati A, Ebebuwa I, Gulley J, et al. Anti-PD-L1 treatment induced central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(2): 365-369. doi: 10.1210/jc.2017-01905
10. Spencer CW, Colm RD, James PA. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov*. 2018; 8(9): 1069-1086. doi: 10.1158/2159-8290
11. Peng Q, Deng Z, Pan H, Gu L, Liu O, Tang Z. Mitogen-activated protein kinase signaling pathway in oral cancer. *Oncol Lett*. 2018; 15(2): 1379-1388. doi: 10.3892/ol.2017.7491
12. Stutvoet TS, Kol A, de Vries EG, de Bruyn M, Fehrmann RS, Terwisscha van Scheltinga AG, et al. MAPK pathway activity plays a key role in PD-L1 expression of lung adenocarcinoma cells. *J Pathol*. 2019; 249(1): 52-64. doi: 10.1002/path.5280
13. Jalali S, Price-Troska T, Bothun C, Villasboas J, Kim HJ, Yang ZZ, et al. Reverse signaling via PD-L1 supports malignant cell growth and survival in classical Hodgkin lymphoma. *Blood Cancer J*. 2019; 9(3): 22. doi: 10.1038/s41408-019-0185-9
14. Groner B, von Manstein V. Jak-Stat signaling and cancer: opportunities, benefits and side effects of targeted inhibition. *Mol Cell Endocrinol*. 2017; 451: 1-14. doi: 10.1016/j.mce.2017.05.033
15. Doi T, Ishikawa T, Okayama T, Oka K, Mizushima K, Yasuda T, et al. The JAK/STAT pathway is involved in the upregulation of PD-L1 expression in pancreatic cancer cell lines. *Oncol Rep*. 2017; 37(3): 1545-1554. doi: 10.3892/or.2017.5399
16. Li P, Huang T, Zou Q, Liu D, Wang Y, Tan X, et al. FGFR2 promotes expression of PD-L1 in colorectal cancer via the JAK/

STAT3 signaling pathway. *J Immunol.* 2019; 202(10): 3065-3075. doi: 10.4049/jimmunol.1801199

17. Ribas A. Adaptive immune resistance: How cancer protects from immune attack. *Cancer Discov.* 2015; 5(9): 915-919. doi: 10.1158/2159-8290

18. Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: Past, present, and future. *J Clin Invest.* 2015; 125(9): 3384-3391. doi: 10.1172/JCI80011

19. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phase's elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol.* 2014; 27: 16-25. doi: 10.1016/j.coi.2014.01.004

20. Swaika A, Hammond WA, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Mol Immunol.* 2015; 67(2 Pt 2): 4-17. doi: 10.1016/j.molimm.2015.02.009

21. Parsa AT, Waldron JS, Panner A, Crane CA, Parney IF, Barry JJ, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med.* 2007; 13(1): 84-88. doi: 10.1038/nm1517

22. Wang C, Thudium KB, Han M, Wang XT, Huang H, Feingersh D, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res.* 2014; 2(9): 846-856. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0040

23. Trinh B, Sanchez GO, Herzig P, Läubli H. Inflammation-induced hypoparathyroidism triggered by combination immune checkpoint blockade for melanoma. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 52. doi: 10.1186/s40425-019-0528-x

24. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, Neyns B, Smylie M, Miller WH Jr, et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in Check Mate 037: A randomized, controlled, open-label phase III trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(4): 383-390. doi: 10.1200/JCO.2016.71.8023

25. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, Carré T, Morange I, Conte-Devolx B, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172(2): 195-204. doi: 10.1530/EJE-14-0845

26. Wilgenhof S, Neyns B. Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barre syndrome in a melanoma patient. *Ann Oncol.* 2011; 22(4): 991-993. doi: 10.1093/annonc/mdr028

27. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013; 369(2): 122-133. doi: 10.1056/NEJMoa1302369

28. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 123-135. doi: 10.1056/NEJMoa1504627

29. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627-1639. doi: 10.1056/NEJMoa1507643

30. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(13): 1430-1437. doi: 10.1200/Jco.2014.59.0703

31. Adapted from poster presented by Plimack ER, et al. 15th International Kidney Cancer Symposium. Miami, FL, USA; 2016.

32. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, et al. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol.* 2016; 34(Suppl 15): 9503-9503. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9503

33. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA.* 2016; 315(15): 1600-1609. doi: 10.1001/jama.2016.4059

34. Patnaik AM, Socibski MA, Gubens MA, Gandhi L, Stevenson J, Bachman RD, et al. Phase 1 study of pembrolizumab (pembro; MK-3475) plus ipilimumab (IPI) as second-line therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): KEYNOTE-021 cohort D. *J Clin Oncol.* 2015; 33(15): 8011. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8011

35. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D, et al. Final overall survival for KEYNOTE-002: pembrolizumab (pembro) versus investigator-choice chemotherapy (chemo) for ipilimumab (ipi)-refractory melanoma. *Ann Oncol.* 2015; 16(8): 908-918. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00083-2

36. Ricciuti B, Genova C, Bassanelli M, De Giglio A, Brambilla M, Metro G, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated beyond progression. *Clin Lung Cancer.* 2019; 20(3): 178-185. doi: 10.1016/j.clcc.2019.02.001

37. Лядова М.А., Пардабекова О.А., Шакиров О.А., Лядов В.К., Федянин М.Ю. Ниволумаб в реальной клинической практике. *Исследования и практика в медицине.* 2019; 6(4): 84-91. doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-8

38. Саржевский В.О., Демина Е.А., Мочкин Н.Е., Спорник А.А., Мамедова А.А., Смирнова Е.Н. и др. Ингибиторы контрольных точек и классическая лимфома Ходжкина: эффективность и безопасность пембролизумаба при рецидивах и рефрактерном течении опухоли (опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России). *Клиническая онкогематология.* 2021; 14(1): 53-62. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-53-62

39. Ansell S, Lesokhin A, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Guttierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 311-319. doi: 10.1056/NEJMoa1411087

40. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: Extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205. *Trial J Clin Oncol.* 2018; 36(14): 1428-1439. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793

41. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot J-M, Zinzani PL, Kuruvilla J, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol.* 2016; 34(31): 3733-3739. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3467

42. Chen R, Zinzani P, Fanale M, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017; 35(19): 2125-2132. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316

43. Zinzani P, Lee H, Armand P, Johnson N, Brice P, Radford J, et al. Three-year follow-up of Keynote-087: Pembrolizumab monotherapy in relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2019; 134(1): 240. doi: 10.1182/blood-2019-127280

44. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jaccene HA, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma

response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016; 128(21): 2489-2496. doi: 10.1182/blood-2016-05-718528

45. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International working group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol*. 2017; 28(7): 1436-1447. doi: 10.1093/annonc/mdx097

46. Лепик К.В. Эффективность и безопасность PD-1 ингибитора (ниволумаба) в лечении резистентной и рецидивирующей лимфомы Ходжкина: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2019.

47. Bang YJ, Doi T, Braud FD, Piha-Paul S, Hollebecque A, Abdul Razak AR, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in patients with advanced biliary tract cancer: Interim results of KEYNOTE-028. *Eur J Cancer*. 2015; 51(3): 112. doi: 10.1016/S0959-8049(16)30326-4

48. Abou-Alfa GK, Macarulla Mercade T, Javle M, Kelley RK, Lubney S, Adeva J, et al. ClarIDHy: A global, phase 3, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) vs placebo in patients with advanced cholangiocarcinoma (CC) with an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation. *Ann Oncol*. 2019; 30(Suppl 5): v851-v934. doi: 10.1093/annonc/mdz394

49. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, de Jesus-Acosta A, Delord J-P, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(1): 1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105

50. Jan der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larranaga N, Tavilla A, Marcos-Gragera R, et al. Rare neuroendocrine tumours: Results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *Eur J Cancer*. 2013; 49(11): 2565-2578. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.029

51. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2016; 374(26): 2542-2552. doi: 10.1056/NEJMoa1603702

52. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, Awada A, De Boer JP, Kudchadkar RR, et al. Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). *Cancer Res*. 2017; 77(13): CT074. doi: 10.1158/1538-7445.AM2017-CT074

53. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: A multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(10): 1374-1385. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30364-3

54. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2018; 6: 7. doi: 10.1186/s40425-017-0310-x

55. Орлова К.В., Назарова В.В., Петенко Н.Н., Демидов Л.В. Авелумаб в лечении пациентов с карциномой Меркеля: первые результаты программы раннего доступа в России. *Злокачественные опухоли*. 2019; 9(1): 53-58. doi: 10.18 027/2224-5057-2019-9-1-53-58

56. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): A multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(6): 717-726. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00175-3

57. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: Phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol*. 2018; 4(5): e180013. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0013

58. Chung HC, Arkenau HT, Lee J, Rha SY, Oh DY, Wyrwicz L, et al. Avelumab (anti-PD-L1) as first-line switch-maintenance or second-line therapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: Phase 1b results from the JAVELIN Solid Tumor trial. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1): 30. doi: 10.1186/s40425-019-0508-1

59. Ogata D, Tsuchida T. Systemic immunotherapy for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2019; 20: 30. doi: 10.1007/s11864-019-0629-2

REFERENCES

1. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999; 11(2): 141-151. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80089-8

2. Keir ME, Liang SC, Guleria I, Latchman YE, Qipo A, Albacker LA, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T-cell tolerance. *J Exp Med*. 2006; 203(4): 883-895. doi: 10.1084/jem.20051776

3. Massari F, Santoni M, Ciccarese C, Santini D, Alfieri S, Martignoni G, et al. PD-1 blockade therapy in renal cell carcinoma: Current studies and future promises. *Cancer Treat Rev*. 2015; 41(2): 114-121. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.12.01

4. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012; 24(2): 207-212. doi: 10.1016/j.coi.2011.12.009

5. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, Xin Yu, Gaulard Ph, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B-cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B-cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med*. 2003; 198(6): 851-862. doi: 10.1084/jem.20031074

6. Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med*. 1999; 5(12): 1365-1369. doi: 10.1038/70932

7. Galluzzi L, Buque A, Keep O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents. *Cancer cell*. 2015; 28(6): 690-714. doi: 10.1016/j.ccell.2015.10.012

8. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T-cell activation. *Nat Immunol*. 2001; 2(3): 261-268. doi: 10.1038/85330

9. Zhao C, Telia SH, Del Rivero J, Kommalapati A, Ebeunuwa I, Gulley J, et al. Anti-PD-L1 treatment induced central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(2): 365-369. doi: 10.1210/jc.2017-01905

10. Spencer CW, Colm RD, James PA. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov*. 2018; 8(9): 1069-1086. doi: 10.1158/2159-8290

11. Peng Q, Deng Z, Pan H, Gu L, Liu O, Tang Z. Mitogen-activated protein kinase signaling pathway in oral cancer. *Oncol Lett*. 2018; 15(2): 1379-1388. doi: 10.3892/ol.2017.7491

12. Stutvoet TS, Kol A, de Vries EG, de Bruyn M, Fehrmann RS, Terwisscha van Scheltinga AG, et al. MAPK pathway activity plays

- a key role in PD-L1 expression of lung adenocarcinoma cells. *J Pathol.* 2019; 249(1): 52-64. doi: 10.1002/path.5280
13. Jalali S, Price-Troska T, Bothun C, Villasboas J, Kim HJ, Yang ZZ, et al. Reverse signaling via PD-L1 supports malignant cell growth and survival in classical Hodgkin lymphoma. *Blood Cancer J.* 2019; 9(3): 22. doi: 10.1038/s41408-019-0185-9
 14. Groner B, von Manstein V. Jak-Stat signaling and cancer: opportunities, benefits and side effects of targeted inhibition. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 451: 1-14. doi: 10.1016/j.mce.2017.05.033
 15. Doi T, Ishikawa T, Okayama T, Oka K, Mizushima K, Yasuda T, et al. The JAK/STAT pathway is involved in the upregulation of PD-L1 expression in pancreatic cancer cell lines. *Oncol Rep.* 2017; 37(3): 1545-1554. doi: 10.3892/or.2017.5399
 16. Li P, Huang T, Zou Q, Liu D, Wang Y, Tan X, et al. FGFR2 promotes expression of PD-L1 in colorectal cancer via the JAK/STAT3 signaling pathway. *J Immunol.* 2019; 202(10): 3065-3075. doi: 10.4049/jimmunol.1801199
 17. Ribas A. Adaptive immune resistance: How cancer protects from immune attack. *Cancer Discov.* 2015; 5(9): 915-919. doi: 10.1158/2159-8290
 18. Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: Past, present, and future. *J Clin Invest.* 2015; 125(9): 3384-3391. doi: 10.1172/JCI80011
 19. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phase's elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol.* 2014; 27: 16-25. doi: 10.1016/j.coi.2014.01.004
 20. Swaika A, Hammond WA, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Mol Immunol.* 2015; 67(2 Pt 2): 4-17. doi: 10.1016/j.molimm.2015.02.009
 21. Parsa AT, Waldron JS, Panner A, Crane CA, Parney IF, Barry JJ, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med.* 2007; 13(1): 84-88. doi: 10.1038/nm1517
 22. Wang C, Thudium KB, Han M, Wang XT, Huang H, Feingersh D, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunology Research.* 2014; 2(9): 846-856. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0040
 23. Trinh B, Sanchez GO, Herzig P, Läubli H. Inflammation-induced hypoparathyroidism triggered by combination immune checkpoint blockade for melanoma. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 52. doi: 10.1186/s40425-019-0528-x
 24. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, Neyns B, Smylie M, Miller WH Jr, et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in Check Mate 037: A randomized, controlled, open-label phase III trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(4): 383-390. doi: 10.1200/JCO.2016.71.8023
 25. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, Carré T, Morange I, Conte-Devolx B, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172(2): 195-204. doi: 10.1530/EJE-14-0845
 26. Wilgenhof S, Neyns B. Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barre syndrome in a melanoma patient. *Ann Oncol.* 2011; 22(4): 991-993. doi: 10.1093/annonc/mdr028
 27. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013; 369(2): 122-133. doi: 10.1056/NEJMoa1302369
 28. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 123-135. doi: 10.1056/NEJMoa1504627
 29. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627-1639. doi: 10.1056/NEJMoa1507643
 30. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(13): 1430-1437. doi: 10.1200/Jco.2014.59.0703
 31. Adapted from poster presented by Plimack ER, et al. 15th International Kidney Cancer Symposium. Miami, FL, USA; 2016.
 32. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, et al. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol.* 2016; 34(Suppl 15): 9503-9503. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9503
 33. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA.* 2016; 315(15): 1600-1609. doi: 10.1001/jama.2016.4059
 34. Patnaik AM, Socibski MA, Gubens MA, Gandhi L, Stevenson J, Bachman RD, et al. Phase 1 study of pembrolizumab (pembro; MK-3475) plus ipilimumab (IPI) as second-line therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): KEYNOTE-021 cohort D. *J Clin Oncol.* 2015; 33(15): 8011. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8011
 35. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D, et al. Final overall survival for KEYNOTE-002: pembrolizumab (pembro) versus investigator-choice chemotherapy (chemo) for ipilimumab (ipi)-refractory melanoma. *Ann Oncol.* 2015; 16(8): 908-918. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00083-2
 36. Ricciuti B, Genova C, Bassanelli M, De Giglio A, Brambilla M, Metro G, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated beyond progression. *Clin Lung Cancer.* 2019; 20(3): 178-185. doi: 10.1016/j.clcc.2019.02.001
 37. Lyadova MA, Pardabekova OA, Shakirov OA, Lyadov VK, Fedyanin MYu. Nivolumab in real clinical practice. *Research and Practical Medicine Journal.* 2019; 6(4): 84-91. (In Russ.). doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-8
 38. Sarzhevskii VO, Demina EA, Mochkin NE, Spornik AA, Mamedova AA, Smirnova EN, et al. Checkpoint inhibitors and classical Hodgkin's lymphoma: Efficacy and safety of pembrolizumab in relapsed/refractory tumor (experience at the N.I. Pirogov Russian National Medical Center of Surgery). *Clinical Oncohematology.* 2021; 14(1): 53-62. (In Russ.). doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-53-62
 39. Ansell S, Lesokhin A, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Guttierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 311-319. doi: 10.1056/NEJMoa1411087
 40. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: Extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205. *Trial J Clin Oncol.* 2018; 36(14): 1428-1439. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793

41. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot J-M, Zinzani PL, Kuvilla J, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol*. 2016; 34(31): 3733-3739. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3467
42. Chen R, Zinzani P, Fanale M, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(19): 2125-2132. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316
43. Zinzani P, Lee H, Armand P, Johnson N, Brice P, Radford J, et al. Three-year follow-up of Keynote-087: Pembrolizumab monotherapy in relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2019; 134(1): 240. doi: 10.1182/blood-2019-127280
44. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jaccene HA, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016; 128(21): 2489-2496. doi: 10.1182/blood-2016-05-718528
45. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International working group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol*. 2017; 28(7): 1436-1447. doi: 10.1093/annonc/mdx097
46. Lepik KV. *Efficacy and safety of PD-1 inhibitor (nivolumab) in the treatment of resistant and recurrent Hodgkin's lymphoma: abstract of the dissertation of the Cand. Sc. (Med.)*. Saint Petersburg; 2019. (In Russ.)
47. Bang YJ, Doi T, Braud FD, Piha-Paul S, Hollebecque A, Abdul Razak AR, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in patients with advanced biliary tract cancer: Interim results of KEYNOTE-028. *Eur J Cancer*. 2015; 51(3): 112. doi: 10.1016/S0959-8049(16)30326-4
48. Abou-Alfa GK, Macarulla Mercade T, Javle M, Kelley RK, Lubney S, Adeva J, et al. ClarIDHy: A global, phase 3, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) vs placebo in patients with advanced cholangiocarcinoma (CC) with an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation. *Ann Oncol*. 2019; 30(Suppl 5): v851-v934. doi: 10.1093/annonc/mdz394
49. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, de Jesus-Acosta A, Delord J-P, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(1): 1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105
50. Jan der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larranaga N, Tavilla A, Marcos-Gragera R, et al. Rare neuroendocrine tumours: Results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *Eur J Cancer*. 2013; 49(11): 2565-2578. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.029
51. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2016; 374(26): 2542-2552. doi: 10.1056/NEJMoa1603702
52. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, Awada A, De Boer JP, Kudchadkar RR, et al. Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). *Cancer Res*. 2017; 77(13): CT074. doi: 10.1158/1538-7445.AM2017-CT074
53. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: A multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(10): 1374-1385. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30364-3
54. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2018; 6: 7. doi: 10.1186/s40425-017-0310-x
55. Orlova KV, Nazarova VV, Petenko NN, Demidov LV. Avelumab in the treatment of patients with Merkel cell carcinoma: Initial results of early access program in Russia. *Malignant tumors*. 2019; 9(1): 53-58. (In Russ.). doi: 10.18 027/2224-5057-2019-9-1-53-58
56. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): A multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(6): 717-726. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00175-3
57. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: Phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol*. 2018; 4(5): e180013. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0013
58. Chung HC, Arkenau HT, Lee J, Rha SY, Oh DY, Wyrwicz L, et al. Avelumab (anti-PD-L1) as first-line switch-maintenance or second-line therapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: Phase 1b results from the JAVELIN Solid Tumor trial. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1): 30. doi: 10.1186/s40425-019-0508-1
59. Ogata D, Tsuchida T. Systemic immunotherapy for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2019; 20: 30. doi: 10.1007/s11864-019-0629-2

Сведения об авторах

Четверяков Андрей Валерьевич – аспирант кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: yasnogorsk94@gmail.com

Целев Виктор Львович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: viktorcepelev@mail.ru

Information about the authors

Andrey V. Chetveryakov – Postgraduate at the Department of the Advanced Level Surgery, Chita State Medical Academy, e-mail: yasnogorsk94@gmail.com

Viktor L. Tsepelev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of the Advanced Level Surgery, Chita State Medical Academy, e-mail: viktorcepelev@mail.ru

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

ПИТАНИЕ ПОДРОСТКОВ – ЖИТЕЛЕЙ СЕЛЬСКИХ РАЙОНОВ РЕСПУБЛИКИ БУРЯТИЯ

Рычкова Л.В.,
Долгих О.А.,
Погодина А.В.,
Астахова Т.А.,
Аюрова Ж.Г.

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Долгих Ольга Александровна,
e-mail: odlg@ya.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Питание подростков является важным фактором их будущего здоровья. Пищевой рацион формируется под воздействием биологических, личностных, семейных, социально-экономических, средовых и культуральных факторов.

Цель: изучить фактическое питание подростков сельских районов Республики Бурятия и провести сравнительную характеристику питания русской и бурятской этнических групп.

Материалы и методы. В исследование было включено 92 сельских подростка 11–17 лет (44 мальчика, 48 девочек). Из них 49 бурят, 43 русских. Фактическое питание оценивали методом записи. Были определены значения энергетической ценности, количественного состава макронутриентов (белки, жиры и углеводы) и микронутриентов (основные группы витаминов и микроэлементов) пищевого рациона. Полученные значения сравнивали с нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах, а также между группами подростков разной этнической принадлежности.

Результаты. Рацион питания сельских подростков не соответствовал принципам сбалансированного питания. Только у 7,6 % подростков в рацион питания входит рыба, молоко и молочные продукты употребляют 38 % респондентов. Энергетическая ценность продуктов питания подростков оказалась значительно ниже физиологической нормы потребностей в пищевой энергии. Содержание в пище основных групп макро- и микронутриентов также не достигало рекомендуемой нормы. Рацион характеризуется дефицитом витаминов групп А, С и D, группы В (за исключением кобаламина), ниацина, биотина, важнейших микроэлементов (кальций, фосфор, йод), высоким содержанием натрия. Отмечен существенный дефицит пищевых волокон. У подростков-бурят выявлен сдвиг соотношения белков, жиров и углеводов в рационе в сторону углеводного компонента (1 : 1,2 : 5,3).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о значительных нарушениях состава пищевого рациона у сельских подростков Бурятии, более выраженные в азиатской подгруппе, и могут служить обоснованием для разработки целевых программ мониторинга питания, направленных на сохранение здоровья подрастающего поколения.

Ключевые слова: фактическое питание, сельские подростки, рацион питания, структура питания, здоровье

Для цитирования: Рычкова Л.В., Долгих О.А., Погодина А.В., Астахова Т.А., Аюрова Ж.Г. Питание подростков – жителей сельских районов Республики Бурятия. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 160-172. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.14

Статья поступила: 08.06.2021

Статья принята: 11.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

DIETARY INTAKE IN INDIGENOUS ADOLESCENTS IN RURAL BURYATIA, RUSSIA

ABSTRACT

Rychkova L.V.,
Dolgikh O.A.,
Pogodina A.V.,
Astakhova T.A.,
Ayurova Zh.G.

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Olga A. Dolgikh,
e-mail: odlg@ya.ru

Background. The diet of adolescents is an important factor in their future health. The diet is formed under the influence of biological, personal, family, socio-economic, environmental, and cultural factors.

The aim: to study the diet of adolescents in rural areas of Buryatia and compare the dietary intake of the Russian and Buryat ethnic groups.

Materials and methods. The study included 92 rural adolescents 11–17 years old (44 boys, 48 girls); 49 of them were Buryats, 43 – Russians. Dietary intake was assessed by the food record method. The intake of energy, macronutrients (proteins, fats and carbohydrates) and micronutrients (major groups of vitamins and trace elements) of the diet was determined. The values obtained were compared with references to daily energy and nutrient intake, and between groups of adolescents of different ethnicity.

Results. The diets of rural adolescents were not balanced. Only 7.6 % of adolescents include fish in their diet. Milk and dairy products are consumed by 38 % of the respondents. Daily energy intake was significantly lower the recommended guidelines. The diet is characterized by a deficiency of vitamins of groups A, C, and D, group B (with the exception of cobalamin), niacin, biotin, essential trace elements (calcium, phosphorus, iodine), high sodium intake. A significant deficiency of dietary fiber has been noted. The Buryats showed a shift in the ratio of proteins, fats and carbohydrates in the diet towards carbohydrates (1 : 1.2 : 5.3).

Conclusion. The results indicate significant disturbances in the composition of the diet in rural adolescents in Buryatia, more pronounced in the Asian subgroup. This can be a rationale for the development of targeted nutrition monitoring programs aimed at preserving the health of the youth.

Key words: dietary intake, rural schoolchildren, food ration, nutrition structure, health

For citation: Rychkova L.V., Dolgikh O.A., Pogodina A.V., Astakhova T.A., Ayurova Zh.G. Dietary intake in indigenous adolescents in rural Buryatia, Russia. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 160-172. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.14

Received: 08.06.2021
Accepted: 11.08.2021
Published: 12.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения утверждает, что правильное питание в течение всей жизни человека является профилактикой основных неинфекционных заболеваний. Рацион подростков важен как фактор сохранения здоровья будущих поколений. Одним из ведущих направлений государственной политики в области здорового образа жизни является разработка программ мониторинга нутриентной обеспеченности детского населения на основе проведения углублённых исследований фактического питания [1–3]. Организм ребёнка характеризуется процессами быстрого роста и развития, интенсивного обмена веществ, для которых необходимы регулярное сбалансированное поступление макро- и микронутриентов [3]. Современные подростки – приверженцы «углеводно-жировой» модели питания с дефицитом полиненасыщенных жирных кислот, белков животного происхождения, пищевых волокон и витаминов, но преобладанием избыточного количества сахара, соли и животных жиров. Социально-экономическое положение населения, недостаточные базовые знания о здоровом образе жизни негативно сказываются на системе питания человека [4].

Большинство исследований качества питания на уровне популяции проводятся в крупных промышленных центрах. В таких городах отчётливо видны изменения в рационе школьников: доступность пищевой продукции быстрого приготовления, сладких газированных напитков, кондитерских и мучных изделий, полуфабрикатов, употребление повышенного количества соли в составе переработанных продуктов (готовых блюд, колбас, сыра и солёных закусок) [2, 5]. Принимая во внимание особенности окружающей среды, социальные условия проживания, экономическое благополучие населения городских и аграрных территорий, будет актуально оценить фактического питания детей и подростков в сельской местности.

Правила питания формируются в детском возрасте с учётом биологических, личностных, семейных, социальных и культуральных факторов [6]. В исторически сложившейся структуре питания народов Бурятии преобладают мясные и молочные продукты в сочетании с небольшим количеством растительной пищи. С появлением в Прибайкалье и Забайкалье русского населения, состав основных компонентов питания кочевников стал более разнообразным [7]. Национальная кухня Бурятии, несмотря на широкое внедрение традиционных русских блюд, занимает главенствующее место [8]. В настоящее время не в полной мере изучены региональные и этнические аспекты проблемы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить фактическое питание детей и подростков сельских районов Республики Бурятия и провести сравнительную характеристику питания русской и бурятской этнических групп.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено поперечное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст 11–17 лет;
- наличие, по меньшей мере, в двух поколениях родителей одной национальности (буряты, сойоты, русские);
- постоянное, с момента рождения, проживание ребёнка на территории данного поселения;
- наличие информированного добровольного согласия родителей/законных представителей подростков, а также самих подростков старше 15 лет на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- задержка физического развития (индекс среднеквадратичного отклонения (SDS, standart deviation score) роста – менее 2 для данного возраста и пола по референсным таблицам Всемирной организации здравоохранения, ВОЗ);
- дефицит веса (SDS индекса массы тела (ИМТ) < 5-го перцентиля).

Условия проведения

Исследование проводили с января 2015 по апрель 2016 г. на территории 9 из 15 сельских муниципальных районов Республики Бурятия [9]. Набор участников проводили из числа всех подростков (сплошная выборка), прошедших плановый ежегодный медицинский осмотр. Все исследуемые старше 15 лет дали письменное добровольное согласие на исследование, дети, не достигшие этого возраста, получили согласие от родителей или законных представителей.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 9 от 08.10.2014).

Оценка фактического питания

Изучение питания проводилась методом записи. Школьники самостоятельно в течение трёх дней регистрировали продукты и блюда, составляющие их рацион, с указанием количества и объёма основных приёмов пищи и перекусов в течение суток. В дальнейшем дневники питания анализировались специалистом. Исключались анкеты, содержащие неполную и недостоверную информацию о рационе. Дальнейшая оценка информации 150 анкет о рационе питания включала в себя кодирование записей с использованием кодификатора готовых блюд и продуктов. Для обработки полученных данных о потребляемых пищевых продуктах, а именно энергетической ценности, количественного состава макро- и микронутриентов каждого продукта и блюда использовали данные о химическом составе российских пищевых продуктов [10] в информационном приложении «Мой здоровый рацион» [11]. Полученные результаты проверяли на предмет правдоподобности. Для оценки правдоподобности инфор-

мации об индивидуальном потреблении энергии с пищей рассчитывали пороговые значения, соответствующие одному стандартному отклонению отношения энергопотребления, рассчитанного по дневниковым записям, к должествующим энерготратам в процентах для данного пола и возраста по формуле. Предоставленные в дневниках данные считали правдоподобными, если процентное соотношение фактического потребления энергии к должествующим энерготратам находилось в диапазоне одного стандартного отклонения [12]. Правдоподобная информация содержалась в 92 дневниках, которые были выбраны для дальнейшего изучения [13].

Статистический анализ

Анализ данных проведён с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 21 (США). Результаты исследования представлены в виде средних значений в группе и среднего квадратичного отклонения ($M \pm СКО$) для непрерывных данных и в виде количественных значений – для дискретных данных. Оценка статистической значимости различий количественных величин проведена с использованием критерия Манна – Уитни, различия частотных характеристик оценивали с помощью критерия Пирсона χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для сравнения суточного потребления энергии и нутриентов между сформированными группами и общей популяцией вычисляли 95%-е доверительные интервалы (ДИ) для средних значений. О статистически значимых различиях говорили, если вычисленный 95% ДИ не включал в себя популяционное среднее.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 92 ребёнка, которые предоставили полную и правдоподобную информацию в дневниках питания. Из них 48 (52,2 %) девочек и 44 (47,8 %) мальчика, 49 (53,3 %) представителей азиатского и 43 (46,7 %) – славянского этноса. Для сравнения с основными нормами физиологических потребностей (НФП) в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации [14] участники дополнительно были разделены на подгруппы среднего школьного (11–13 лет) и подросткового возраста (14–17 лет) (табл. 1, 2).

Фактическое питание сельских детей

Результаты сравнения фактического потребления пищевых веществ с должествующими НФП для каждого пола и возраста представлены в таблицах 1 и 2.

Согласно полученным результатам, энергетическая ценность продуктов питания у мальчиков и девочек данных возрастных групп значительно ниже физиологической нормы потребностей в пищевой энергии. Содержание белков, жиров и углеводов также ниже рекомендуемых значений. Дефицит пищевых волокон в составе продуктов питания детей прослеживается во всех половозрастных группах.

Потребление сельскими школьниками независимо от гендерной принадлежности основных групп витаминов не соответствовало рекомендуемым нормам: выявлен дефицит витамина А (с учётом содержания в рационе β -каротина в пересчёте на ретинол), С и D. Рацион характеризовался недостаточным содержанием витаминов группы В (за исключением кобаламина, который входил в диапазон НФП), ниацина. Уровень витамина Е соответствовал НФП только у мальчиков в возрастной группе 11–13 лет. Анализ данных потребления минеральных веществ говорит о значительном дефиците кальция, йода. Не достигают значений НФП магний, фосфор. Интересно отметить, что содержание железа в рационе подростков мужского пола превышало нормальную физиологическую потребность. Суточное потребление железа девочками 11–13 лет соответствовало НФП, тогда как в рационе девочек 14–17 лет обнаружен дефицит данного микроэлемента. Уровень минеральных веществ каждодневного рациона характеризуется избыточным потреблением калия подростками 11–13 лет, тогда как в питании девочек 14–17 лет существует недостаток этого элемента. Немаловажно то, что рацион подростков обеих возрастных групп характеризует избыточное потребление натрия, что свидетельствует о значительном превышении потребления сельскими подростками поваренной соли.

Группы подростков разной этнической принадлежности были сопоставимы по полу, возрасту, антропометрическим характеристикам и уровню физической активности. В таблице 3 представлена сравнительная характеристика фактического питания двух этнических групп: азиатской и славянской.

Статистически значимые межгрупповые различия определялись в среднесуточной потребляемой энергетической ценности. У детей русской национальности энергетическая ценность питания была существенно выше, чем у представителей бурятского этноса. Рацион славянских подростков по сравнению с бурятами содержал значительно более высокое количество белков, жиров и углеводов.

При сбалансированном питании соотношение между белками, жирами и углеводами соответствует формуле 1 : 1 : 4. Фактический рацион потребления среди подростков русской национальности состоял из макронутриентов в пропорции 1 : 1,1 : 4,7, что являлось близким к формуле сбалансированного питания. Среди подростков бурятской национальности данное соотношение было 1 : 1,2 : 5,3, что свидетельствует об избыточном содержании в пище углеводов.

Согласно нашим данным, красное постное мясо, птица и рыба (продукты, являющиеся основным источником белка) входят в рацион школьников, но процентное соотношение подростков, употребляющих эти продукты, низкое и составляет от 2,3 до 10,2 %. Молоко и молочные продукты употребляют треть детей. Лидирующее положение занимают сладости. Их употребляют в среднесуточном рационе 95,9 % детей бурятской национальности и 88,4 % детей русской национальности.

ТАБЛИЦА 1
СРЕДНЕСУТОЧНОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ ЭНЕРГИИ
И ОСНОВНЫХ ПИЩЕВЫХ ВЕЩЕСТВ СЕЛЬСКИМИ
ДЕВОЧКАМИ В СРАВНЕНИИ С НФП
ДЛЯ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ВОЗРАСТА

TABLE 1
THE AVERAGE DAILY FOOD SUBSTANCES
AND ENERGY COMPARED WITH THE NORMS OF HUMAN
PHYSIOLOGICAL NEEDS OF RURAL GIRLS AGED
11–17 YEARS

Показатели	Девочки 11–13 лет (n = 20)				Девочки 14–17 лет (n = 28)			
	НФП	М/Ме	95% ДИ		НФП	М/Ме	95% ДИ	
Калорийность (ккал) весь день	2300,0	1896,7	1765,2	2028,2	2500,0	2009,7	1882,5	2136,9
Белки (г)	69,0	58,9	52,5	65,3	75,0	58,2	53,3	63,1
Жиры (г)	77,0	61,5	56,2	66,8	83,0	68,2	63,0	73,4
Углеводы (г)	334,0	275,5	256,4	294,6	363,0	289,7	268,0	311,4
Пищевые волокна (г)	20,0	13,7	11,9	15,6	20,0	12,3	10,50	13,73
Витамин А, РЭ (мкг)	800,0	378,8	291,4	466,2	800,0	340,7	296,87	433,30
Витамин В1, тиамин (мг)	1,3	0,8	0,65	0,82	1,3	0,7	0,7	0,8
Витамин В2, рибофлавин (мг)	1,5	1,0	0,8	1,1	1,5	1,0	0,95	1,13
Витамин В5, пантотеновая (мг)	3,5	2,0	1,72	2,59	4,0	2,1	1,9	2,3
Витамин В6, пиридоксин (мг)	1,6	1,1	1,0	1,2	1,6	1,1	0,9	1,2
Витамин В9, фолаты (мкг)	300,0	91,7	64,4	119,0	400,0	64,3	52,98	74,52
Витамин В12, кобаламин (мкг)	3,0	3,1	2,6	3,6	3,0	3,1	2,06	3,31
Витамин С, аскорбиновая (мг)	60,0	30,5	22,0	38,9	70,0	22,5	14,68	27,72
Витамин D, кальциферол (мкг)	10,0	0,3	0,22	0,67	10,0	0,4	0,27	0,69
Витамин Е, альфа-токоферол, ТЭ (мг)	12,0	9,0	8,28	11,72	15,0	10,5	9,5	11,6
Витамин Н, биотин (мкг)	25,0	12,0	10,68	16,89	50,0	16,0	13,4	18,5
Витамин К, филлохинон (мкг)	70,0	6,2	2,57	17,00	100,0	1,5	0,90	4,80
Ниацин (мг)	18,0	10,0	8,8	11,3	18,0	9,1	8,37	10,50
Калий, К (мг)	1500,0	2008,7	1778,8	2238,5	2500,0	1982,7	1768,91	2183,09
Кальций, Са (мг)	1200,0	554,4	487,1	621,6	1200,0	608,9	557,2	660,7
Магний, Mg (мг)	300,0	240,3	175,79	261,33	400,0	224,1	208,5	239,6
Натрий, Na (мг)	1100,0	1987,6	1703,1	2272,2	1300,0	1758,9	1567,2	1950,5
Фосфор, Ph (мг)	1200,0	894,7	802,9	986,6	1200,0	929,4	869,3	989,4
Хлор, Cl (мг)	1900,0	2184,2	1872,8	2495,7	2300,0	1653,4	1529,93	1902,32
Железо, Fe (мг)	15,0	14,4	9,93	16,56	18,0	14,2	12,9	15,5
Йод, I (мкг)	150,0	34,4	30,3	38,6	150,0	33,9	30,5	37,3
Холестерин (мг)	300,0	214,7	133,85	300,30	300,0	229,8	175,72	404,50

Примечание. НФП – нормы физиологических потребностей (табличные данные по «Нормам физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» [14]); М – среднее значение по исследуемой выборке; Ме – медиана по исследуемой выборке; 95% ДИ – 95% доверительный интервал для среднего/медианы по выборке

ТАБЛИЦА 2
СРЕДНЕСУТОЧНОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ ЭНЕРГИИ
И ОСНОВНЫХ ПИЩЕВЫХ ВЕЩЕСТВ СЕЛЬСКИМИ
МАЛЬЧИКАМИ В СРАВНЕНИИ С НФП
ДЛЯ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ВОЗРАСТА

TABLE 2
THE AVERAGE DAILY FOOD SUBSTANCES
AND ENERGY COMPARED WITH THE NORMS OF HUMAN
PHYSIOLOGICAL NEEDS OF RURAL BOYS AGED
11–17 YEARS

Показатели	Мальчики 11–13 лет (n = 26)				Мальчики 14–17 лет (n = 18)			
	НФП	М/Ме	95% ДИ		НФП	М/Ме	95% ДИ	
Калорийность (ккал) весь день	2500,0	2104,7	1984,1	2225,3	2900,0	2198,3	1996,3	2400,3
Белки (г)	75,0	63,2	57,0	69,4	87,0	67,2	59,9	74,4
Жиры (г)	83,0	69,6	64,3	74,9	97,0	73,4	67,0	79,9
Углеводы (г)	363,0	304,8	284,1	325,6	421,0	315,2	281,1	349,3
Пищевые волокна (г)	20,0	13,3	12,00	14,70	20,0	15,6	13,6	17,7
Витамин А, РЭ (мкг)	1000,0	331,7	266,17	377,63	1000,0	310,4	242,77	1075,40
Витамин В1, тиамин (мг)	1,3	0,8	0,7	0,9	1,5	0,8	0,7	0,9
Витамин В2, рибофлавин (мг)	1,5	1,1	1,0	1,1	1,8	1,2	1,1	1,4
Витамин В5, пантотеновая (мг)	3,5	2,2	2,0	2,4	5,0	2,3	1,9	2,7
Витамин В6, пиридоксин (мг)	1,7	1,2	1,1	1,3	2,0	1,2	1,1	1,4
Витамин В9, фолаты (мкг)	300,0	81,9	64,92	92,65	400,0	89,1	69,4	108,7
Витамин В12, кобаламин (мкг)	3,0	3,1	2,7	3,6	3,0	3,4	2,74	4,74
Витамин С, аскорбиновая (мг)	70,0	31,2	25,3	37,1	90,0	37,6	27,95	45,59
Витамин D, кальциферол (мкг)	10,0	0,3	0,19	0,70	10,0	0,4	0,17	1,48
Витамин Е, альфа-токоферол, ТЭ (мг)	12,0	11,5	10,0	13,0	15,0	12,7	8,30	14,78
Витамин Н, биотин (мкг)	25,0	14,3	9,78	19,73	50,0	18,1	13,1	23,2
Витамин К, филлохинон (мкг)	80,0	3,1	1,70	4,57	120,0	3,3	1,73	12,25
Ниацин (мг)	18,0	10,2	8,19	11,77	20,0	11,5	10,1	13,0
Калий, К (мг)	1500,0	2285,8	2092,5	2479,0	2500,0	2399,1	2140,1	2658,0
Кальций, Са (мг)	1200,0	609,3	557,7	660,9	1200,0	665,0	594,5	735,5
Магний, Mg (мг)	300,0	231,5	216,80	274,72	400,0	255,4	228,9	281,8
Натрий, Na (мг)	1100,0	1919,2	1701,8	2136,7	1300,0	2193,3	1857,7	2528,9
Фосфор, Ph (мг)	1200,0	967,8	902,0	1033,5	1200,0	1050,2	957,4	1143,0
Хлор, Cl (мг)	1900,0	2083,7	1729,6	2437,8	2300,0	2310,9	1811,3	2810,4
Железо, Fe (мг)	12,0	15,1	13,7	16,5	15,0	16,8	15,1	18,5
Йод, I (мкг)	130,0	37,1	33,6	40,6	150,0	37,7	30,9	44,5
Холестерин (мг)	300,0	214,1	178,50	313,72	300,0	328,8	193,71	575,25

Примечание. НФП – нормы физиологических потребностей (табличные данные по «Нормам физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» [14]); М – среднее значение по исследуемой выборке; Ме – медиана по исследуемой выборке; 95% ДИ – 95% доверительный интервал для среднего/медианы по выборке.

ТАБЛИЦА 3
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ
ЦЕННОСТИ И СОДЕРЖАНИЯ ОСНОВНЫХ ПИЩЕВЫХ
ВЕЩЕСТВ В РАЦИОНЕ ПОДРОСТКОВ РАЗНОЙ
ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ
TABLE 3
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF ENERGY VALUE
AND FOOD SUBSTANCES IN THE DIET OF ADOLESCENTS
OF DIFFERENT ETHNICITIES

	Азиаты (n = 49)	Славяне (n = 43)	Уровень статистической значимости, p_{1-2}
Мужской, n (%)	27 (55,1)	17 (39,5)	0,136
Женский, n (%)	22 (44,9)	26 (60,5)	
Возраст, лет	13,8 ± 1,7	13,7 ± 1,8	0,851
Занятия в спортивных секциях, n (%)	13 (26,5)	10 (23,3)	0,718
УФА, n (%)			
низкий	36 (73,5)	33 (76,7)	
средний	7 (14,3)	8 (18,6)	0,404
высокий	6 (12,2)	2 (4,7)	
Масса тела, кг	54,0 ± 13,5	52,6 ± 7,4	0,521
ИМТ, кг/м ²	20,7 ± 3,7	20,5 ± 3,0	0,787
SDS ИМТ	0,4 ± 1,1	0,4 ± 1,0	0,984
Ожирение, n (%)	6 (12,2)	4 (9,3)	$p > 0,05$
ОТ, см	68,9 ± 10,1	66,7 ± 7,7	0,272
SDS ОТ	-0,2 ± 1,1	-0,3 ± 1,1	0,567
<i>Питание</i>			
Наличие завтрака	46 (93,9)	42 (97,7)	$p > 0,05$
Порции фруктов/овощей	32 (65,3)	29 (67,4)	0,829
Рыба в рационе	4 (8,2)	3 (7,0)	$p > 0,05$
Красное постное мясо в рационе	5 (10,2)	1 (2,3)	$p > 0,05$
Молочные продукты в рационе	17 (34,7)	18 (41,9)	0,480
Птица	2 (4,1)	3 (7,0)	$p > 0,05$
Сладости	47 (95,9)	38 (88,4)	$p > 0,05$
Подслащённые напитки	15 (30,6)	15 (34,9)	$p > 0,05$
Наличие ужина после 19:00	16 (32,7)	28 (65,1)	0,002
Энергетическая ценность, ккал	1987,4 ± 307,8	2118,9 ± 355,2	0,049
Белки, г	57,3 ± 11,7	66,4 ± 15,2	0,002
Жиры, г	65,6 ± 10,8	71,1 ± 14,9	0,063
Углеводы, г	290,6 ± 53,3	301,9 ± 56,8	0,206
Соотношение Б : Ж : У	1 : 1,2 : 5,3	1 : 1,1 : 4,7	

ТАБЛИЦА 3 (продолжение)

TABLE 3 (continued)

	Азиаты (n = 49)	Славяне (n = 43)	Уровень статистической значимости, p_{1-2}
<i>Составляющие рациона</i>			
Пищевые волокна (г)	13,4 ± 3,9	14,3 ± 4,0	0,443
Витамин А, РЭ (мкг)	499,8 ± 822,8	476,8 ± 416,4	0,039
Витамин В1, тиамин (мг)	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,2	0,328
Витамин В2, рибофлавин (мг)	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,093
Витамин В4, холин (мг)	227,7 ± 86,6	269,1 ± 99,1	0,022
Витамин В5, пантотеновая (мг)	2,1 ± 0,8	2,3 ± 0,5	0,004
Витамин В6, пиридоксин (мг)	1,0 ± 0,3	1,2 ± 0,4	0,004
Витамин В9, фолаты (мкг)	79,6 ± 45,5	85,9 ± 33,7	0,120
Витамин В12, кобаламин (мкг)	2,9 ± 1,3	3,6 ± 1,4	0,004
Витамин С, аскорбиновая (мг)	31,9 ± 20,3	29,2 ± 15,1	0,866
Витамин D, кальциферол (мкг)	0,6 ± 0,7	0,8 ± 0,8	0,128
Витамин Е, альфа токоферол, ТЭ (мг)	11,1 ± 3,2	11,0 ± 3,3	0,903
Витамин Н, биотин (мкг)	14,6 ± 7,0	17,4 ± 7,1	0,028
Витамин К, филлохинон (мкг)	8,3 ± 11,6	7,8 ± 10,3	0,869
Ниацин (мг)	9,7 ± 2,6	11,4 ± 3,4	0,008
Калий, К (мг)	2151,0 ± 558,0	2219,9 ± 416,1	0,370
Кальций, Са (мг)	591,8 ± 142,3	626,7 ± 129,7	0,198
Магний, Mg (мг)	224,1 ± 45,1	250,6 ± 52,4	0,011
Натрий, Na (мг)	1835,7 ± 499,3	2056,5 ± 638,1	0,083
Фосфор, Ph (мг)	902,8 ± 160,5	1017,3 ± 176,4	0,002
Хлор, Cl (мг)	1963,8 ± 795,7	2226,8 ± 896,6	0,118
Железо, Fe (мг)	14,4 ± 3,5	15,4 ± 3,3	0,218
Йод, I (мкг)	33,4 ± 9,4	38,3 ± 9,6	0,006
Медь, Cu (мкг)	768,0 ± 228,5	911,7 ± 275,2	0,009
Селен, Se (мкг)	22,3 ± 11,4	25,8 ± 12,7	0,122
Фтор, F (мкг)	411,9 ± 203,2	540,4 ± 247,6	0,005
Хром, Cr (мкг)	27,8 ± 13,3	30,2 ± 9,0	0,037
Цинк, Zn (мг)	5,7 ± 1,6	6,8 ± 2,2	0,010
Холестерин (мг)	280,3 ± 173,4	336,6 ± 215,0	0,138

Примечание. ОТ – объём талии

Согласно принципам рационального питания, последний приём пищи должен быть за 3–4 часа до сна [15]. Выявлено, что славянские подростки значительно чаще (в 1,9 раза) имеют поздний ужин по сравнению с азиатами.

Как видно из таблицы 3, в рационе подростков славян содержится значительно больше главных витаминов, таких как пантотеновая кислота, пиридоксин, кобаламин, биотин, ниацин, витаминopodobное соединение холин и микроэлементы Mg, Ph, I, Cu, F, Cr, Zn, по сравнению с подростками азиатами. Исключение составил витамин А, который был выше у подростков азиатской группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство нарушений в питании детей и подростков, согласно проведённым ранее исследованиям, прослеживаются в различных регионах Российской Федерации. В данных работах указано о таких нарушениях как несбалансированное соотношение основных пищевых веществ, недостаточное содержание полиненасыщенных жирных кислот, витаминов, макро- и микроэлементов, пищевых волокон [16, 17]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что в условиях села рацион питания детей и подростков не является оптимальным. Наряду с недостаточной энергетической ценностью определён дефицит белкового, жирового и углеводного компонентов рациона. Дефицитный характер фактического питания сельских подростков вероятнее всего определяется нерациональной градацией продуктов питания в ежедневном рационе. Дефицит белков животного происхождения обусловлен редким употреблением мясных, рыбных и молочных продуктов. Нехватка липидов, поступающих с пищей, является результатом недостатка в рационе животных жиров и полиненасыщенных жирных кислот. Недостаток общего жира преимущественно связан с недостаточным поступлением насыщенных жирных кислот.

Сходные с нашими результаты получены при исследовании рационов питания сельских подростков Иркутской области, Республики Саха (Якутия) [18, 19]. Данные Н.В. Куликовой и соавт., оценивающих фактическое питание подростков разных возрастных групп в Томской области, свидетельствуют о несбалансированном рационе подростков по основным пищевым веществам. Отмечено сокращение потребления жиров растительного и животного происхождения на фоне преобладания моно-, олиго- и полисахаридов [20]. Оценка питания школьников сельской местности Алтайского края показала несбалансированность рациона по содержанию основных питательных веществ и энергии у 79,8 % подростков [21].

Недостаток витаминов и микронутриентов в рационе современных детей и подростков является объективной реальностью нашего мира. Наблюдения Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи показали нарастающий дефицит витаминов группы В (30–40 %), бета-каротина (40 %), аскорбиновой кислоты (70–90 %), а также микроэлементов среди детского населения [3]. Доказано,

что для нормального функционирования организма подростка необходимы достаточные количества микронутриентов, соответствующие потребностям организма в них. Организация правильного рациона является одним из ведущих механизмов, который помогает избежать того или иного дефицита в незаменимых пищевых ингредиентах [22].

Для организма витамины не являются поставщиками энергии, но они выполняют каталитическую функцию, входя в состав ферментов, или выполняя сигнальные функции экзогенных прогормонов и гормонов. Витамины не синтезируются в организме и должны поступать с пищей. Согласно результатам исследования, суточный рацион детей и подростков характеризуется резким дефицитом витаминов А, С и D. Выявленный дефицит витамина А у исследуемых подростков (снижение относительно НФП от 56,2 % у девочек до 41,0 % у мальчиков) подтверждается данными других авторов [17, 18, 23]. Основной причиной недостаточной обеспеченности витамином А может быть неправильное построение рациона с низким потреблением продуктов, содержащих β-каротин. Среди исследованных подростков наблюдается дефицит витамина D, как среди мальчиков, так и среди девочек – снижение относительно норм физиологических потребностей на 90 %. Витамин D относится к стероидным гормонам, необходимым для поддержания гормонального гомеостаза, участвует в регуляции экспрессии генов, ассоциированных с многочисленными физиологическими процессами в организме и оптимального состояния здоровья человека [24]. По результатам исследований последних лет доказано, что дефицит витамина D связан не только с риском развития рахита и деминерализацией костной ткани, но и является значимым фактором в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, нарушении обмена веществ, инфекционных заболеваний, связанных со снижением иммунитета [25]. Одной из основных причин дефицита данного витамина является алиментарный фактор – недостаточное употребление в пищу жирных сортов рыбы. В нашем исследовании только у 7,6 % подростков в рационе присутствует рыба. Отсутствие в рационе морепродуктов обуславливает дефицитность поступления не только витамина D, но и йода, селена, полиненасыщенных жирных кислот.

Макро и микроэлементы выполняют специфическую роль в организме человека, выступая в качестве кофакторов, факторов генной и метаболической регуляции жизненно важных клеточных механизмов. Состав рациона подростков исследуемой территории характеризуется дисбалансом нутриентов: дефицит Mg, Ca, K, Se, I, и Zn с одновременным избытком Fe и Na. Наши данные подтверждаются исследованиями других авторов [4, 15, 23, 26].

Среди резко дефицитных микронутриентов можно выделить кальций. Ежедневное потребление молока и молочных продуктов обеспечивает организм ребёнка кальцием на 50–60 %. В нашем исследовании только 38 % школьников употребляли молочные продукты. Современные дети и подростки отдают предпочтение

сладким газированным напиткам, в их рационе редко присутствуют молоко и кисломолочные продукты [27]. Следует отметить, что при алиментарном поступлении кальция и его правильном усвоении, наличие фосфора в продуктах питания является важным условием. Адекватное соотношение этих микроэлементов – 1 : 1 – 1 : 5 соответственно. Были проведены работы по изучению содержания кальция в рационе у сельских школьников Красноярского края. Дефицит выявился у $68,6 \pm 7,8$ % девочек и $84,9 \pm 4,1$ % мальчиков [26]. Аналогичные показатели выявлены у сельских подростков Оренбургской области, Приморского края [28, 29].

Дефицит йода можно отнести к медико-социальной проблеме мирового масштаба. Примерно 30 % детского населения живут в йододефицитных регионах [30]. Дефицит йода приводит к нарушению синтеза тиреоидных гормонов, что является причиной развития йододефицитных заболеваний. Среди исследуемых подростков наблюдается снижение относительно норм физиологических потребностей от 56 до 65 % в зависимости от пола и возраста. Преодоление йод-дефицита на сегодняшний день является одной из главных проблем не только в России, но и во всём мире.

К общим негативным тенденциям в питании исследуемых сельских подростков можно отнести избыточное потребление соли. Состав поваренной соли: 40 % натрия и 60 % хлор. Эти минералы принимают участие в регуляции жидкости в организме. Кроме того, хлор входит в состав желудочного сока, а натрий необходим для поддержания работы мышц и нервной системы. Рекомендуемая норма потребления соли подростками составляет не более 5 г/сут., что эквивалентно 2 г Na [14]. Повышенное потребление натрия ассоциируется с распространённостью сердечно-сосудистых заболеваний [31, 32]. Ещё L. Dahl высказывал предположение, что именно соль является наиболее важным фактором питания, оказывающим большое влияние на контроль артериального давления [33]. Также доказано, что соль способна повышать аппетит, приводит к пассивному поступлению пищевых жиров, тем самым способствуя увеличению потребления энергии на 11 % [34]. Повышенное потребление соли является результатом её широкого использования в качестве пищевой добавки или консерванта. По результатам исследований, в различных группах населения в мире отмечается значительное превышение потребления натрия от рекомендуемых норм физиологических потребностей [35]. Так, среди 72 % подростков Омской области выявлено превышение рекомендуемых уровней потребления соли, 37,2 % подростков Белоруссии досаливают пищу [36].

Эксперты ВОЗ указывают на то, что снижение потребления натрия среди детского населения может оказывать положительное влияние на динамику артериального давления, его изменение с возрастом и, следовательно, на уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте. В связи с чем снижение уровня потребления соли относится к регулируемым факторам снижения риска неинфекционных заболеваний.

В последние годы всё большее внимание обращают на себя пищевые волокна, как неотъемлемая составляющая рациона здорового питания. Доказано значение оптимального ежедневного потребления пищевых волокон для нормального функционирования желудочно-кишечного тракта, профилактики нарушений обмена веществ, снижения риска развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [37]. Рекомендуемый уровень адекватного потребления пищевых волокон для детского населения в интересующей нас возрастной группе составляет 20 г в сутки. В нашем исследовании дефицит пищевых волокон составляет 6,6 г у азиатов, 5,7 г – у славян. Схожие с нашими данные получены при обследовании подростков сельской местности Иркутской области, Пермского края [17, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ фактического питания подростков остаётся актуальным и на сегодняшний день, так как отражает влияние социально-экономической ситуации как в целом по стране, так и по регионам в частности. Результатом проведённого исследования является выявленное несоответствие принципам сбалансированного питания по макронутриентному составу рациона среди сельских школьников: отмечается избыток потребления углеводов, насыщенных жирных кислот. Данный тип питания является фактором риска развития основных неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических, сахарного диабета). В связи с этим, первостепенную важность приобретает научное обоснование исследований по оценке алиментарных факторов риска здоровью детского населения и разработке на их основе мероприятий по рационализации питания сельских подростков в рамках мониторинга питания и здоровья подрастающего поколения. Полученные данные требуют проведения мероприятий по укреплению здоровья детей и подростков – мониторинга и коррекции нарушений рациона школьников; обеспечения детей адекватным и сбалансированным питанием с использованием витаминно-минеральных комплексов; повышения эффективности системы обеспечения качества и безопасности пищевых продуктов. Необходима разработка методических рекомендаций по совершенствованию организации питания детей и подростков с последующим проведением санитарно-просветительской работы среди детского населения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Основы государственной политики РФ в области здорового питания населения на период до 2020 года; утв. Распоряжением Правительства РФ № 1873-р от 25.10.2010.

2. Всемирная организация здравоохранения. *Глобальный план действий по профилактике инфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 гг.* URL: www.who.int/ncd [Дата доступа: 01.06.2021].
3. Мартинчик А.Н., Батурич А.К., Кешабянц Э.Э., Фатьянова Л.Н., Семенова Я.А., Базарова Л.Б., и др. Анализ фактического питания детей и подростков России в возрасте от 3 до 19 лет. *Вопросы питания.* 2017; 86(4): 50-60. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00059
4. Лебедева У.М., Баттахов П.П., Степанов К.М., Лебедева А.М., Занковский С.С., Булгакова Л.И., и др. Организация питания детей и подростков на региональном уровне. *Вопросы питания.* 2018; 87(6): 48-56. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10066
5. Бортовский В.Н., Козловский А.А., Козловский А.А. Гигиеническая оценка питания городских и сельских школьников, проживающих в Гомельской области. *Проблемы здоровья и экологии.* 2016; 2(48): 82-85.
6. Грицинская В.Л., Салчак Н.Ю., Корниенко Т.В. Региональные и этнические особенности питания и их влияние на физическое развитие дошкольников. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2012; 91(6): 108-110.
7. Доржиева О.В. Решение продовольственной проблемы в Бурятии в XVIII – начале XX в.: традиции и новации. *Современные проблемы науки и образования.* 2013; (5): 526.
8. Хамнаева Н.И. Питание народа Бурятии: традиции и создание новых пищевых продуктов. *Российские регионы: взгляд в будущее.* 2017; 4(1): 85-95.
9. Рычкова Л.В., Аюрова Ж.Г., Погодина А.В., Косовцева А.С. Факторы риска развития ожирения у подростков этнических групп сельских районов Республики Бурятия: результаты поперечного исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16(6): 509-515. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1824
10. Скурихин И.М., Тутельян В.А. (ред.). *Химический состав российских пищевых продуктов.* М.: ДеЛи принт; 2002: 236.
11. *Таблицы калорийности продуктов.* URL: <https://health-diet.ru> [Дата доступа: 01.06.2021].
12. McCrory MA, Hajduk CL, Roberts SB. Procedures for screening out inaccurate reports of dietary energy intake. *Public Health Nutr.* 2002; (5): 873-882. doi: 10.1079/PNH2002387
13. Рычкова Л.В., Долгих О.А., Погодина А.В., Аюрова Ж.Г., Астахова Т.А. Метод записи в исследовании фактического питания подростков: факторы, влияющие на достоверность предоставляемой информации. *Вопросы детской диетологии.* 2020; 18(1): 20-27. doi: 10.20953/1727-5784-2020-1-20-27
14. *Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08.* М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009: 36.
15. Зинчук В.В. Физиологические основы питания. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2014; 3(47): 140-143.
16. *Организация питания детей дошкольного и школьного возраста в организованных коллективах. Методические рекомендации МР 2.4.5.0107–15.* М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2016: 14.
17. Тапешкина Н.В. *Научно-методическое обоснование социально-профилактических технологий по совершенствованию организации питания детей и подростков:* дис. ... докт. мед. наук. Пермь; 2018: 363.
18. Евсеева С.А., Егорова А.Г., Саввина М.С., Бурцева Т.Е., Слободчикова М.П. Особенности питания детей школьного возраста в сельской местности республики Саха (Якутия). *Якутский медицинский журнал.* 2019; 4(68): 78-81. doi: 10.25789/YMJ.2019.68.22
19. Ефимова Н.В., Мильникова И.В., Туров В.М. Питание школьников, проживающих на городских и сельских территориях Иркутской области. *Экология человека.* 2020; (3): 23-30. doi: 1033396/1728-0869-2020-3-23-30
20. Куликова Н.В., Самонюк Н.Г., Федотов А.С., Кротенко Н.М. Рационализация питания школьников различных возрастных групп. *Гигиена и санитария.* 2013; 92(2): 52-55.
21. Салдан И.П., Филиппова С.П., Турчанинов Д.В., Околева О.В., Вильмс Е.А. Гигиеническая оценка эффективности региональной программы модернизации школьного питания (на примере Алтайского края). *Гигиена и санитария.* 2014; 93(4): 95-100.
22. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Осипова Е.В., Долгих М.И., Семенова Н.В. Анализ антиоксидантного статуса и фактического питания студенток. *Вопросы питания.* 2015; (4): 66-73.
23. Елисеева Ю.В., Истомин А.В., Елисеев Ю.Ю. Региональные особенности питания подростков. *Вопросы питания.* 2016; 85(2): 159-160.
24. Калинин С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А., Тюзиков Р., Мсхалая Г.Ж., Саблин К.С. и др. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. *Проблемы репродукции.* 2016; (4): 28-36.
25. Буралкина Н.А., Арутюнова Е.Э., Власова Г.А. Глобальные проблемы витамин-D-статуса: причины, патогенетические механизмы, лечение, меры профилактики. *Медицинский совет.* 2018; (12): 152-158. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-152-158
26. Ялаева Э.Т., Абраров Р.А., Зулькарнаев Т.Р., Ялаева Э.И., Юлдыбаева Э.Ф., Баталова М.О., и др. Особенности фактического питания старшеклассников с различными условиями обучения и проживания. *Современные проблемы науки и образования.* 2016; (4). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24806> [Дата доступа: 01.06.2021].
27. Батурич А.К., Кешабянц Э.Э., Сафронова А.М., Нетребенко О.К. Программирование питанием: питание детей старше года. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2013; 92(2): 92-99.
28. Чистякова Е.С. *Гигиеническая характеристика особенностей питания и алиментарного статуса городских и сельских школьников (на примере Оренбургской области):* дис. ... канд. мед. наук. Оренбург; 2011: 129.
29. Ковальчук В.К., Ямилова О.Ю., Саенко А.Г., Семанов Е.В., Переломова О.В. Территориальный анализ фактического питания подростков в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2016; 4(66): 40-45. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.40-45
30. Суворова А.В., Якубова И.Ш., Черныкина Т.С. Динамика состояния здоровья детей и подростков Санкт-Петербурга за 20-летний период. *Гигиена и санитария.* 2017; 96(4): 332-338.
31. Всемирная организация здравоохранения. *Профилактика повторных сердечных приступов и инсультов у групп населения с низким и средним доходом.* URL: <http://www.who>

int/cardiovascular_diseases/resources/pub0402/en [Дата доступа: 01.06.2021].

32. Kolesnikova LI, Rychkova LV, Kolesnikova LR., Darenskaya MA, Natyaganova LV, Grebenkina LA, et al. Coupling of lipoperoxidation reactions with changes in arterial blood pressure in hypertensive ISIAH rats under conditions of chronic stress. *Bull Exp Biol Med.* 2018; 164(6): 712-715. doi: 10.1007/s10517-018-4064-3

33. Dahl LK, Nove RA. Evidence for relationship between sodium (chloride) intake and human essential hypertension. *Arch Intern Med.* 1954; 94(4): 525-531. doi: 10.1001/archinte

34. Bolhuis DP, Costanzo A, Newman LP, Keast RS. Salt promotes passive overconsumption of dietary fat in humans. *J Nutr.* 2016; 146(4): 838-845. doi: 10.3945/jn.115.226365

35. Всемирная организация здравоохранения. Потребление натрия для взрослых и детей. URL: https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium_intake/ru [Дата доступа: 01.06.2021]

36. Козубенко О.В. Гигиеническая оценка питания и качества жизни, связанное со здоровьем, подростков региона Западной Сибири: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск; 2016: 22.

37. Пырьева Е.А., Сафронова А.И. Роль и место пищевых волокон в структуре питания населения. *Вопросы питания.* 2019; 88(6): 5-11. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10059

REFERENCES

1. *Fundamentals of the state policy of the Russian Federation in the field of healthy nutrition of the population for the period up to 2020*; approved by Order of the Government of the Russian Federation No. 1873-r d.d. 25.10.2010. (In Russ.).

2. World Health Organization. *Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020*. URL: www.who.int/ncd [Date of access: 01.06.2021].

3. Martinchik AN, Baturin AK, Keshabyants EE, Fatyanova LN, Semenova YaA, Bazarova LB, et al. Dietary intake analysis of Russian children 3–19 years old. *Problems of Nutrition.* 2017; 86(4): 50-60. (In Russ.). doi: 10.24411/0042-8833-2017-00059

4. Lebedeva UM, Battakhov PP, Stepanov KM, Lebedeva AM, Zankovsky SS, Bulgakova LI, et al. Organization of nutrition of children and adolescents at the regional level. *Problems of Nutrition.* 2018; 87(6): 48-56. (In Russ.). doi: 10.24411/0042-8833-2018-10066

5. Bortnovskii VN, Kozlovskii AA, Kozlovskii AA. Hygienic assessment of nutrition of urban and rural schoolchildren living in the Gomel region. *Health and Ecology Issues.* 2016; 2(48): 82-85. (In Russ.).

6. Gritsinskaya VL, Salchak NYu, Kornienko TV. Regional and ethnic food habits and their influence on the physical development of preschool children *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2012; 91(6): 108-110. (In Russ.).

7. Dorzhieva OV. Solving of the food problem in Buryatia in XVIII – early XX c.: Traditions and innovations. *Modern Problems of Science and Education.* 2013; (5): 526. (In Russ.).

8. Hamnaeva NI. Nutrition of the people of Buryatia: Tradition and creation of new food products. *Russian Regions: Looking into the Future.* 2017; 4(1): 85-95. (In Russ.).

9. Rychkova LV, Ajurova ZhG, Pogodina AV, Kosovtseva AS. Risk factors for obesity in adolescents of ethnic groups in rural areas

of the Republic of Buryatia: A cross-sectional study. *Current Pediatrics.* 2017; 16(6): 509-515. (In Russ.). doi: 10.15690/vsp.v16i6.1824

10. Skurikhin IM, Tutel'yan VA. (eds). *Chemical composition of Russian food products*. Moscow; 2002: 236. (In Russ.).

11. *Caloric content of products*. URL: <https://health-diet.ru/> [Date of access: 01.06.2021] (In Russ.).

12. McCrory MA, Hajduk CL, Roberts SB. Procedures for screening out inaccurate reports of dietary energy intake. *Public Health Nutr.* 2002; (5): 873-882. doi: 10.1079/PHN2002387

13. Rychkova LV, Dolgikh OA, Pogodina AV, Ayurova ZhG, Astakhova TA. A record method in studying actual nutrition of adolescents: Factors influencing the reliability of the provided information. *Pediatric Nutrition.* 2020; 18(1): 20-27. (In Russ.). doi: 10.20953/1727-5784-2020-1-20-27

14. *Norms of physiological needs in energy and nutrients for different groups of the population of the Russian Federation. Methodical recommendations MP 2.3.1.2432–08*. Moscow; 2009: 36. (In Russ.).

15. Zinchuk VV. Physiological basis of nutrition. *Journal of Grodno State Medical University.* 2014; 3(47): 140-143. (In Russ.).

16. *Organization of meals for children of preschool and school age in organized groups. Methodical recommendations MP 2.4.5.0107–15*. Moscow; 2016: 14. (In Russ.).

17. Tapeskina NV. *Scientific and methodological substantiation of social and preventive technologies to improve the organization of nutrition for children and adolescents*: Dissertation of Dr. Sc. (Med.). Perm; 2018: 363. (In Russ.).

18. Evseeva SA, Egorova AG, Savvina MS, Burtseva TE, Slobozhchikova MP. Dietary habits of school children in rural areas of the Republic Sakha (Yakutia). *Yakut Medical Journal.* 2019; 4(68): 78-81. (In Russ.). doi: 10.25789/YMJ.2019.68.22

19. Efimova NV, Mylnikova IV, Turov VM. Nutrition patterns in urban and rural schoolchildren of Irkutsk Region. *Human Ecology.* 2020; (3): 23-30. (In Russ.). doi: 1033396/1728-0869-2020-3-23-30

20. Kulikova NV, Samolyuk NG, Fedotov AS, Krotenko NM. Rational balanced nutrition of schoolchildren of various age groups. *Hygiene and Sanitation.* 2013; 92(2): 52-55. (In Russ.).

21. Saldan IP, Filippova SP, Turchaninov DV, Okolelova OV, Vilms EA. Hygienic evaluation of the efficacy of the regional program of the modernization of school meals (on the example of the Altai Krai). *Hygiene and Sanitation.* 2014; 93(4): 95-100. (In Russ.).

22. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Osipova EV, Dolgikh MI, Semenova NV. Analysis of antioxidant status and actual diet of students. *Problems of Nutrition.* 2015; (4): 66-73. (In Russ.).

23. Eliseeva YuV, Istomin AV, Eliseev YuYu. Regional nutritional characteristics of adolescents. *Problems of Nutrition.* 2016; 85(2): 159-160. (In Russ.).

24. Kalinchenko SYu, Zhilenko MI, Gusakova DA, Tjuzikov IA, Mshalaja GZh, Sablin KS, et al. Vitamin D and reproductive health of women. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2016; (4): 28-36. (In Russ.).

25. Buralkina NA, Arutyunova EE, Vlasova GA. Global vitamin D status problems: Causes, pathogenetic mechanisms, treatment, prevention measures. *Medical Council.* 2018; (12): 152-158. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-152-158

26. Yalaeva ET, Abrarov RA, Zulkarnaev TR, Yalaeva EI, Yuldibaeva EF, Batalova MO, et al. The features of actual nutrition of upperclassmen with different studying and living conditions.

Modern Problems of Science and Education. 2016; (4). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24806> [Date of access: 01.06.2021]. (In Russ.).

27. Baturin AK, Keshabjanc EE, Safronova AM, Netrobenko OK. Nutrition programming: nutrition of children older than one year. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2013; 92(2): 92-99. (In Russ.).

28. Chistyakova ES. *Hygienic characteristics of nutritional characteristics and alimentary status of urban and rural schoolchildren (on the example of the Orenburg region)*: Dissertation of Cand. Sc. (Med.) Orenburg; 2011: 129. (In Russ.).

29. Kovalchuk VK, Yamilova OYu, Saenko AG, Semaniv EV, Pere-lomova OV. Territorial analysis of the actual nutrition of adolescents in Primorsky Territory. *Pacific Medical Journal*. 2016; 4(66): 40-45. (In Russ.). doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.40-45

30. Suvorova AV, Iakubova ISh, Chernyakina TS. Dynamics of indices of the state of health of children and adolescents in the city of St. Petersburg for 20 years. *Hygiene and Sanitation*. 2017; 96(4): 332-338. (In Russ.).

31. World Health Organization. *Prevention of recurrent heart attacks and strokes in low- and middle-income populations*. URL: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/pub0402/en [Date of access: 01.06.2021].

32. Kolesnikova LI, Rychkova LV, Kolesnikova LR, Darenskaya MA, Natyaganova LV, Grebenkina LA, et al. , et al. Coupling of lipoperoxidation reactions with changes in arterial blood pressure in hypertensive ISIAH rats under conditions of chronic stress. *Bull Exp Biol Med*. 2018; 164(6): 712-715. doi: 10.1007/s10517-018-4064-3

33. Dahl LK, Nove RA. Evidence for relationship between sodium (chloride) intake and human essential hypertension. *Arch Intern Med*. 1954; 94(4): 525-531.

34. Bolhuis DP, Costanzo A, Newman LP, Keast RS. Salt promotes passive overconsumption of dietary fat in humans. *J Nutr*. 2016; 146(4): 838-845. doi: 10.3945/jn.115.226365

35. World Health Organization. *Guideline: Sodium intake for adults and children*. URL: https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium_intake/ru [Date of access: 01.06.2021].

36. Kozubenko OV. *Hygienic assessment of nutrition and quality of life associated with the health of adolescents in the region of Western Siberia*: Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Omsk; 2016; 22. (In Russ.).

37. Pyryeva EA, Safronova AI. The role and place of dietary fiber in the nutritional structure of the population. *Problems of Nutrition*. 2019; 88(6): 5-11. (In Russ.). doi: 10.24411/0042-8833-2019-10059

Сведения об авторах

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iph@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Долгих Ольга Александровна – младший научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: odlg@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2850-9066>

Погодина Анна Валерьевна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: pogodina_av@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8533-3119>

Астахова Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: tatjana_astahova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1427-4734>

Аюрова Жанна Гармаевна – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: zhanna.irk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9100-8360>

Information about the authors

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iph@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Olga A. Dolgikh – Junior Research Officer at the Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: odlg@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2850-9066>

Anna V. Pogodina – Dr. Sc. (Med.), Chief Research Officer, Head of the Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: pogodina_av@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8533-3119>

Tatjana A. Astakhova – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tatjana_astahova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1427-4734>

Zhanna G. Ayurova – Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: zhanna.irk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9100-8360>

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Махмутов Р.Ф.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Махмутов Равил Фаткулисламович,
e-mail: ravil@dkd.dn.ua

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Вредные факторы окружающей среды и негативные социальные тенденции оказывают неблагоприятное влияние на адаптационные ресурсы детского организма, что в комплексе снижает индекс здоровья в детской популяции. Неоднозначная эпидемиологическая ситуация, рост показателей заболеваемости у детей, многообразие клинических проявлений Эпштейна – Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний, аденовирусной инфекции затрудняют их дифференциальную диагностику на ранних этапах. В связи с этим оценка факторов риска и раннего прогноза развития у детей первичной формы Эпштейна – Барр вирусной инфекции (ЭБВИ), рекуррентных респираторных заболеваний (РРЗ), аденовирусной инфекции (АДВИ) является актуальной задачей.

Цель работы: изучить значимость отдельных факторов, влияющих на развитие у детей заболеваний с лимфопролиферативным синдромом.

Материалы и методы. Проведено клиничко-лабораторное обследование и анализ историй болезни 336 детей и подростков, имеющих заболевания с лимфопролиферативным синдромом. В качестве группы сравнения использованы данные 30 условно здоровых детей и подростков аналогичного возраста. При оценке факторов риска применяли байесовский метод с последовательным анализом Вальда. С целью проверки адекватности моделей прогнозирования использовали ROC-анализ. Качество построенных моделей оценивали по их чувствительности и специфичности.

Результаты. Установлено, что предикторами заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей являются внутриутробная гипоксия плода, низкая или, напротив, высокая масса при рождении, неонатальная желтуха, низкая оценка по шкале Апгар, а также материнские факторы (соматическая патология и ОРВИ во время беременности, гестозы, гестационные анемии, юный или зрелый возраст беременных). Дополнительными предикторами развития данной патологии можно считать снижение показателя клеточно-фагоцитарного потенциала до $337,1 \pm 2,3$ усл. ед., снижение иммунно-лимфоцитарного потенциала до $237,0 \pm 8,2$ усл. ед., повышение нагрузочно-эритроцитарного коэффициента до $0,67 \pm 0,03$ усл. ед. и снижение лейкоцитарного индекса интоксикации до $0,40 \pm 0,05$ усл. ед.

Заключение. Объединение клиничко-анамнестических факторов с показателями общего реактивного потенциала повышает интегральную общую информативность прогностической модели. Учёт специалистами лечебно-профилактических учреждений выявленных предикторов развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом будет способствовать своевременной диагностике у детей первичной формы Эпштейна – Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний и аденовирусной инфекции.

Ключевые слова: факторы риска, прогностический коэффициент, лимфо-пролиферативный синдром, дети

Для цитирования: Махмутов Р.Ф. Прогностические факторы риска развития у детей заболеваний с лимфопролиферативным синдромом. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 173-179. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.15

Статья поступила: 24.04.2021

Статья принята: 30.07.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

PREDICTIVE RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF DISEASES WITH LYMPHOPROLIFERATIVE SYNDROME IN CHILDREN

Makhmutov R.F.

M. Gorki Donetsk National Medical University (Ilyicha av. 16, Donetsk 283003, Russian Federation)

Corresponding author:
Ravil F. Makhmutov,
e-mail: ravil@dkt.dn.ua

ABSTRACT

Background. Harmful environmental factors and negative social trends have an adverse effect on the adaptive resources of the child's body, which in combination reduces the health index in the child population. An ambiguous epidemiological situation, an increase in morbidity rates in children, a variety of clinical manifestations of Epstein – Barr viral infection, recurrent respiratory diseases, adenovirus infection complicate their differential diagnosis in the early stages. In this regard, the assessment of risk factors and early prognosis of the development of primary form of Epstein – Barr viral infection (EBVI), recurrent respiratory diseases (RRD), adenovirus infection (ADVI) in children is an urgent task.

The aim: to study the significance of risk factors influencing the development of diseases with lymphoproliferative syndrome in children.

Materials and methods. Clinical and laboratory examination and analysis of case histories of 336 children and adolescents held with diseases with lymphoproliferative syndrome. Data from 30 apparently healthy children and adolescents of the same age were used as a comparison group. The Bayesian method with sequential Wald analysis was used to assess risk factors. ROC-analysis was used to check the adequacy of the forecasting models. The quality of the built models was evaluated by their sensitivity and specificity.

Results. It has been established that predictors of diseases with lymphoproliferative syndrome in children are intrauterine fetal hypoxia, low or, on the contrary, high birth weight, neonatal jaundice, low Apgar score, as well as maternal factors (somatic pathology and SARS during pregnancy, gestosis, gestational anemias, young or mature age of the pregnant women). Additional predictors of the development of this pathology can be considered a decrease in the indicator of the cell-phagocytic potential to 337.1 ± 2.3 CU, a decrease in the immune-lymphocytic potential to 237.0 ± 8.2 CU, an increase in the load-erythrocyte coefficient to 0.67 ± 0.03 CU and a decrease in the leukocyte index of intoxication to 0.40 ± 0.05 CU.

Conclusion. The combination of clinical and anamnestic factors with indicators of general reactive potential increases the integral general informative value of the prognostic model. The accounting by specialists of the general medical and preventive network of the identified predictors of the development of diseases with lymphoproliferative syndrome will contribute to the timely diagnosis of the primary form of Epstein – Barr viral infection, recurrent respiratory diseases and adenovirus infection in children.

Key words: risk factors, predictive coefficient, lymphoproliferative syndrome, children

For citation: Makhmutov R.F. Predictive risk factors for the development of diseases with lymphoproliferative syndrome in children. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 173-179. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.15

Received: 24.04.2021

Accepted: 30.08.2021

Published: 12.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Частые и рецидивирующие респираторные заболевания с лимфопролиферативным синдромом любой этиологии у детей и подростков до настоящего времени остаются актуальной проблемой практического здравоохранения [1, 3, 5–7]. С одной стороны, это обусловлено риском значительного ухудшения здоровья и качества жизни юных пациентов вследствие формирования хронических очагов инфекции и повторных эпизодов инфекционных процессов респираторного тракта с лимфопролиферативным синдромом (гиперплазией лимфатических узлов, спленомегалией), который возникает вследствие реактивных иммунопролиферативных заболеваний (вирусных/бактериальных инфекций). С другой стороны, вредные факторы окружающей среды и негативные социальные тенденции оказывают неблагоприятное влияние на адаптационные ресурсы детского организма. В комплексе это снижает индекс здоровья в детской популяции [2, 4]. Таким образом, формируется своеобразный порочный круг, в котором причина и следствие взаимообусловлены.

Неоднозначная эпидемиологическая ситуация, рост показателей заболеваемости, многообразие клинических проявлений Эпштейна – Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний верхних дыхательных путей, аденовирусной инфекции, затрудняет их дифференциальную диагностику на ранних этапах [1, 3].

В связи с вышеизложенным, оценка факторов риска, направленная на систематизацию критериев раннего прогноза развития у детей заболеваний с лимфопролиферативным синдромом (первичной формы Эпштейна – Барр вирусной инфекции (ЭБВИ), рекуррентных респираторных заболеваний верхних дыхательных путей (РРЗ), аденовирусной инфекции (АДВИ)) с целью проведения профилактических мероприятий и обоснованной адекватной реабилитационной программы, является актуальной задачей.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить значимость отдельных факторов, влияющих на развитие у детей заболеваний с лимфопролиферативным синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе КУ «Городская детская клиническая больница № 2 г. Донецка» и КУ «Городская детская клиническая больница № 4 г. Донецка» в течение 2011–2020 гг. проведено клиническое обследование 336 детей в возрасте от 1 года до 17 лет включительно (детей 1–11 лет было 242, подростков 12–17 лет – 94), имеющих заболевания с лимфопролиферативным синдромом (реактивных иммунопролиферативных заболеваний инфекционной этиологии), в том числе, 93 пациента с пер-

вичной формой Эпштейна – Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) (инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна – Барр), 167 пациентов с рекуррентными респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей (РРЗ), 76 пациентов с аденовирусной инфекцией (АДВИ). Группа сравнения была сформирована из 30 здоровых детей аналогичного возраста (22 ребёнка 1–11 лет и 8 подростков 12–17 лет), у которых на момент исследования не было заболеваний с лимфопролиферативным синдромом, а также хронической соматической патологии в стадии обострения. Сравнимые группы были репрезентативны по возрастному и гендерному составу.

Критерии включения в исследование: возраст 1–17 лет, первичная форма Эпштейна – Барр вирусной инфекции (инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна – Барр), рекуррентные респираторные заболевания верхних дыхательных путей, аденовирусная инфекция, с лимфопролиферативным синдромом (гиперплазия лимфатических узлов, спленомегалия).

Критерии исключения: дети и подростки со злокачественными иммунопролиферативными заболеваниями, пограничными ретикулолимфопролиферациями, ретикулогистиоцитозами дисметаболического генеза, аутоиммунными заболеваниями; отказ законных представителей ребенка от участия в исследовании.

Изучены анамнестические данные акушерского анамнеза матерей детей изучаемых групп, выписки из историй болезни, консультативные заключения специалистов (врачей-педиатров, врачей детских хирургов, врачей-отоларингологов, врачей-иммунологов), результаты клинико-лабораторных и функциональных исследований, на основании чего выставляли диагноз в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ 10).

Для подтверждения диагноза всем детям изучаемых групп проводили ПЦР и ИФА.

С помощью ПЦР с использованием детектирующего амплификатора «ДТ-96» (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия) определяли вирусный антиген в различных биологических материалах: слюне, сыворотке крови, моче. Положительная реакция расценивалась при наличии более 10 копий в препарате как «слабая», «умеренная» и «выраженная», что обозначалось соответственно как «+», «++» и «+++» [2, 3].

Иммунологическое исследование предполагало определение показателей гуморального иммунитета (количественное определение иммуноглобулинов А, М и G методом радиальной иммунодиффузии с применением моноспецифических сывороток против IgA, IgM и IgG («НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Россия)), отражающего иммунологическую резистентность организма [2, 3].

У детей и подростков, помимо анамнестических данных и особенностей клинической картины заболевания, анализировали неинвазивные показатели нагрузочно-эритроцитарного коэффициента (НЭК, возрастная норма – $0,50 \pm 0,05$ усл. ед.) и клеточно-фагоцитарного по-

тенциала (КФП, возрастная норма – $471,9 \pm 12,5$ усл. ед.), а также индексы-лейкоцитарный интоксикации (ЛИИ, возрастная норма – $1,5 \pm 0,5$ усл. ед.) и иммунолимфоцитарного потенциала (ИЛП, возрастная норма – $618,0 \pm 17,8$ усл. ед.) [6, 7].

Данное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы ГОУ ВПО «ДОННМУ им. М. Горького», одобрено этическим комитетом вуза, соответствует Хельсинкской декларации (1975 г., 2005 г.), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997 г.), положениям ВОЗ и Международного кодекса медицинской этики (1983 г.). Соблюдение вышеуказанных этических требований никаким образом не ограничивало интересы пациентов и полностью исключало риски нанесения вреда их здоровью.

Родители или законные представители пациентов были информированы о целях, характере исследования, диагностических процедурах и дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- и многофакторного дисперсионного анализа (табличный редактор Microsoft Excel (Microsoft Corp., США) и пакет анализа Statistica (StatSoft Inc., США)). Оценивали нормальность распределения (тест Шапиро – Уилка), вычисляли средние значения и их стандартные ошибки, частоту признака, доверительные интервалы, *t*-критерий Стьюдента и χ^2 Пирсона, применяли байесовский метод с последовательным анализом Вальда с расчётом меры Кульбака. С целью проверки адекватности моделей прогнозирования использовали ROC-анализ (ROC – Receiver Operating Characteristic) с построением соответствующих кривых. При анализе ROC-кривых в качестве оптимальных порогов отсечения были выбраны значения, обладающие максимальной суммой чувствительности (*Se*) и специфичности (*Sp*). Качество построенных моделей оценивали по их чувствительности и специфичности [4, 7].

При оценке факторов риска применяли байесовский метод с последовательным анализом Вальда с расчётом меры Кульбака $I(X_j)$:

$$I(X_j) = PK(x_j) \times 1/2 \times (P(x_j/A) - P(x_j/B)),$$

где $I(X_j)$ – информативность признака, *PK* – прогностический коэффициент, $P(x_j/A)$ и $P(x_j/B)$ – вероятность признаков *A* и *B*.

Каждый фактор был оценён с точки зрения прогностического коэффициента, а также коэффициента относительного правдоподобия (*K* – риск относительно здоровых детей). Рассчитанные коэффициенты $I(X_i)$ и *PK* вне зависимости от наличия или отсутствия у детей факторов риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом подвергались математическому ранжированию. И лишь сравнение с прогностическими границами суммы значений всех имеющихся у конкретного пациента предикторов (интегральный *PK*) позволяло осуществить выбор прогностического ответа [4].

Также использовали приём стандартизации вычислений путём приведения результатов к балльной оцен-

ке, с последующим округлением её до 0,5 для получения численного эквивалента значимости каждого предиктора:

$$PK(x_j) = 10 \times \lg(P(x_j/A) / P(x_j/B)).$$

Для принятия решения о значимости признаков устанавливались пороговые значения:

$$\text{порог } A = 10 \times \lg(1 - \alpha) / \beta$$

$$\text{порог } B = 10 \times \lg(\alpha / 1 - \beta),$$

где α – ошибка 1-го рода (т. е. ложная диагностика состояния *B* при наличии у больного состояния *A*); β – ошибка 2-го рода (при наличии и просмотре состояния *B* намеренное ошибочное установление состояния *A*); $P(A)$ и $P(B)$ – вероятности соответствующих состояний среди больных априори.

С учётом вышеприведённого риск развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом оценивали по формуле:

$$10 \times \lg \alpha / (1 - \beta) < 10 \times \lg(P(A) / P(B)) + PK(x_1) + PK(x_2) + PK(x_j) < 10 \times \lg(1 - \alpha) / \beta.$$

Отбор показателей клинико-anamnestической характеристики, статистически значимо влияющих на развитие у детей заболеваний с лимфопролиферативным синдромом, объединение их в единую систему с последующим ранжированием позволило рассматривать эти факторы как предикторы заболеваний с лимфопролиферативным синдромом (первичной формы Эпштейна – Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний верхних дыхательных путей, аденовирусной инфекции) у детей и подростков. Конечный результат балльной оценки вклада каждого показателя в прогноз представлен в порядке убывания их прогностической значимости внутри групп факторов (материнские, неонатальные, объективные данные настоящего обследования) (табл. 1).

После завершения анализа информативности и прогностической значимости факторов риска разрабатывались прогностическая шкала и критерии степени риска *PP* и *ПР* риска развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом – высокого (вероятность > 75 %), среднего (50–75 %) и низкого (< 50 %).

Неблагоприятный прогноз давала сумма 70–93 балла, которая свидетельствовала о высоком риске (> 75 %) и имела место преимущественно у детей с интегральными *PK* 8–15 баллов. Сумма 45–69 баллов сигнализировала о средней степени риска (50–75 %), которая определялась у детей с интегральными *PK* 5–8 баллов. Итоговое количество баллов менее 45 позволяло расценивать риск развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом как низкий (< 50 %), и это были дети с интегральными *PK* менее 4 баллов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ информативности и прогностической значимости факторов риска, полученной суммы баллов, позволил рассматривать предикторы с точки зрения высокой, средней и низкой степени риска развития заболе-

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ
РИСКА РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ
С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ СИНДРОМОМ

TABLE 1
CLINICAL-ANAMNESTIC RISK FACTORS FOR CHILDREN
WITH LYMPHOPROLIFERATIVE SYNDROME

Факторы риска	Наличие	К	ПК	Количество баллов
Материнские факторы				
Юный возраст матери (< 18 лет)	да	15,088	11,78	12,0
	нет	0,538	-2,59	-2,5
Возраст матери > 30 лет	да	10,753	10,33	10,5
	нет	0,697	-1,57	-1,5
Беременность первая	да	4,624	6,54	6,5
	нет	0,895	-0,52	-0,5
Беременность повторная	да	6,275	7,99	8,0
	нет	0,349	-3,48	-3,5
Гестационная анемия	да	14,895	11,19	11,0
	нет	0,579	-2,91	-3,0
Ранние и поздние гестозы	да	13,313	11,24	11,0
	нет	0,605	-2,17	-2,0
Внутриутробная гипоксия	да	10,740	10,29	10,0
	нет	0,365	-4,39	-4,0
Экстрагенитальные заболевания во время беременности	да	7,946	8,89	9,0
	нет	0,786	-2,19	-2,0
ОРВИ во время беременности	да	4,286	6,38	6,5
	нет	0,392	-4,17	-4,0
Оперативное родоразрешение	да	3,681	5,71	6,0
	нет	0,792	-0,79	-1,0
Неонатальные факторы				
Недоношенность	да	7,051	8,48	8,5
	нет	0,601	-1,19	-1,0
Масса новорождённого ≤ 2500 г	да	3,720	5,68	6,0
	нет	0,628	-2,19	-2,0
Масса новорождённого ≥ 4000 г	да	2,937	4,56	5,0
	нет	0,863	-0,59	-1,0
Оценка по шкале Апгар на 1–5-й мин ≤ 4–6 баллов	да	1,825	2,53	2,5
	нет	0,682	-1,81	-2,0
Неонатальная желтуха	да	2,079	3,28	3,0
	нет	0,789	-0,98	-1,0
Объективные данные				
Лимфатические узлы ≥ 1,0 см	да	3,055	4,85	5,0
	нет	0,922	-0,31	-0,5

вания с лимфопролиферативным синдромом. В каждом конкретном случае сумма баллов отражала вероятность риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом для каждого ребёнка.

Индивидуальная оценка суммарного риска у детей с лимфопролиферативным синдромом показала у подавляющего их большинства (276 детей – 82,14 %; $p < 0,05$) сочетание перинатальных и неонатальных факторов.

Установлено, что развитию у детей заболеваний с лимфопролиферативным синдромом способствуют такие материнские факторы, как юный или зрелый возраст беременных (ПК = 11,78 и 10,33 соответственно), гестационные анемии (ПК = 11,19), гестозы (ПК = 11,24), повторная беременность (ПК 7,99), экстрагенитальные заболевания (ПК = 8,89) и ОРВИ (ПК = 6,38) во время беременности, оперативное родоразрешение (ПК = 5,71) ($p < 0,05$). Выявлено, что некоторые из перинатальных и неонатальных факторов, такие как гипоксия плода (ПК = 10,29), недоношенность (ПК = 8,48), маловесные, или, напротив, с высокой массой тела новорождённые для гестационного возраста (ПК = 5,68 и 4,56 соответственно) ($p < 0,05$) – также являются предикторами заболеваний с лимфопролиферативным синдромом.

Изучение особенностей общего реактивного потенциала у детей с лимфопролиферативным синдромом указывает на использование показателей клеточно-фагоцитарного потенциала, иммунно-лимфоцитарного потенциала, нагрузочно-эритроцитарного коэффициента и лейкоцитарного индекса интоксикации как на дополнительные (неинвазивные) критерии прогнозирования риска развития рассматриваемой патологии.

Что касается нагрузочно-эритроцитарного коэффициента (НЭК) в периферической крови у детей основной группы, то при ЭБВИ его значение практически соответствовало физиологическому уровню ($0,50 \pm 0,05$ против $0,48 \pm 0,02$ усл. ед.; $p > 0,05$), при РРЗ выше – на 34 % ($0,67 \pm 0,03$ усл. ед.), при АДВИ – на 92 % ($0,96 \pm 0,04$ усл. ед.). Вместе с тем установлено, что при уровне НЭК $0,67 \pm 0,03$ усл. ед. имеется 83 % риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом (Se = 97,0 %; Sp = 83,0 %).

Так, по сравнению с показателями здоровых детей (контрольной группы) у детей при ЭБВИ средний показатель клеточно-фагоцитарного потенциала (КФП) был статистически значимо снижен на 27,6 % (соответственно $471,9 \pm 12,5$ и $337,1 \pm 2,3$ усл. ед.; $p < 0,05$). Процедура ROC-анализа установлено, что при данном снижении риск развития первичной формы ЭБВИ с лимфопролиферативным синдромом составляет 71,4 % (Se = 67,0 %; Sp = 69,0 %).

При РРЗ и АДВИ показатели клеточно-фагоцитарного потенциала (КФП) превышали аналогичное значение у здоровых детей на 38,4 и 55,2 % (соответственно $653,5 \pm 3,4$ и $732,7 \pm 5,1$ усл. ед.; $p < 0,05$). При этом установлено, что риск развития РРЗ составляет 82,3 % (Se = 74,9 %; Sp = 78,4 %), а риск развития АДВИ с лим-

фолиферативным синдромом – 92,2 % (Se = 84,0 %; Sp = 88,0 %).

Установлено весьма существенное снижение (в 2,6 раза) показателя иммунолимфоцитарного потенциала (ИЛП) при ЭБВИ относительно показателя здоровых детей ($237,0 \pm 8,2$ против $618,0 \pm 17,8$ усл. ед.; $p < 0,05$), которое отражает 86 % риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом (Se = 59,0 %; Sp = 61,0 %). Несмотря на то, что при РРЗ и АДВИ данные показатели были снижены не столь значительно относительно здоровых детей: на 10,1 и 44,2 % (соответственно $556,8 \pm 4,7$ и $344,8 \pm 9,1$ усл. ед.; $p < 0,05$), риски развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом достигают соответственно 89 % (Se = 77,0 %; Sp = 84,0 %) и 83 % (Se = 48 %; Sp = 65 %).

Среднее значение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) у детей при АДВИ не превышало максимальное значение условной нормы (соответственно $1,49 \pm 0,07$ и $1,50 \pm 0,50$ усл. ед.; $p > 0,05$); при ЭБВИ данный показатель был несколько снижен относительно его нижней границы в контрольной группе ($0,52 \pm 0,03$ усл. ед.; $p < 0,05$); и при РРЗ снижение ЛИИ имело выраженный характер ($0,40 \pm 0,05$ усл. ед.; $p < 0,05$) и, по результатам анализа ROC-кривых, указывает на 98 % риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом (Se = 97,0 %; Sp = 96,0 %).

Таким образом, у детей и подростков при заболеваниях с лимфопролиферативным синдромом дополнительными факторами риска развития данной патологии можно считать следующие показатели общего реактивного потенциала: повышение НЭК до $0,67 \pm 0,03$ усл. ед. (Se = 97,0 %; Sp = 83,0 %); снижение КФП до $337,1 \pm 2,3$ усл. ед. (Se = 67,0 %; Sp = 69,0 %); снижение ИЛП до $237,0 \pm 8,2$ усл. ед. (Se = 59,0 %; Sp = 61,0 %); снижение ЛИИ до $0,40 \pm 0,05$ усл. ед. (Se = 97,0 %; Sp = 96,0 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предпринятое объединение клинико-anamnestических факторов с показателями общего реактивного потенциала является продуктивным инструментом прогностической модели, поскольку интегральная общая информативность отдельных взаимосвязанных между собой предикторов обусловлена мультипликативным эффектом их взаимодействия.

На основании полученных результатов были определены предикторы развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом, учёт которых специалистами лечебно-профилактических учреждений (врачей-педиатров, врачей-инфекционистов, врачей-иммунологов) обеспечивает своевременную диагностику у детей первичной формы Эпштейна – Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний верхних дыхательных путей и аденовирусной инфекции.

Конфликт интересов

Автор данной статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобровицкая А.И., Яценко И.В., Швецова Н.В. Некоторые особенности дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза у детей. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2012; 3: 55-57.
2. Дроздова Н.Ф., Фазылов В.Х. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна – Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2018; 11(3): 59-61. doi: 10.20969/VSKM.2018.11(3).59-65
3. Махмутов Р.Ф., Бобровицкая А.И. Клинико-патогенетические аспекты инфекционного мононуклеоза и ошибки диагностики на современном этапе у детей. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2019; 23(2): 163-171.
4. Никольский М.А., Соколова Е.Д., Лиознов Д.А. Ошибки диагностики инфекционного мононуклеоза у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2016; 3: 24-28.
5. Соколова Е.Д., Никольский М.А., Муратова В.А. и др. Инфекционный мононуклеоз, вызванный г-герпесвирусом человека, и его лабораторная диагностика у детей. *Современные технологии лечения детей и подростков: сборник научных трудов ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова*. СПб., 2014; 3: 98-103.
6. Balfour HH Jr, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA, et al. Behavioral, virologic and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein – Barr virus infection in university students. *J Infect Dis*. 2013; 207(1): 80-88. doi: 10.1093/infdis/jis646
7. Karrer U, Nadal D. Epstein – Barr-Virus und infektiöse Mononukleose. *Schweiz Med Forum*. 2014; 14(11): 226-232. doi: 10.5167/uzh-96029

Сведения об авторе

Махмутов Равил Фаткулсыямович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», e-mail: ravil@dkn.ua, <https://orcid.org/0000-0002-4562-7515>

Information about the author

Ravil F. Makhmutov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Pediatrics No. 2, M. Gorki Donetsk National Medical University», e-mail: ravil@dkn.ua, <https://orcid.org/0000-0002-4562-7515>

REFERENCES

1. Bobrovitskaya AI, Yatsenko YV, Shvetsova NV. Some features of the differential diagnosis of infectious mononucleosis in children. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2012; 3: 55-57. (In Russ.).
2. Drozdova NF, Fazylov VKh. Epstein – Barr virus infectious mononucleosis: Clinical and pathogenetic aspects (literature review). *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2018; 11(3): 59-61. (In Russ.). doi: 10.20969/VSKM.2018.11(3)
3. Makhmutov RF, Bobrovitskaya AI. Clinical and pathogenetic aspects of infectious mononucleosis and diagnostic errors at the present stage in children. *Vestnik of Hygiene and Epidemiology*. 2019; 23(2): 163-171. (In Russ.).
4. Nikolskiy MA, Sokolova ED, Lioznov DA. The misdiagnosis of infectious mononucleosis in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2016; 3: 24-28. (In Russ.).
5. Sokolova ED, Nikol'skii MA, Muratova VA, et al. Infectious mononucleosis caused by human g-herpesvirus and its laboratory diagnosis in children. *Modern technologies for the treatment of children and adolescents: Collection of scientific works of Children's hospital No. 5 named after N.F. Filatov*. Saint Petersburg, 2014; 3: 98-103. (In Russ.).
6. Balfour HH Jr, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA, et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein – Barr virus infection in university students. *J Infect Dis*. 2013; 207(1): 80-88. doi: 10.1093/infdis/jis646
7. Karrer U, Nadal D. Epstein – Barr-Virus und infektiöse Mononukleose. *Schweiz Med Forum*. 2014; 14(11): 226-232. doi: 10.5167/uzh-96029

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА PREVENTIVE MEDICINE

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ, РАСОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Вильсон Н.И.,
Беленькая Л.В.,
Шолохов Л.Ф.,
Игумнов И.А.,
Наделяева Я.Г.,
Сутурина Л.В.

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Вильсон Наталия Игоревна,
e-mail: miracle_909@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Метаболический синдром (МС) является очень серьёзным патологическим состоянием, встречающимся в работе врачей различных специальностей. Часто наличие МС усугубляет течение сопутствующих заболеваний, тогда как различные заболевания могут служить фактором риска его развития. Актуальность МС определяет необходимость его ранней диагностики для своевременной коррекции и профилактики его отдалённых осложнений. **Целью данного обзора** была систематизация современных сведений о распространённости метаболического синдрома в различных странах и популяциях и анализ наиболее часто используемых критериев диагностики, в том числе, расово и этнически дифференцированных.

Материалы и методы. Литературный поиск проводился с использованием баз научной литературы eLIBRARY, PubMed, NCBI, CyberLeninka, официального сайта IDF за период с 1999 по 2020 гг.

Результаты. Установлено, что несмотря на наличие различных консенсусов для диагностики МС, его частота во многих странах сопоставима и в среднем составляет 10–30 %. В то же время распространённость МС отличается в различных популяциях. Так, МС чаще встречается у представителей европеоидной расы, чем среди азиатов, и частота его обнаружения существенно выше у пришлого, чем у коренного населения. Тем не менее, сравнительный анализ распространённости МС затруднён в связи с использованием в представленных в литературных источниках результатов исследований, основанных на различных подходах к диагностике МС. Хотя анализ литературных данных свидетельствует о существовании особенностей распространённости МС в разных популяциях, необходимые во многих странах дифференцированные подходы к выявлению МС в зависимости от расовой принадлежности пациентов до сих пор разработаны недостаточно.

Ключевые слова: метаболический синдром, распространённость, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, липиды, глюкоза, этника

Для цитирования: Вильсон Н.И., Беленькая Л.В., Шолохов Л.Ф., Игумнов И.А., Наделяева Я.Г., Сутурина Л.В. Метаболический синдром: эпидемиология, критерии диагностики, расовые особенности. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 180-191. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.16

Статья поступила: 21.12.2020

Статья принята: 12.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

METABOLIC SYNDROME: EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTIC CRITERIA, RACIAL CHARACTERISTICS

Vilson N.I.,
Belenkaya L.V.,
Sholokhov L.F.,
Igumnov I.A.,
Nadelyaeva Ya.G.,
Suturina L.V.

Scientific Centre for Family Health
Problems and Human Reproduction
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natalia I. Vilson,
e-mail: miracle_909@mail.ru

ABSTRACT

Metabolic syndrome (MS) is a very serious pathological condition that occurs in the clinical practice of doctors of various specialties. Often, the presence of MS aggravates the course of comorbidities, while various diseases can serve as a risk factor for its development. The significant prevalence of MS determines the need for its early diagnosis for timely correction and prevention of its long-term complications.

The aim. To systematize data on the prevalence of metabolic syndrome in various countries and populations and to discuss the most frequently used diagnostic criteria, including racially and ethnically differentiated ones.

Materials and method. A literary search was carried out using scientific databases: eLIBRARY, PubMed.NCBI, CyberLeninka, the official website of IDF for the period from 1999 to 2020.

Results. It was found that despite different diagnostic criteria used for MS, its prevalence in many countries is comparable (10–30 %) but differs in different populations. Thus, MS occurs more often in Caucasians than among Asians, and its prevalence is significantly higher in the newcomer vs the indigenous population. Nevertheless, a comparative analysis of the frequency of MS is difficult due to the use of research results based on different approaches to its diagnosis in the literature presented in the literature.

Although the analysis of literature data indicates the existence of specific features of the prevalence of MS in different populations, the differentiated approaches to detecting MS depending on the race of patients, which are necessary for many countries, have not yet been sufficiently developed.

Key words: metabolic syndrome, prevalence, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, obesity, lipids, glucose, ethnicity

For citation: Vilson N.I., Belenkaya L.V., Sholokhov L.F., Igumnov I.A., Nadelyaeva Ya.G., Suturina L.V. Metabolic syndrome: Epidemiology, diagnostic criteria, racial characteristics. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 180-191. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.16

Received: 21.12.2020
Accepted: 12.08.2021
Published: 12.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) – это сочетание нарушенного углеводного обмена, абдоминального ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии. МС связан с развитием сахарного диабета (СД) 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, патогенез которых сложен и многогранен и включает в себя разные механизмы, в том числе влияние окислительного стресса, мутации митохондриального ДНК, дисфункцию митохондрий и др. [1, 2]. Распространённость МС вызывает интерес с тех пор, когда этот термин только вошёл в клиническую практику. При этом показано, что при использовании различных критериев диагностики показатели частоты МС в популяции существенно варьируют даже на одной территории. До настоящего времени отсутствуют единые подходы к диагностике МС с учётом этнической и расовой принадлежности обследуемых, что также отражается на показателях распространённости. Соответственно, разработка дифференцированных критериев диагностики МС и его компонентов в различных популяциях остаётся актуальной [3, 4, 5].

В 2007 г. был опубликован обзор литературы по теме эпидемиологии метаболического синдрома в различных регионах и его распространённости в зависимости от используемых критериев диагностики. В данном обзоре были представлены данные о распространённости МС в Европе, Азии, США, России и других регионах, а также освещены проблемы, связанные с изучением эпидемиологии МС, к которым относятся отсутствие стандартизованных подходов, влияние демографических показателей и оценка влияния факторов риска [6]. Однако за последующие годы были проведены другие исследования, посвящённые вопросам диагностики и эпидемиологии МС, как за рубежом, так и в РФ.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Систематизация современных сведений о распространённости метаболического синдрома в различных странах и популяциях и анализ наиболее часто используемых критериев диагностики, в том числе расово и этнически дифференцированных.

СТРАТЕГИЯ ИНФОРМАЦИОННОГО ПОИСКА

Информационный поиск статей и исследований был произведён на базе информационных сайтов: eLIBRARY, PubMed, NCBI, CyberLeninka, официальный сайт Международной федерации диабета (IDF, International Diabetes Foundation), – за период с 1999 по 2020 г.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Впервые критерии диагностики МС были утверждены экспертами Всемирной организации здравоохране-

ния (ВОЗ) в 1999 г. [7]. Для диагностики МС было предложено использовать следующие параметры: индекс массы тела (ИМТ) более 30 или отношение объёма талии (ОТ) к объёму бёдер (ОБ) более 0,9 у мужчин и более 0,85 у женщин; уровень триглицеридов более 150 мг/дл; уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) менее 35 мг/дл у мужчин и менее 40 мг/дл у женщин; уровень артериального давления (АД) более 140/90 мм рт. ст. или применение гипотензивных препаратов; нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или гипергликемии натощак (НТН) либо инсулинорезистентность (ИР) или сахарный диабет; соотношение альбумин/креатинин в моче > 30 мг/г или экскреция альбумина > 20 мкг/мин. Для диагностики МС необходимо было наличие более двух из вышеперечисленных критериев.

В 2001 г. были представлены критерии National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel-III (NCEP-ATPIII-критерии), в которые входили: окружность талии > 102 см для мужчин и > 88 см для женщин; уровень триглицеридов более 150 мг/дл; уровень липопротеидов высокой плотности менее 40 мг/дл у мужчин и менее 50 мг/дл у женщин; уровень артериального давления более 130/85 мм рт. ст. или применение гипотензивных препаратов; глюкоза в плазме крови натощак > 110 мг/дл. В этих критериях для постановки диагноза было необходимо наличие не менее 3 критериев. Целью было выявление пациентов высокого риска, которым требовалось изменение образа жизни [8].

В настоящее время учёными различных стран предпринимаются попытки введения в клиническую практику этнически дифференцированных критериев диагностики метаболического синдрома. Однако до сих пор отсутствовал консенсус для женщин азиатской расы относительно всех критериев диагностики.

Ранее Международной федерацией диабета было предложено учитывать показатели объёма талии в зависимости от этнической принадлежности и считать критерием метаболического синдрома у азиатов ОТ от 80 до 90 см. В 2005 г. консенсусной группой Международной федерации диабета были разработаны этнически детерминированные критерии диагностики, где основной акцент ставился на определение окружности талии [13]. Было показано, что риск развития сахарного диабета 2-го типа увеличивался для жителей Японии при показателе окружности талии для женщин более 80 см, для мужчин – более 85 см. Также было продемонстрировано, что в азиатской популяции значимым является увеличение окружности талии более 85 см у мужчин и более 90 см у женщин. Кроме того, были предложены диагностически значимые параметры окружности талии для различных азиатских субпопуляций:

1. Жители Южной Азии: для мужчин – более 90 см, для женщин – более 80 см.
2. Жители Китая: для мужчин – более 90 см, для женщин – более 80 см.
3. Жители Японии: для мужчин – более 85 см, для женщин – более 90 см.

Согласно данному консенсусу, для постановки диагноза «метаболический синдром», кроме увеличе-

ТАБЛИЦА 1
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНСЕНСУСОВ
ПО ДИАГНОСТИКЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Показатель / консенсус	ВОЗ [7]	НСЕР-АТPIII, 2001 [8]	IDF, 2005 [9]	AAACE, 2003 [10]	АНА/ННLBI, 2005 [11]	АНА/ННLBI, пересмотр 2009 [12]
ИМТ	30 кг/м ² и более			25 кг/м ² и более		
Окружность талии	ОТ/ОБ > 0,85 у женщин, > 0,9 у мужчин	> 88 см у женщин, > 102 см у мужчин	> 80 см у женщин, > 94 см у мужчин		> 35 дюймов у женщин, > 40 дюймов у мужчин	Определяется специфически для страны
Уровень триглицеридов	> 150 мг/дл	> 1,69 ммоль/л или приём препаратов, снижающих уровень	> 150 мг/дл	150 мг/дл и более	> 150 мг/дл или приём препаратов, снижающих уровень	
Уровень ЛПВП	< 40 мг/дл для женщин, < 35 мг/дл для мужчин или приём препаратов, повышающих уровень	< 50 мг/дл для женщин, < 40 мг/дл для мужчин или приём препаратов, повышающих уровень	< 50 мг/дл для женщин, < 40 мг/дл для мужчин	50 мг/дл для женщин, < 40 мг/дл для мужчин	< 50 мг/дл для женщин, < 40 мг/дл для мужчин или приём препаратов, повышающих уровень	< 50 мг/дл для женщин, < 40 мг/дл для мужчин
Артериальное давление	> 140/90 мм рт. ст. или приём препаратов, снижающих уровень	> 130/85 мм рт. ст. или приём препаратов, снижающих уровень	> 130/85 мм рт. ст. или приём препаратов, снижающих уровень	130/85 мм рт. ст. и более	> 130/85 мм рт. ст. или приём препаратов, снижающих уровень	> 130/85 мм рт. ст.
Глюкоза плазмы натощак	НТГ, НГН, ИР или СД	> 110 мг/дл или приём сахароснижающих препаратов	> 100 мг/дл или наличие диагноза диабет	110–126 мг/дл	> 100 мг/дл или приём сахароснижающих препаратов	> 100 мг/дл
Глюкоза плазмы через 2 часа после ОГТТ				> 140 мг/дл		
Отношение альбумин/креатинин в моче	> 30 мг/г или экскреция альбумина > 20 мкг/мин					

Примечание. AAACE – Американская ассоциация клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinology); АНА/ННLBI – Американская кардиологическая ассоциация/Национальный институт сердца, лёгких и крови США (American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute; ОГТТ – оральная глюкозотолерантный тест.

ния окружности талии, достаточно наличия ещё двух критериев: уровень триглицеридов более 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или специфическое лечение гиперлипидемии; уровень ЛПВП менее 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин и менее 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у женщин при специфическом лечении; повышение артериального давления: систолическое > 130 мм рт. ст., диастолическое \geq 85 мм рт. ст. Диагностически значимыми также являются приём лекарственных препаратов при артериальной гипертензии, повышение уровня глюкозы в плазме натощак \geq 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или ранее диагностированный диабет 2-го типа.

Тем не менее, несмотря на наличие различных подходов к диагностике метаболического синдрома, ни один из консенсусов не учитывал расу пациентов. Только в документе IDF (2005) было предложение оценивать ОТ в соответствии с расовой принадлежностью [9]. Так, согласно Американской ассоциации клинических эндокринологов (AAACE, American Association of Clinical Endocrinology, 2003), окружность талии не оценивалась [10]; критерием МС, согласно Американской кардиологической ассоциации/Национальному институту сердца, лёгких и крови США (AHA/NHLBI, American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute, 2005), являлся ОТ более 35 дюймов у женщин и более 40 дюймов у мужчин [11], а в версии консенсуса AHA/NHLBI, пересмотренного в 2009 г., предлагалась оценка ОТ в зависимости от страны проживания [12].

В России с 2009 г. основным документом, регламентирующим диагностику метаболического синдрома, являются рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. В качестве основного критерия МС в них принято наличие абдоминального ожирения: окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Кроме ожирения, для диагностики МС обязательным также является наличие любых двух из следующих дополнительных критериев: повышение артериального давления более 130/85 мм рт. ст.; повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л; снижение уровня ЛПВП менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин; повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) > 3,0 ммоль/л; гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак \geq 6,1 ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах \geq 7,8 и \leq 11,1 ммоль/л [14].

В 2013 г. российскими экспертами по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом были пересмотрены и предложены следующие критерии диагностики метаболического синдрома: абдоминальное ожирение (объём талии более 80 см у женщин, более 94 см у мужчин); артериальная гипертензия (систолическое АД более 140 мм рт. ст., диастолическое АД более 90 мм рт. ст.); повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л; снижение уровня ЛПВП (менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин); повышение уровня ЛПНП более 3,0 ммоль/л; повышение уровня глюкозы плазмы

натощак более 6,1 ммоль/л; нарушение толерантности к углеводам (глюкоза плазмы крови через 2 часа после нагрузки > 7,8 ммоль/л, но < 11,1 ммоль/л) [15].

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В настоящее время проведено большое количество исследований по распространённости метаболического синдрома.

По результатам исследования распространённости МС в США, проведённого в период с 1988 по 1994 гг. Национальным центром статистики здравоохранения Центров по контролю и профилактике заболеваний, сообщалось, что распространённость метаболического синдрома на основании критериев диагностики NCEP-ATPIII у людей в возрасте от 20 до 70 лет в среднем составила 24 % [1].

При проведении двухэтапного исследования семей в соответствии с критериями диагностики NCEP-ATPIII в США в периоды с 1994 по 1996 гг. и с 2002 по 2003 гг. было выявлено, что с возрастом риск развития метаболического синдрома увеличивается у одних и тех же людей с 17,1 до 28,8 %. Установлено также, что с возрастом имеется тенденция к усугублению уже имеющихся факторов риска [16].

Популяционное кросс-секционное исследование было проведено на юге Испании, где оценивали распространённость метаболического синдрома в зависимости от используемых критериев диагностики. Исследование проводили в 2003 году, и в нём участвовали 1555 человек в возрасте от 20 лет. Метаболический синдром определяли в соответствии с критериями NCEP-ATPIII, IDF и Совместного промежуточного заявления рабочей группы IDF (JIS). В соответствии с определением IDF, для постановки диагноза МС было необходимо наличие абдоминального ожирения и двух из четырёх дополнительных критериев, в то время как, согласно JIS, требовалось наличие трёх из пяти критериев, при этом использовались различные подходы к определению абдоминального ожирения для европейского населения – критерии оценки ОТ, предложенные Европейским сердечно-сосудистым сообществом (102 см для мужчин и 88 см для женщин) и IDF (94 см и 80 см соответственно). В результате исследования установлена следующая распространённость метаболического синдрома: 27,2 % (95%-й доверительный интервал (ДИ): 25,2–29,2), 32,2 % (95% ДИ: 30,1–34,3) и 33,2% (95% ДИ: 31,2–35,3) согласно критериям NCEP-ATPIII, IDF и JIS соответственно [3].

В Катаре в 2012 г. было проведено Национальное обследование здоровья, целью которого было определить диагностически значимые показатели абдоминального ожирения и выявить распространённость метаболического синдрома в популяции. В ходе исследования были обследованы 2496 граждан в возрасте от 18 до 64 лет. Для постановки диагноза установили критерии диагностики IDF. Было определено, что 28 % обследованных в популяции имели метаболический син-

ТАБЛИЦА 2
THE PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME

Автор, год, страна	Популяция, расы	Критерии диагностики МС (консенсус, которым пользовались авторы)	Сроки, дизайн исследования	Распространённость МС	Динамика за период наблюдения (если применимо)
Ford E.S. et al., 2003, США [1]	Общая популяция, 20–70 лет	NCER-АТPIII	1988–1994	24 %	
Kraja A.T. et al., 2006, США [16]	Выборочная популяция, европеоидная раса	NCER-АТPIII	1994–1996, 2002–2003, лонгитудинальное исследование	17,1 %; 28,8 %	Увеличение
Gavriła D. et al., 2011, Испания [3]	Общая популяция старше 20 лет	NCE- АТPIII; IDF; JIS	2003, популяционное перекрёстное исследование	27,2 %; 32,2 %; 33,2 %	
Al-Thani M.H. et al., 2016, Катар [17]	Общая популяция, 18–64 года	IDF	2012	28 %	
Moore J.X. et al., 2017, США [18]	Неиспаноязычные белые, неиспаноязычные чернокожие и мексиканские американцы в возрасте от 18 лет	NCER-АТPIII	1988–1994, 1999–2006, 2007–2012	1988–1994 – 25,3 %; 1999–2006 – 25 %; 2007–2012 – 34,2 %	Увеличение
Chowdhury M.Z.I. et al., 2018, Бангладеш [19]	Общая популяция, проживающая в сельской местности	NCER-АТPIII; ВОЗ	Метаанализ, выбор статей до 2017 г.	32 %	Увеличение
Li Y. et al., 2018, Китай [20]	Мужчины и женщины старше 18 лет	NCER-АТPIII	2010–2012, репрезентативное перекрёстное исследование	Женщины – 23,8 %; мужчины – 24,6 %	
Kobo O. et al., 2019, Израиль [21]	Ретроспективное обсервационное когортное исследование, госпитальная выборка	NCER-АТPIII	2008–2016, ретроспективное исследование	12,5 %	

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

Автор, год, страна	Популяция, расы	Критерии диагностики МС (консенсус, которым пользовались авторы)	Сроки, дизайн исследования	Распространённость МС	Динамика за период наблюдения (если применимо)
Огарков М.Ю. и др., 2004, Россия, Кемеровская область [22]	Шорцы и нешорцы	ВОЗ	1999–2001	3 компонента МС: 2,7 % – у шорцев; 11,7 % – у нешорцев. 4 компонента МС: 0,18 % и 1,05 % соответственно	
Невзорова В.А. и др., 2007, Россия, Сахалинская область [23]	Женщины русской и корейской национальностей	ВОЗ	Эпидемиологическое исследование	Исследование компонентов МС	
Свайкина Е.В., 2008, Россия, Ямало-Ненецкий автономный округ [24]	Коренное и пришлое население	NCSEP-ATPIII	1999–2000, 2005–2006, одномоментное эпидемиологическое исследование	Коренное население – 9,2%; пришлое население – 21,7 %	
Sidorenkov O. et al., 2010, Россия, Архангельск [25]	Общая популяция, 18–90 лет	NCSEP-ATPIII; АНА/ННЛВ1; IDF	2000, перекрёстное исследование	Женщины – 19,8 %, 20,6 % и 23,1 % соответственно. Мужчины – 11,5 % 13,7 % и 11,0 % соответственно	
Мамедов М. Н. и др., 2011; Токарева З.Н. и др., 2010, Россия, Чувашская республика, Чебоксары [26, 27]	Случайная выборка, чувашская национальность, европеоидная раса, иные расы, 39–69 лет	Нет данных	2007–2009, одномоментное эпидемиологическое исследование	Лица чувашской национальности – 18 %; русские – 25 %; у женщин выше, чем у мужчин	
Ротарь О.П. и др., 2012, Россия [28]	Мужчины и женщины	ATPIII (2001–2005); IDF (2005); JIS (2009)	Эпидемиологическое исследование	Более 80 % имели хотя бы один компонент	
Баланова Ю.А. и др., 2020, Россия [29]	Мужчины и женщины, 25–64 года	IDF	Эпидемиологическое исследование	33 %	

Примечание. JIS – Совместное промежуточное заявление рабочей группы Международной федерации диабета (Joint Interim Statement)

дром, что в значительной мере ниже оценки по критериям Международной федерации диабета, которая составляет 37 % [17].

Позднее в США были проанализированы данные Национального обследования здоровья и питания, которое проводилось в период с 1988 по 2012 гг. В этом исследовании была оценена распространённость МС с учётом расы, этнической принадлежности и пола. Для постановки диагноза использовались критерии NCEP-ATPIII. Данные были проанализированы за три периода: 1988–1994 гг., 1999–2006 гг. и 2007–2012 гг. Распространённость метаболического синдрома в период 1988–1994 гг. составила 25,3 %, в 1999–2006 гг. снизилась до 25,0 %, а в 2007–2012 гг. существенно возросла – до 34,2 % [18]. Авторы данного исследования сделали вывод о том, что в каждый период времени рост распространённости МС происходил в определённых социально-демографических группах, а к 2012 г. уже более трети взрослых в США соответствовали критериям диагностики метаболического синдрома.

При проведении метаанализа исследований на территории Бангладеш было выбрано 10 исследований, результаты которых были опубликованы до февраля 2017 г. Участниками явились женщины и мужчины, преимущественно проживающие в сельской местности. По данным этого метаанализа, распространённость метаболического синдрома среди женщин составила 32 %, что в среднем соответствует распространённости и на территории других городов и стран. При анализе данных в соответствии с критериями диагностики NCEP-ATPIII показатель повышался до 37 %, но при использовании критериев ВОЗ снижался до 20 % [19].

В ходе Китайского национального исследования, проведённого в период с 2010 по 2012 гг., были обследованы 98042 пациента обоих полов в возрасте от 18 лет. Критерии диагностики, используемые в данном исследовании, – NCEP-ATPIII. В результате выяснено, что 23,8 % женщин и 24,6 % мужчин в Китае имеют метаболический синдром [20].

В Израиле в период с 2008 по 2016 гг. было проведено ретроспективное обсервационное когортное исследование, целью которого было выявить ИМТ, при котором можно было бы опровергнуть наличие метаболического синдрома. Диагноз метаболический синдром оценивался на основании критериев NCEP-ATPIII. В ходе этого исследования установлено, что 12,5 % пациентов имели метаболический синдром, что в принципе является показателем более низким, чем среднестатистический. Исследователи обнаружили, что ИМТ = 27 кг/м² является пороговым значением для постановки диагноза метаболический синдром [21].

Ряд исследований распространённости МС были проведены и в Российской Федерации. В том числе в нескольких работах оценивалась распространённость метаболического синдрома у россиян разной расовой и этнической принадлежности.

С 1999 по 2001 гг. было проведено исследование в Кемеровской области по распространённости метаболического синдрома среди шорцев и нешорцев, в ходе

которого обследовали 1215 человек (550 и 665 соответственно) в возрасте старше 18 лет. Частота метаболического синдрома была сопоставима с другими исследованиями этого времени, но отличия прослеживались по превалированию компонентов метаболического синдрома. У нешорцев доминировало абдоминальное ожирение в сравнении с коренным населением. В распространённости гипертриглицеридемии и уровне артериального давления не было статистически значимых различий. Три компонента МС выявлены у 2,7 % шорцев, 11,7 % – у нешорцев; 4 компонента – у 0,18 и 1,05 % соответственно [22].

Подобное исследование проведено на территории Сахалинской области, где были обследованы женщины русской и корейской национальностей (67 и 33 женщины соответственно). В данной работе проведено исследование распространённости компонентов метаболического синдрома, которое показало, что у русских женщин превалировало увеличение индекса массы тела, повышение уровня общего холестерина, ЛПВП и триглицеридов (ТГ), в то время как уровень ЛПВП был значительно ниже, чем у кореек. Изменения в углеводном обмене встречались чаще у кореек – 22,4 против 30,3 % [23].

В период с 1999 по 2000 гг. и с 2005 по 2006 гг. в посёлках Ямало-Ненецкого автономного округа были проведены одномоментные эпидемиологические исследования по распространённости метаболического синдрома среди пришлого и коренного населения. Диагноз метаболический синдром был выставлен на основании критериев NCEP-ATPIII. В ходе исследования было выявлено, что распространённость метаболического синдрома среди коренного населения составила 9,2 %, а в популяции пришлого населения – 21,7 % [24].

В Архангельске (на северо-западе России) в 2000 г. было проведено перекрёстное исследование, где оценивали распространённость метаболического синдрома у 3705 пациентов (мужчин и женщин) в возрасте от 18 до 90 лет. Все испытуемые заполнили анкету, прошли медицинское обследование. Распространённость была оценена по трём различным критериям диагностики – NCEP-ATPIII, АНА/NHLBI и IDF. Показатели распространённости метаболического синдрома среди женщин согласно данным критериям составили 19,8 %, 20,6 % и 23,1 % соответственно, среди мужчин – 11,5 %, 13,7 % и 11,0 % соответственно. Показатели ожирения были выше среди женщин, в то время как повышенные уровни ТГ и глюкозы крови были более распространены среди мужчин [25].

В период с 2007 по 2009 гг. в Чувашской республике (г. Чебоксары) было проведено одномоментное эпидемиологическое исследование для выявления лиц с метаболическим синдромом в случайной выборке, которая включала около 1500 человек в возрасте от 39 до 69 лет. Были оценены этнические особенности метаболического синдрома. В исследовании принимали участие лица чувашской национальности, доля которых составила 67,7 %, лица европеоидной расы (29,5 %) и лица иных национальностей (менее 3 %). Среди лиц чувашской национальности метаболический синдром выявлен у 18 %, в то время как у русских распространённость компонен-

тов метаболического синдрома выявилась в 25 % случаев. В то же время у женщин чувашской национальности в сравнении с мужчинами выявляемость метаболического синдрома была в 2 раза выше, тогда как у русских между мужчинами и женщинами статистически значимых различий не наблюдалось [26, 27].

В период с 2009 по 2010 гг. в четырёх городах России (Санкт-Петербург, Курск, Калининград, Оренбург) были проведены исследования по распространённости МС. Использовались критерии диагностики АТР-III (2001–2005), IDF (2005), JIS (2009). В исследование были включены 1046 участников (481 мужчина и 565 женщин). Более 80 % исследуемых имели хотя бы один компонент МС. Статистически значимых различий по гендерному признаку и среди пациентов из разных городов выявлено не было [27].

Были проведены исследования для сравнения отдельных критериев у женщин различных этнических групп. На базе ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (г. Иркутск) было проведено проспективное исследование в период с 2012 по 2016 гг., в котором приняли участие 146 женщин (82 женщины европеоидной расы, 64 – монголоидной расы). В ходе исследования было выявлено, что изменения липидного профиля в климактерическом периоде более выражены у представительниц русской этнической группы [30].

В 2017 г. в рамках исследования ЭССЕ-РФ-2 были обследованы выборки из четырёх регионов РФ. В выборку вошли мужчины и женщины в возрасте от 25 до 64 лет (3011 и 3721 человек соответственно), которые проживали на территории Краснодарского края, Омской области, Рязанской области и Республики Карелия. МС определялся согласно критериям IDF (2006). Частота МС составила 33 % и увеличивалась с возрастом обследуемых. Гендерные различия наиболее чётко прослеживались в возрастных группах 35–44 года и 55–64 года, но распространённость МС в группе молодых была выше среди мужчин, а в старшей возрастной группе – среди женщин [29].

Тем не менее, данных о распространённости МС на территории РФ, полученных с использованием согласованных Национальных критериев диагностики метаболического синдрома, недостаточно, что обосновывает необходимость дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время существуют различные подходы к диагностике метаболического синдрома, но до сих пор нет общепринятых дифференцированных критериев, что в значительной степени затрудняет выявление метаболического синдрома у представителей различных рас и этнических групп. Ввиду вышеизложенного необходимо больше исследований, направленных на разработку национальных критериев диагностики МС с учётом расовой принадлежности, что позволит более корректно оценивать распространённость МС в различных популяциях.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003; 26(3): 575-581. doi: 10.2337/diacare.26.3.575
2. Панов А.В., Дикалов С.И., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Митохондри: старение, метаболический синдром и сердечно-сосудистая патология. Становление новой парадигмы. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 33-44. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.5
3. Gavrila D, Salmerón D, Egea-Caparrós JM, Huerta JM, Pérez-Martínez A, Navarro C, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Murcia Region, a southern European Mediterranean area with low cardiovascular risk and high obesity. *BMC Public Health*. 2011; 11: 562. doi: 10.1186/1471-2458-11-562
4. Беленькая Л.В. Критерии ожирения в азиатской популяции. Обзор литературы. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(3): 99-102. doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.15
5. Herningtyas EH, Ng TS. Prevalence and distribution of metabolic syndrome and its components among provinces and ethnic groups in Indonesia. *BMC Public Health*. 2019; 19(1): 377. doi: 10.1186/s12889-019-6711-7
6. Шляхто Е.В., Конради А.О. Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах. Зависимость от используемых критериев и прогностическое значение. *Артериальная гипертензия*. 2007; 13(2): 95-112. doi: 10.18705/1607-419X-2007-13-2-95-112
7. World Health Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. 1999
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285(19): 2486-2497. doi: 10.1001/jama.285.19.2486
9. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – A new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006; 23(5): 469-480. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
10. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003; 9(3): 237-252.
11. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112(17): 2735-2752. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404.
12. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al.; International Diabetes Federation Task Force

on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16): 1640-1645. doi: 0.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

13. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: A global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2005; 12(6): 295-300. doi: 10.5551/jat.12.295

14. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. *Практическая медицина*. 2010; (44): 81-101.

15. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013; 12(6): 41-82.

16. Kraja AT, Borecki IB, North K, Tang W, Myers RH, Hopkins PN, et al. Longitudinal and age trends of metabolic syndrome and its risk factors: The Family Heart Study. *Nutr Metab (Lond)*. 2006; 3: 41. doi: 10.1186/1743-7075-3-41

17. Al-Thani MH, Al-Thani AA, Cheema S, Sheikh J, Mamtani R, Lowenfels AB, et al. Prevalence and determinants of metabolic syndrome in Qatar: Results from a National Health Survey. *BMJ Open*. 2016; 6(9): e009514. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009514

18. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Prev Chronic Dis*. 2017; 14: E24. doi: 10.5888/pcd14.160287

19. Chowdhury MZI, Anik AM, Farhana Z, Bristi PD, Abu Al-Mamun BM, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Bangladesh: A systematic review and meta-analysis of the studies. *BMC Public Health*. 2018; 18(1): 308. doi: 10.1186/s12889-018-5209-z

20. Li Y, Zhao L, Yu D, Wang Z, Ding G. Metabolic syndrome prevalence and its risk factors among adults in China: A nationally representative cross-sectional study. *PLoS One*. 2018; 13(6): e0199293. doi: 10.1371/journal.pone.0199293

21. Kobo O, Leiba R, Avizohar O, Karban A. Normal body mass index (BMI) can rule out metabolic syndrome: An Israeli cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(9): e14712. doi: 10.1097/MD.00000000000014712.

22. Огарков М.Ю., Барбараш О.Л., Казачек Я.В., Квиткова Л.В., Поликутина О.М., Барбараш Л.С. Распространенность компонентов метаболического синдрома X у коренного и некоренного населения Горной Шории. *Бюллетень СО РАМН*. 2004; (1): 108-111.

23. Невзорова В.А., Абрамова Е.Л., Настрадаин О.В. Особенности проявлений метаболического синдрома у женщин различной этнической принадлежности. *Проблемы женского здоровья*. 2007; 2(1): 20-29.

24. Свайкина Е.В. *Эпидемиология метаболического синдрома на Крайнем Севере*: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008: 112.

25. Sidorenkov O, Nilssen O, Brenn T, Martiushov S, Arkhipovsky VL, Grjibovski AM. Prevalence of the metabolic

syndrome and its components in Northwest Russia: the Arkhangelsk study. *BMC Public Health*. 2010; 10: 23. doi: 10.1186/1471-2458-10-23

26. Мамедов М.Н. Метаболический синдром в России: распространенность, клинические особенности и лечение. М.: ФГУП Изд-во «Известия» Управления делами Президента РФ; 2011: 160.

27. Токарева З.Н. *Распространенность и особенности проявления метаболического синдрома во взрослой популяции г. Чебоксары*: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2010: 95.

28. Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н., Ерина А.М., Шавшин Д.А., Могучая Е.В., и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 17(2): 55-62.

29. Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Куценко В.А., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., и др. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25–64 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19(4): 2600. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2600

30. Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Даренская М.А., Гаврилова О.А., Жамбалова Р.М., Колесникова Л.И. Липидный профиль у женщин двух этнических групп в климактерическом периоде. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(3): 93-98. doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.14

REFERENCES

1. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003; 26(3): 575-581. doi: 10.2337/diacare.26.3.575

2. Panov AV, Dikalov SI, Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Mitochondria: Aging, metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Formation of a new paradigm. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 33-44. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.5

3. Gavrilu D, Salmerón D, Egea-Caparrós JM, Huerta JM, Pérez-Martínez A, Navarro C, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Murcia Region, a southern European Mediterranean area with low cardiovascular risk and high obesity. *BMC Public Health*. 2011; 11: 562. doi: 10.1186/1471-2458-11-562

4. Belenkaya LV. Criteria of obesity for Asian population. Literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(3): 99-102. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.15

5. Herningtyas EH, Ng TS. Prevalence and distribution of metabolic syndrome and its components among provinces and ethnic groups in Indonesia. *BMC Public Health*. 2019; 19(1): 377. doi: 10.1186/s12889-019-6711-7

6. Shlyakhto EV, Konrady AO. Epidemiology of metabolic syndrome in different regions. Impact of used definitions and prognostic value. *Arterial Hypertension*. 2007; 13(2): 95-112. (In Russ.). doi: 10.18705/1607-419X-2007-13-2-95-112

7. World Health Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. 1999

8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment

of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285(19): 2486-2497. doi: 10.1001/jama.285.19.2486

9. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – A new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006; 23(5): 469-480. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x

10. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003; 9(3): 237-252.

11. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112(17): 2735-2752. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404.

12. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16): 1640-1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

13. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: A global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2005; 12(6): 295-300. doi: 10.5551/jat.12.295

14. Recommendations of experts of Russian Scientific Society of Cardiologists on diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Second Revision. *Practical Medicine*. 2010; 5(44): 81-101. (In Russ.)

15. Experts' consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013; 12(6): 41-82. (In Russ.)

16. Kraja AT, Borecki IB, North K, Tang W, Myers RH, Hopkins PN, et al. Longitudinal and age trends of metabolic syndrome and its risk factors: The Family Heart Study. *Nutr Metab (Lond)*. 2006; 3: 41. doi: 10.1186/1743-7075-3-41

17. Al-Thani MH, Al-Thani AA, Cheema S, Sheikh J, Mamtani R, Lowenfels AB, et al. Prevalence and determinants of metabolic syndrome in Qatar: Results from a National Health Survey. *BMJ Open*. 2016; 6(9): e009514. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009514

18. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Prev Chronic Dis*. 2017; 14: E24. doi: 10.5888/pcd14.160287

19. Chowdhury MZI, Anik AM, Farhana Z, Bristi PD, Abu Al Mamun BM, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Bangladesh: A systematic review and meta-analysis of the studies. *BMC Public Health*. 2018; 18(1): 308. doi: 10.1186/s12889-018-5209-z

20. Li Y, Zhao L, Yu D, Wang Z, Ding G. Metabolic syndrome prevalence and its risk factors among adults in China: A nationally representative cross-sectional study. *PLoS One*. 2018; 13(6): e0199293. doi: 10.1371/journal.pone.0199293

21. Kobo O, Leiba R, Avizohar O, Karban A. Normal body mass index (BMI) can rule out metabolic syndrome: An Israeli cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(9): e14712. doi: 10.1097/MD.00000000000014712.

22. Ogarkov MYu, Barbarash OL, Kazachek YaV, Kvitkova LV, Polikutina OM, Barbarash LS. The metabolic syndrome main components prevalence of aboriginal and non-aboriginal population of Gornaya Shoria. *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2004; (1): 108-111. (In Russ.)

23. Nevzorova VA, Abramov EA, Nastradin OV. Features manifestations of metabolic syndrome in women with different ethnicity. *Problems of Women Health*. 2007; 2(1): 20-29. (In Russ.)

24. Svaikina EV. *Epidemiology of metabolic syndrome in the Far North*: Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Moscow; 2008: 112. (In Russ.)

25. Sidorenkov O, Nilssen O, Brenn T, Martiushov S, Arkhipovsky VL, Grjibovski AM. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Northwest Russia: the Arkhangelsk study. *BMC Public Health*. 2010; 10: 23. doi: 10.1186/1471-2458-10-23

26. Mamedov MN. *Metabolic syndrome in Russia: Prevalence, clinical features and treatment*. Moscow; 2011: 160. (In Russ.)

27. Tokareva ZN. *The prevalence and features of the manifestation of metabolic syndrome in the adult population of Cheboksary*: Dissertation of Cand. Sc. (Med.). M.; 2010: 95. (In Russ.)

28. Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, Erina AM, Shavshin DA, Moguchaya EV, et al. Metabolic syndrome prevalence in Russian cities. *Russian Journal of Cardiology*. 2012; 17(2): 55-62. (In Russ.)

29. Balanova YuA, Imaeva AE, Kutsenko VA, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SE, et al. Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25–64 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19(4): 2600. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2020-2600

30. Semenova NV, Madaeva IM, Darenskaya MA, Gavrilova OA, Zhabalova RM, Kolesnikova LI. Lipid profile in menopausal women of two ethnic groups. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(3): 93-98. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.14

Сведения об авторах

Вильсон Наталья Игоревна – аспирант лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: miracle_909@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7604-6246>

Беленькая Лилия Васильевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: Drblv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4904-3709>

Игумнов Илья Андреевич – младший научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iigumnov7@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1078-3657>

Шолохов Леонид Фёдорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Наделяева Яна Геннадьевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: ianadoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5747-7315>

Сутурина Лариса Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lsuturina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>

Information about the authors:

Natalia I. Wilson – Postgraduate at the Laboratory of Physiology and Pathology of Endocrine System, Scientific Centre for Family Health Problems and Human Reproduction, e-mail: miracle_909@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7604-6246>

Liliya V. Belenkaya – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of Endocrine System, Scientific Centre for Family Health Problems and Human Reproduction, e-mail: Drblv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4904-3709>

Ilya A. Igumnov – Junior Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health Problems and Human Reproduction, e-mail: iigumnov7@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1078-3657>

Leonid F. Sholokhov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of Endocrine System, Scientific Centre for Family Health Problems and Human Reproduction, e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Yana G. Nadelyaeva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health Problems and Human Reproduction, e-mail: ianadoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5747-7315>

Larisa V. Suturina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Reproductive Health, Scientific Centre for Family Health Problems and Human Reproduction, e-mail: lsuturina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>

СТОМАТОЛОГИЯ DENTISTRY

ГОТОВНОСТЬ ВРАЧЕЙ-СТОМАТОЛОГОВ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА АУТОФЛУОРЕСЦЕНЦИИ

Рыхлевич А.А.¹,
Сандаков Я.П.¹,
Кочубей А.В.¹,
Кочубей В.В.²

¹ Академия постдипломного образования
Федерального научно-клинического
центра специализированных видов
медицинской помощи и медицинских
технологий ФМБА России (125371,
г. Москва, Волоколамское шоссе, 91,
Россия)

² ФГБОУ ВО «Московский
государственный медико-
стоматологический университет имени
А.И. Евдокимова» Минздрава России
(127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20,
стр. 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Кочубей Аделина Владимировна,
e-mail: kochoubeya@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Плоскоклеточный рак головы и шеи является шестым по распространённости раком во всём мире. Ранняя диагностика значительно снижает заболеваемость и летальность. Аутофлуоресценция облегчает раннюю диагностику, но зависима от навыка врача в трактовке изображений.

Цель исследования: проанализировать результаты расшифровки снимков аутофлуоресценции слизистой полости рта врачами-стоматологами.

Материалы и методы. Проведена оценка результатов расшифровки 10 снимков аутофлуоресценции потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта и 10 снимков доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий. В исследовании участвовало 308 врачей-стоматологов. Оценка навыка расшифровки снимков аутофлуоресценции проводилась относительно пола, возраста, стажа, квалификационной категории, учёной степени и должности заведующего отделением.

Результаты. В среднем, врачи-стоматологи правильно дифференцировали результаты визуализации потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта в $3,85 \pm 2,47$ случая, доброкачественные поражения вместе с парафизиологическими аномалиями – в $4,56 \pm 2,47$ случая. Снимки доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий расшифровывались врачами-стоматологами лучше, чем снимки потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта ($t = -17,0; p < 0,001$). Есть прямая корреляция правильной дифференциации визуализации потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта с правильной расшифровкой доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий ($r = 0,956; p < 0,001$). Расшифровка потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта не связана с полом ($t = -1,62; p = 0,306$), стажем работы ($r = -0,002; p = 0,977$), заведованием отделением ($t = -0,11; p = 0,910$), квалификационной категорией ($t = -0,50; p = 0,574$), учёной степенью ($t = -0,34; p = 0,731$).

Заключение. Врачи-стоматологи плохо расшифровывают заболевания слизистой рта на снимках аутофлуоресценции. Навык расшифровки не связан с общим профессиональным развитием.

Ключевые слова: рак ротовой полости, предраковое состояние, осведомлённость, аутофлуоресценция

Для цитирования: Рыхлевич А.А., Сандаков Я.П., Кочубей А.В., Кочубей В.В. Готовность врачей-стоматологов к применению метода аутофлуоресценции. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 192-201. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.17

Статья поступила: 17.08.2021

Статья принята: 24.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

THE READINESS OF DENTISTS TO USE THE AUTOFLUORESCENCE METHOD

Rykhlevich A.A.¹,
Sandakov Ya.P.¹,
Kochubyey A.V.¹,
Kochubey V.V.²

¹ Academy of Postgraduate Education of Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of FMBA of Russia (Volokolamskoe highway 91, Moscow 125371, Russian Federation)

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Delegatskaya str. 20 bld 1, Moscow 127473, Russian Federation)

Corresponding author:
Adelina V. Kochubey,
e-mail: kochoubeya@gmail.com

ABSTRACT

Background. Head and neck squamous cell carcinoma are the sixth most common cancer in prevalence rate. Early diagnosis significantly reduces morbidity and mortality. Autofluorescence facilitates diagnosis the disease at the early stages, but it depends on the doctor's skill in interpreting images.

The aim of the study: to analyze the results of reading autofluorescence images of the oral mucosa by dentists.

Materials and methods. The results of reading 10 autofluorescence images of potentially malignant diseases of the oral mucosa and 10 images of benign lesions and conditions were evaluated. The study involved 308 dentists. The assessment of the ability to recognize autofluorescence images was carried out with respect to gender, age, length of service, qualification category, academic degree, position of the head of the department.

Results. On the average, dentists correctly differentiated the results of visualization of potentially malignant diseases of the oral mucosa in 3.85 ± 2.47 cases, benign lesions together with other benign conditions – in 4.56 ± 2.47 cases. Images of benign lesions and conditions were identified by dentists better than images of potentially malignant diseases of the oral mucosa ($t = -17.0$; $p < 0.001$). There is a direct correlation between the correct differentiation of visualization of potentially malignant diseases of the oral mucosa with the correct interpretation of benign lesions and conditions ($r = 0.956$; $p < 0.001$). The interpretation of potentially malignant diseases of the oral mucosa is not related to gender ($t = -1.62$; $p = 0.306$), work experience ($r = -0.002$; $p = 0.977$), department head ($t = -0.11$; $p = 0.910$), qualification category ($t = -0.50$; $p = 0.574$), academic degree ($t = -0.34$; $p = 0.731$).

Conclusion. Dentists cannot recognize diseases of the oral mucosa well in autofluorescence images. The recognition skill is not related to general professional development.

Key words: oral cancer, precancerous condition, awareness, autofluorescence

For citation: Rykhlevich A.A., Sandakov Ya.P., Kochubey A.V., Kochubey V.V. The readiness of dentists to use the autofluorescence method. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 192-201. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.17

Received: 17.08.2021
Accepted: 24.08.2021
Published: 12.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Более 90 % случаев рака полости рта – это плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта [1]. Плоскоклеточный рак головы и шеи является шестым по распространённости раком во всём мире, ежегодно регистрируется 600 000 новых случаев заболевания [2, 3]. В 2012 г. во всём мире было зарегистрировано 300 373 новых случая заболевания этим раком и 145 353 последовавших за этим случаев смерти [4, 5]. Несмотря на известные факторы риска и позитивные достижения в лечении данных заболеваний, 5-летняя выживаемость при плоскоклеточном раке полости рта остаётся стабильно низкой в течение последних сорока лет [6]. Установлено, что ранняя диагностика значительно снижает заболеваемость и летальность [7–9]. Зачастую злокачественные новообразования полости рта развиваются из потенциально предраковых эпителиальных поражений полости рта [10, 11], имеющих одинаковые факторы развития [12]. Стандартное обследование полости рта с визуальным осмотром и пальпацией поражений не является объективным и надёжным методом для дифференциации поражений на разных стадиях, что приводит к задержке лечения пациентов или прогрессированию рака полости рта до поздней стадии [13, 14]. Отличить предраковые и ранние злокачественные поражения от распространённых доброкачественных воспалительных состояний при визуальном осмотре трудно даже для опытных практикующих врачей [15]. Использование современных методов дополнительной диагностики помогает обнаружить до 99 % всех раков и предраковых состояний [16]. Для облегчения ранней диагностики потенциально злокачественных и злокачественных образований слизистой полости рта разработаны технологии с высокой чувствительностью и специфичностью [17–19], в том числе основанные на принципах аутофлуоресценции [20, 21]. Методы, основанные на освещении, включая аутофлуоресцентную визуализацию, основаны на принципе различного поглощения и отражения определённых длин волн света тканями, которые претерпели аномальные метаболические или структурные изменения [22]. Эффективность средств аутофлуоресцентной визуализации в качестве вспомогательных методов для обнаружения потенциально предраковых эпителиальных поражений полости рта обоснована множеством исследований [23, 24]. К недостаткам методики аутофлуоресценции относят зависимость от опыта и обученности врача в трактовке полученного изображения [25–27].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать результаты расшифровки снимков аутофлуоресценции слизистой полости рта врачами-стоматологами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Готовность врачей-стоматологов, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, применять метод аутофлуоресценции определялась посредством оценки навыка расшифровки снимков визуализации, полученных при аутофлуоресценции. Общее количество снимков составило 20 штук – 10 снимков потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта (3 снимка лейкоплакии, 2 – эритроплакии, 2 – красного плоского лишая (далее – лишай), 3 – хронического гиперпластического кандидоза (далее – кандидоз)) и 10 снимков доброкачественных поражений вместе с парафизиологическими аномалиями (гранулы Фордаиса, экзогенные и эндогенные пигментации, прикусывание щеки, белый губчатый некус, географический язык).

Снимки были представлены в электронном формате, что позволяло фрагментарно увеличивать изображение. Снимки даны в виде электронного изображения с разрешением 1920 × 1080 dpi. Изменения слизистой полости рта на снимках, полученных с помощью аутофлуоресценции, имеют иной цвет по сравнению с нормальной слизистой. Все снимки имели порядковую нумерацию от 1 до 20.

Число врачей-стоматологов, участвующих в исследовании, составило 308 человек. Число выборки рассчитывалось по формуле:

$$SS = \frac{z^2 \times (p) \times (1-p)}{c^2},$$

исходя из генеральной совокупности 1509 физических лиц основных работников на занятых должностях в подразделениях, оказывающих стоматологическую помощь в амбулаторных условиях в городе Москве в 2015 г. Для 95%-й доверительной вероятности объём выборочной совокупности составил 306 человек.

Средний возраст врачей-стоматологов, принявших участие в исследовании – 43,1 ± 8,67 года, средний стаж – 18,3 ± 4,49 года. Мужчин в группе было 128 (41,6 %), женщин – 180 (58,4 %). Среди участников исследования квалификационную категорию не имели 156 (50,6 %) человек, вторую квалификационную категорию имели 20 (6,5 %) человек, первую квалификационную категорию – 57 (18,5 %) человек, высшую квалификационную категорию – 75 (24,4 %) человек. Учёную степень не имели 278 участников исследования (90,3 %), степень кандидата медицинских наук была у 26 (8,4 %) человек, доктора медицинских наук – у 4 (1,3 %) человек. На момент проведения исследования должность заведующего отделением занимали 44 (14,3 %) человека, должность врача – 264 (85,7 %) человека. Среди участников исследования было 129 (41,9 %) врачей-стоматологов терапевтов, 86 (27,9 %) врачей-стоматологов общего профиля, 93 (30,2 %) врача-стоматолога хирурга. Подробная характеристика участников исследования дана в таблице 1.

Статистически значимой разницы в возрасте ($t = -1,085; p < 0,001$) и стаже ($t = -1,298; p < 0,001$) между лицами обоих полов нет. Разница в возрасте ($t = -5,091;$

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF THE STUDY PARTICIPANTS

Признаки	Средний возраст	Средний стаж	Мужчины, абс.	Женщины, абс.	Квалификационная категория				Учёная степень			
					нет	2-я	1-я	В	нет	К	Д	
М	43,8 ± 6,52	19,1 ± 7,34										
Ж	42,7 ± 9,91	17,7 ± 10,74										
Нет квалификационной категории	39,7 ± 7,71	14,6 ± 8,56	65	91					141	14	1	
Вторая квалификационная категория	35,4 ± 5,37	9,5 ± 6,09	10	10					18	2	0	
Первая квалификационная категория	43,0 ± 5,16	18,4 ± 5,83	30	27					50	5	2	
Высшая квалификационная категория	52,5 ± 5,50	28,3 ± 5,67	23	52					69	5	1	
Нет учёной степени	42,8 ± 8,81	17,7 ± 9,65	111	167	141	18	50	69				
Учёная степень кандидата медицинских наук	46,0 ± 6,31	21,6 ± 6,95	16	10	14	2	5	5				
Учёная степень доктора медицинских наук	50,5 ± 4,73	26,0 ± 5,29	1	3	1	0	2	1				
Заведующие отделением	49,1 ± 8,87	24,4 ± 9,64	42	2	16	1	2	25	40	2	2	
Врачи-стоматологи	42,2 ± 8,24	17,3 ± 9,09	126	138	140	19	55	50	238	24	2	

Примечание. В – высшая категория; К – кандидат наук; Д – доктор наук.

$p = 0,780$) и стаже ($t = -4,804; p = 0,689$) между врачами-стоматологами и заведующими отделениями статистически значима. Нет разницы в возрасте ($t = 2,337; p = 0,001$) и стаже ($t = 2,396; p = 0,001$) между лицами без учёной степени и с учёной степенью. Лица, имеющие квалификационную категорию, имеют статистически значимо больший возраст и стаж, чем лица без квалификационной категории ($t = 7,684, p = 0,261$ и $t = 7,587, p = 0,107$ соответственно).

Среди женщин большее число участников занимают должность заведующего отделением (23,3 % от числа женщин vs 1,6 % от числа мужчин, участвующих в исследовании; $\varphi = -0,307; p < 0,001$).

Распределение мужчин и женщин в группах с квалификационными категориями одинаковое ($\varphi = 0,152; p = 0,068$). Также число мужчин и женщин одинаково среди лиц, имеющих любую квалификационную категорию (49,4 % от числа женщин vs 49,2 % от числа мужчин, участвующих в исследовании; $\varphi = -0,002; p = 0,969$).

Распределение по полу в группах с учёной степенью одинаковое ($\varphi = 0,128; p = 0,081$). Также число мужчин и женщин одинаково среди лиц, имеющих учёную степень (7,2 % от числа женщин vs 13,3 % от числа мужчин, участвующих в исследовании; $\varphi = -0,077; p = 0,101$).

Исследование проводилось заочно среди врачей-стоматологов, обучавшихся на курсах повышения квалификации в Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России с 2015 по 2019 г.

Участникам исследования не сообщалось число снимков потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта, доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий. До сведения врачей был доведён перечень заболеваний (поражений, аномалий), напротив каждой из позиций перечня участнику исследования предлагалось поставить номер снимка.

Результаты расшифровки снимков аутофлуоресценции слизистой полости рта оценивались отдельно по потенциально злокачественным заболеваниям слизистой полости рта и отдельно по доброкачественным поражениям вместе с парафизиологическими аномалиями. В отношении потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта результаты считались положительными, если участник исследования правильно определял заболевание. Положительным результатом по доброкачественным поражениям и парафизиологическим аномалиям признавалось верное отнесение к группе без детализации. Положительные результаты определялись по каждому участнику в виде абсолютного числа правильных трактовок снимков. Максимальное число положительных результатов для одного участника исследования равнялось 10 для потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта, из них 3 – для лейкоплакии, 2 – для эритроплакии, 2 – для красного плоского лишая, 3 – для хронического гиперпластического кандидоза, а также отдельно 10 – для доброкачественных

поражений вместе с парафизиологическими аномалиями. Практический навык расшифровки снимков аутофлуоресценции в группах, сформированных по признакам участников исследования (возраст, стаж, квалификационная категория, учёная степень, заведование отделением), оценивался по средней величине положительных результатов в группе.

Обработка результатов исследования проводилась в программе SPSS, версия 22.0 (IBM Corp., USA). Сравнение средних величин проводилась по критерию Стьюдента (t-критерий), процентных долей выборок по критерию Фишера. Сила и направление корреляции между признаками оценивались по критерию Спирмена. Статистически значимым признавались величины, соответствующие уровню $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В среднем врачи-стоматологи правильно определяли визуализацию аутофлуоресценции потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта в $3,85 \pm 2,47$ случая, доброкачественные поражения и парафизиологические аномалии – в $4,56 \pm 2,47$ случая. Соответственно, в среднем отрицательные результаты трактовки визуализации потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта были даны в $6,15 \pm 2,47$ случая, по доброкачественным поражениям и парафизиологическим аномалиям – в $5,44 \pm 2,47$ случая. Правильная расшифровка визуализации доброкачественных поражений вместе с парафизиологическими

аномалиями давалась участниками исследования чаще, чем потенциально злокачественных заболеваний полости рта ($t = -17,0; p < 0,001$). Среднее число правильных расшифровок по группам, сформированным по характеристикам участников исследования, дано в таблице 2.

Обнаружена прямая корреляция частоты правильной дифференциации визуализации аутофлуоресценции потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта с числом правильной расшифровки доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий ($r = 0,956; p < 0,001$).

Врачи-стоматологи женщины и мужчины одинаково часто давали правильную расшифровку снимков потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта ($t = -1,62; p = 0,306$) и снимков доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий ($t = -1,31; p = 0,192$).

Не обнаружена корреляция частоты правильных расшифровок снимков потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта с возрастом ($r = 0,005; p = 0,932$) и стажем ($r = -0,002; p = 0,977$), а также правильных расшифровок снимков доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий с возрастом ($r = 0,014; p = 0,808$) и стажем ($r = 0,009; p = 0,882$).

Лица, занимающие должность заведующих отделением, дают правильную расшифровку одинаково часто в сравнении с лицами, занимающими должность врача, в отношении потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта ($t = -0,11; p = 0,910$), а также доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий ($t = -0,48; p = 0,632$).

ТАБЛИЦА 2
РЕЗУЛЬТАТ РАСШИФРОВКИ СНИМКОВ
АУТОФЛУОРЕСЦЕНЦИИ

TABLE 2
THE RESULT OF RECOGNITION OF AUTOFLUORESCENCE
IMAGES

Характеристики участников исследования	Среднее число правильных расшифровок	
	потенциально злокачественных заболеваний полости рта	доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий
М	3,58 ± 2,33	4,34 ± 2,36
Ж	4,04 ± 2,55	4,72 ± 2,54
Врачи-стоматологи	3,84 ± 2,55	4,53 ± 2,52
Заведующие отделениями	3,89 ± 1,94	4,73 ± 2,16
Нет квалификационной категории	3,92 ± 2,55	4,59 ± 2,52
Есть квалификационная категория	3,78 ± 2,39	4,53 ± 2,42
Вторая квалификационная категория	4,05 ± 2,16	4,95 ± 2,48
Первая квалификационная категория	3,74 ± 2,57	4,42 ± 2,53
Высшая квалификационная категория	3,73 ± 2,33	4,51 ± 2,34
Нет учёной степени	3,86 ± 2,47	4,60 ± 2,48
Кандидаты медицинских наук	3,73 ± 2,66	4,27 ± 2,57
Доктора медицинских наук	3,50 ± 1,29	4,00 ± 1,41

В группе лиц, имеющих квалификационную категорию, и среди участников без квалификационной категории положительный результат расшифровок снимков аутофлуоресценции потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта одинаковый ($t = -0,50; p = 0,574$), как и снимков доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий ($t = -0,20; p = 0,840$). Не обнаружено корреляции уровня квалификационной категории и правильной трактовки снимков аутофлуоресценции потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта ($r = -0,010; p = 0,857$), а также доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий ($r = 0,005; p = 0,937$).

Лица с учёной степенью и участники без учёной степени одинаково часто давали правильную расшифровку снимков потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта ($t = -0,34; p = 0,731$) и доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий ($t = -0,77; p = 0,445$). Корреляции учёной степени с числом верных расшифровок потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта ($r = -0,03; p = 0,606$) и доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий ($r = -0,05; p = 0,416$) нет.

Относительно общего возможного количества правильных расшифровок положительные результаты по лейкоплакии даны в 32,0 % случаев, эритроплакии – в 31,3 % случаев, плоского лишая – в 20,6 % случаев, хронического кандидоза – в 15,2 % случаев. Средняя величина правильных трактовок снимков отдельных потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта по группам дана в таблице 3.

Средняя величина положительных результатов по лейкоплакии составила $1,96 \pm 0,78$ (из максимально возможных 3), по эритроплакии – $1,19 \pm 0,39$ (максимально возможных – 2), по красному плоскому лишая – $1,29 \pm 0,46$ (максимально возможных – 2), по хроническому кандидозу – $1,34 \pm 0,75$ (из максимально возможных 3).

По отдельным заболеваниям из числа потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта есть корреляция числа правильных расшифровок снимков лейкоплакии с числом правильных расшифровок эритроплакии ($r = 0,55; p < 0,001$), красного плоского лишая ($r = 0,65; p < 0,001$) и кандидоза ($r = 0,48; p < 0,001$).

Нет связи пола и положительных результатов по лейкоплакии ($t = 0,24; p = 0,814$), по эритроплакии ($t = 0,68; p = 0,498$), по красному плоскому лишая ($t = 0,45; p = 0,653$), по хроническому кандидозу ($t = 1,04; p = 0,302$).

**ТАБЛИЦА 3
РЕЗУЛЬТАТ РАСШИФРОВКИ СНИМКОВ ОТДЕЛЬНЫХ
ПОТЕНЦИАЛЬНО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА**

**TABLE 3
THE RESULT OF RECOGNIZING IMAGES OF INDIVIDUAL
POTENTIALLY MALIGNANT DISEASES OF THE ORAL
MUCOSA**

Характеристики участников исследования	Среднее число правильных расшифровок			
	лейкоплакия	эритроплакия	красный плоский лишай	хронический кандидоз
Ж	$1,97 \pm 0,78$	$1,21 \pm 0,41$	$1,31 \pm 0,46$	$1,40 \pm 0,80$
М	$1,94 \pm 0,77$	$1,17 \pm 0,38$	$1,27 \pm 0,45$	$1,26 \pm 0,68$
Врачи-стоматологи	$1,95 \pm 0,80$	$1,21 \pm 0,41$	$1,32 \pm 0,47$	$1,40 \pm 0,81$
Заведующие отделениями	$2,00 \pm 0,68$	$1,10 \pm 0,91$	$1,15 \pm 0,37$	$1,08 \pm 0,39$
Нет квалификационной категории	$1,97 \pm 0,79$	$1,22 \pm 0,42$	$1,34 \pm 0,48$	$1,37 \pm 0,78$
Есть квалификационная категория	$1,94 \pm 0,78$	$1,16 \pm 0,37$	$1,24 \pm 0,43$	$1,31 \pm 0,73$
Вторая квалификационная категория	$2,05 \pm 0,83$	$1,07 \pm 0,26$	$1,10 \pm 0,32$	$1,18 \pm 0,60$
Первая квалификационная категория	$1,91 \pm 0,83$	$1,21 \pm 0,42$	$1,33 \pm 0,48$	$1,38 \pm 0,81$
Высшая квалификационная категория	$1,93 \pm 0,74$	$1,15 \pm 0,36$	$1,23 \pm 0,43$	$1,30 \pm 0,73$
Нет учёной степени	$1,96 \pm 0,78$	$1,19 \pm 0,39$	$1,28 \pm 0,45$	$1,35 \pm 0,76$
Кандидаты медицинских наук	$1,85 \pm 0,88$	$1,25 \pm 0,45$	$1,50 \pm 0,53$	$1,31 \pm 0,75$
Доктора медицинских наук	$2,25 \pm 0,50$	$1,00 \pm 0,00$	$1,00 \pm 0,00$	$1,00 \pm 0,00$

Нет связи должности и положительных результатов по лейкоплакии ($t = -0,39; p = 0,700$), по эритроплакии ($t = 1,31; p = 0,192$), по красному плоскому лишая ($t = 1,52; p = 0,132$). В отношении хронического кандидоза врачи давали чаще правильную расшифровку снимков аутофлуоресценции, чем заведующие отделениями ($t = 2,01; p = 0,047$).

Нет связи наличия квалификационной категории и положительных результатов по лейкоплакии ($t = 0,38; p = 0,708$), по эритроплакии ($t = 1,17; p = 0,242$), по красному плоскому лишая ($t = 1,19; p = 0,235$), по хроническому кандидозу ($t = 0,45; p = 0,657$).

Одинаково среднее число правильного определения лейкоплакии ($t = 0,43; p = 0,671$), эритроплакии ($t = -0,48; p = 0,635$), красного плоского лишая ($t = -0,78; p = 0,435$), хронического кандидоза ($t = 0,41; p = 0,681$) среди лиц, имеющих и не имеющих научную степень.

В целом из 308 врачей-стоматологов правильную расшифровку визуализации всех потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта дали 24 человека (7,8 %), всех доброкачественных поражений вместе с парафизиологическими аномалиями – те же 24 (7,8 %) человека. Менее половины всех снимков аутофлуоресценции правильно расшифровали 71,1 % врачей-стоматологов, снимков потенциально злокачественных заболеваний полости рта – 71,1 % участников исследования, снимков доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий – 58,4 % человек. Из них 38 (12,3 %) врачей-стоматологов правильно определили только один снимок потенциально злокачественных заболеваний полости рта, 12 (3,9 %) – один снимок доброкачественных поражений вместе с парафизиологическими аномалиями.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показывают, что практический навык расшифровки снимков аутофлуоресценции у врачей-стоматологов развит недостаточно хорошо. Большинство врачей-стоматологов (71,1 %) распознают менее половины потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта, доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий на снимках аутофлуоресценции. Лучше читали снимки потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта врачи, имеющие больше правильных расшифровок доброкачественных поражений вместе с парафизиологическими аномалиями. Общее профессиональное развитие не влияет на практический навык распознавания визуализации, полученной при аутофлуоресценции.

Наши результаты совпадают с данными публикаций, свидетельствующих о недостаточной компетентности стоматологов в распознавании заболеваний полости рта, в том числе, с помощью аутофлуоресценции [28–30]. Разница в расшифровке потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта и доброкачественных поражений вместе с парафизиологическими аномалиями объясняется тем, что положительным результатом по потенциально злокачественным заболеваниям слизистой полости рта мы считали определе-

ние отдельного заболевания, а по доброкачественным поражениям и аномалиям – верное отнесение к группе.

Корреляция правильного определения потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта и доброкачественных поражений вместе с парафизиологическими аномалиями, а также корреляции числа положительных результатов по лейкоплакии, по эритроплакии, по красному плоскому лишая, по кандидозу свидетельствуют о наличии практического навыка расшифровки снимков аутофлуоресценции в целом, независимо от визуализируемых изменений слизистой полости рта.

В то же время практический навык трактовки снимков аутофлуоресценции не зависит от общего профессионального развития. Традиционные признаки общего профессионального развития – стаж, квалификационная категория, учёная степень и должность заведующего отделением – не оказывают влияния на навык расшифровки визуализации аутофлуоресценции. Более того, мы обнаружили, что врачи лучше, чем заведующие распознавали на снимках аутофлуоресценции изменения при хроническом кандидозе. Это совпадает с данными о лучших результатах в отношении злокачественных заболеваний слизистой полости рта у начинающих врачей, чем у специалистов со стажем [29–31]. Что касается исследований, демонстрирующих влияние на навык чтения снимков аутофлуоресценции профессионального опыта, то речь в них идёт о частоте применения метода аутофлуоресценции на практике [32–34]. В нашем исследовании влияние частоты практического применения метода аутофлуоресценции не проводилось. Также мы не определяли связь результатов расшифровки снимков аутофлуоресценции и тематического обучения, на наличие которой указывают российские и зарубежные исследователи [35–37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врачи-стоматологи плохо определяют изменения слизистой полости рта на снимках аутофлуоресценции. Несмотря на простоту и безопасность аутофлуоресценции, использование метода бесполезно при отсутствии у врачей-стоматологов практического навыка расшифровки визуализации. Результаты настоящего исследования вкупе с имеющимися данными иных работ показывают актуальность поиска факторов, улучшающих у врачей практический навык трактовки снимков аутофлуоресценции и разработки программ автоматического распознавания визуализации слизистой полости рта, полученной при аутофлуоресценции.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021. doi: 10.1002/ijc.33588

2. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ.* 2005; 83(9): 661-669.
3. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017; 390(10100): 1211-1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010; 127(12): 2893-2917. doi: 10.1002/ijc.25516
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015; 136(5): E359-E386. doi: 10.1002/ijc.29210
6. Brocklehurst P, Kujan O, Glennly AM, Oliver R, Sloan P, Ogden G. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 11: CD004150. doi: 10.1002/14651858.CD004150.pub3
7. Brunin F, Mosseri V, Jaulerry C, Point D, Cosset JM, Rodriguez J. Cancer of the base of the tongue: Past and future. *Head Neck.* 1999; 21(8): 751-759. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199912)21:8<751::aid-hed11>3.3.co;2-w
8. Maraki D, Becker J, Boecking A. Cytologic and DNA-cytometric very early diagnosis of oral cancer. *J Oral Pathol Med.* 2004; 33(7): 398-404. doi: 10.1111/j.1600-0714.2004.0235.x
9. Rahman MS, Ingole N, Roblyer D, Stepanek V, Richards-Kortum R, Gillenwater A, et al. Evaluation of a low-cost, portable imaging system for early detection of oral cancer. *Head Neck Oncol.* 2010; 2: 10. doi: 10.1186/1758-3284-2-10
10. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018; 125(6): 582-590. doi: 10.1016/j.o000.2018.03.011
11. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: Risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018; 125(6): 612-627. doi: 10.1016/j.o000.2017.12.011
12. Mehrtash H, Duncan K, Parascandola M, David A, Gritz ER, Gupta PC, et al. Defining a global research and policy agenda for betel quid and areca nut. *Lancet Oncol.* 2017; 18(12): e767-e775. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30460-6
13. Marocchio LS, Lima J, Sperandio FF, Corrêa L, de Sousa SO. Oral squamous cell carcinoma: An analysis of 1,564 cases showing advances in early detection. *J Oral Sci.* 2010; 52(2): 267-273. doi: 10.2334/josnusd.52.267
14. Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral cancer and precancer: A narrative review on the relevance of early diagnosis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(24): 9160. doi: 10.3390/ijerph17249160
15. Downer MC, Moles DR, Palmer S, Speight PM. A systematic review of test performance in screening for oral cancer and precancer. *Oral Oncol.* 2004; 40: 264-273. doi: 10.1016/j.oraloncology.2003.08.013
16. Awadallah M, Idle M, Patel K, Kademani D. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018; 125(6): 628-636. doi: 10.1016/j.o000.2018.03.010
17. Buenahora MR, Peraza-L A, Díaz-Báez D, Bustillo J, Santacruz I, Trujillo TG, et al. Diagnostic accuracy of clinical visualization and light-based tests in precancerous and cancerous lesions of the oral cavity and oropharynx: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2021; 25(6): 4145-4159. doi: 10.1007/s00784-020-03746-y
18. Ciccìu M, Cervino G, Fiorillo L, D'Amico C, Oteri G, Troiano G, et al. Early diagnosis on oral and potentially oral malignant lesions: A systematic review on the VELscope® fluorescence method. *Dent J (Basel).* 2019; 7(3): 93. doi: 10.3390/dj7030093
19. Giovannacci I, Magnoni C, Vescovi P, Painelli A, Tarentini E, Meleti M. Which are the main fluorophores in skin and oral mucosa? A review with emphasis on clinical applications of tissue autofluorescence. *Arch Oral Biol.* 2019; 105: 89-98. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.07.001
20. Постников М.А., Габриелян А.Г., Каганов О.И., Кириллова В.П., Шухорова Ю.А. Современные методы диагностики предрака и рака слизистой оболочки полости рта. *Прикладные информационные аспекты медицины.* 2021; 24(1): 52-57.
21. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Assessing the accuracy of autofluorescence, chemiluminescence and toluidine blue as diagnostic tools for oral potentially malignant disorders – A clinicopathological evaluation. *Clin Oral Investig.* 2015; 19(9): 2267-2272. doi: 10.1007/s00784-015-1457-9
22. Scully C, Bagan JV, Hopper C, Epstein JB. Oral cancer: Current and future diagnostic techniques. *Am J Dent.* 2008; 21(4): 199-209.
23. McIntosh L, McCullough MJ, Farah CS. The assessment of diffused light illumination and acetic acid rinse (MicroLux/DLTM) in the visualisation of oral mucosal lesions. *Oral Oncol.* 2009; 45(12): e227–e231. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.08.001
24. Габриелян А.Г., Каганов О.И., Постников М.А., Кириллова В.П. Значение аутофлуоресцентной стоматоскопии в диагностике предрака и рака слизистой оболочки полости рта. *Институт стоматологии.* 2020; 1(86): 76-77.
25. Spivakovsky S, Gerber MG. Little evidence for the effectiveness of chemiluminescence and autofluorescent imaging devices as oral cancer screening adjuncts. *Evid Based Dent.* 2015; 16(2): 48. doi: 10.1038/sj.ebd.6401094
26. Leuci S, Coppola N, Turkina A, Bizzoca ME, Favia G, Spagnuolo G, et al. May VelScope be deemed an opportunistic oral cancer screening by general dentists? A pilot study. *J Clin Med.* 2020; 9(6): 1754. doi: 10.3390/jcm9061754
27. Chiang TE, Lin YC, Wu CT, Yang CY, Wu ST, Chen YW. Comparison of the accuracy of diagnoses of oral potentially malignant disorders with dysplasia by a general dental clinician and a specialist using the Taiwanese Nationwide Oral Mucosal Screening Program. *PLoS One.* 2021; 16(1): e0244740. doi: 10.1371/journal.pone.0244740
28. Rashid A, Warnakulasuriya S. The use of light-based (optical) detection systems as adjuncts in the detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: A systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2015; 44(5): 307-328. doi: 10.1111/jop.12218
29. Kujan O, Duxbury AJ, Glennly AM, Thakker NS, Sloan P. Opinions and attitudes of the UK's GPs and specialists in oral surgery, oral medicine and surgical dentistry on oral cancer screening. *Oral Dis.* 2006; 12(2): 194-199. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01188.x
30. Coppola N, Mignogna MD, Riviaccio I, Blasi A, Bizzoca ME, Sorrentino R, et al. Current knowledge, attitudes, and practice

among health care providers in OSCC awareness: Systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(9): 4506. doi: 10.3390/ijerph18094506

31. Leonel ACLDS, Soares CBRB, Lisboa de Castro JF, Bonan PRF, Ramos-Perez FMM, Perez DEDC. Knowledge and attitudes of primary health care dentists regarding oral cancer in Brazil. *Acta Stomatol Croat*. 2019; 53(1): 55-63. doi: 10.15644/asc53/1/6

32. Gaballah K, Faden A, Fakhri FJ, Alsaadi AY, Noshi NF, Kujan O. Diagnostic accuracy of oral cancer and suspicious malignant mucosal changes among future dentists. *Healthcare (Basel)*. 2021; 9(3): 263. doi: 10.3390/healthcare9030263

33. Spaulonci GP, Salgado de Souza R, Arias Pecorari VG, Dib LL. Oral cancer knowledge assessment: Newly graduated versus senior dental clinicians. *Int J Dent*. 2018; 2018: 9368918. doi: 10.1155/2018/9368918

34. Nagi R, Reddy-Kantharaj YB, Rakesh N, Janardhan-Reddy S, Sahu S. Efficacy of light-based detection systems for early detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016; 21(4): e447-e455. doi: 10.4317/medoral.21104

35. Максимовская Л.Н., Абрамова М.Я., Мацепуро К.А., Бобр И.С. Особенности практической подготовки врачей-стоматологов к реализации государственной программы скрининга онкологических и предраковых заболеваний слизистой оболочки рта. *Dental forum*. 2018; 4: 43.

36. Leuci S, Aria M, Nicolò M, Spagnuolo G, Warnakulasuriya K, Mignogna MD. Comparison of views on the need for continuing education on oral cancer between general dentists and oral medicine experts: A Delphi survey. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016; 6(5): 465-473. doi: 10.4103/2231-0762.192e944

37. Абрамова М.Я., Лукина Г.И., Мацепуро К.А. Обучающая технология практической подготовки для реализации госпрограммы скрининга предраковых заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ. *Российская стоматология*. 2019; 12(1): 51-53.

REFERENCES

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021. doi: 10.1002/ijc.33588

2. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ*. 2005; 83(9): 661-669.

3. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390(10100): 1211-1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2

4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127(12): 2893-2917. doi: 10.1002/ijc.25516

5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136(5): E359-E386. doi: 10.1002/ijc.29210

6. Brocklehurst P, Kujan O, Glennly AM, Oliver R, Sloan P, Ogden G. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 11: CD004150. doi: 10.1002/14651858.CD004150.pub3

7. Brunin F, Mosseri V, Jaulerry C, Point D, Cosset JM, Rodriguez J. Cancer of the base of the tongue: Past and future. *Head Neck*. 1999; 21(8): 751-759. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199912)21:8<751::aid-hed11>3.3.co;2-w

8. Maraki D, Becker J, Boecking A. Cytologic and DNA-cytometric very early diagnosis of oral cancer. *J Oral Pathol Med*. 2004; 33(7): 398-404. doi: 10.1111/j.1600-0714.2004.0235.x

9. Rahman MS, Ingole N, Roblyer D, Stepanek V, Richards-Kortum R, Gillenwater A, et al. Evaluation of a low-cost, portable imaging system for early detection of oral cancer. *Head Neck Oncol*. 2010; 2: 10. doi: 10.1186/1758-3284-2-10

10. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018; 125(6): 582-590. doi: 10.1016/j.oooo.2018.03.011

11. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: Risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018; 125(6): 612-627. doi: 10.1016/j.oooo.2017.12.011

12. Mehrtash H, Duncan K, Parascandola M, David A, Gritz ER, Gupta PC, et al. Defining a global research and policy agenda for betel quid and areca nut. *Lancet Oncol*. 2017; 18(12): e767-e775. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30460-6

13. Marocchio LS, Lima J, Sperandio FF, Corrêa L, de Sousa SO. Oral squamous cell carcinoma: An analysis of 1,564 cases showing advances in early detection. *J Oral Sci*. 2010; 52(2): 267-273. doi: 10.2334/josnusd.52.267

14. Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral cancer and precancer: A narrative review on the relevance of early diagnosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(24): 9160. doi: 10.3390/ijerph17249160

15. Downer MC, Moles DR, Palmer S, Speight PM. A systematic review of test performance in screening for oral cancer and precancer. *Oral Oncol*. 2004; 40: 264-273. doi: 10.1016/j.oraloncology.2003.08.013

16. Awadallah M, Idle M, Patel K, Kademani D. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018; 125(6): 628-636. doi: 10.1016/j.oooo.2018.03.010

17. Buenahora MR, Peraza-L A, Díaz-Báez D, Bustillo J, Santacruz I, Trujillo TG, et al. Diagnostic accuracy of clinical visualization and light-based tests in precancerous and cancerous lesions of the oral cavity and oropharynx: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2021; 25(6): 4145-4159. doi: 10.1007/s00784-020-03746-y

18. Ciccù M, Cervino G, Fiorillo L, D'Amico C, Oteri G, Troiano G, et al. Early diagnosis on oral and potentially oral malignant lesions: A systematic review on the VELscope® fluorescence method. *Dent J (Basel)*. 2019; 7(3): 93. doi: 10.3390/dj7030093

19. Giovannacci I, Magnoni C, Vescovi P, Painelli A, Tarentini E, Meleti M. Which are the main fluorophores in skin and oral mucosa? A review with emphasis on clinical applications of tissue autofluorescence. *Arch Oral Biol*. 2019; 105: 89-98. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.07.001

20. Postnikov MA, Gabrielyan AG, Kaganov OI, Kirillova VP, Shukhorova YuA. Modern methods for the diagnosis of precancer

and cancer of the oral mucosa. *Applied Information Aspects of Medicine*. 2021; 24(1): 52-57. (In Russ.).

21. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Assessing the accuracy of autofluorescence, chemiluminescence and toluidine blue as diagnostic tools for oral potentially malignant disorders – A clinicopathological evaluation. *Clin Oral Investig*. 2015; 19(9): 2267-2272. doi: 10.1007/s00784-015-1457-9

22. Scully C, Bagan JV, Hopper C, Epstein JB. Oral cancer: Current and future diagnostic techniques. *Am J Dent*. 2008; 21(4): 199-209.

23. McIntosh L, McCullough MJ, Farah CS. The assessment of diffused light illumination and acetic acid rinse (Microlux/DLTM) in the visualisation of oral mucosal lesions. *Oral Oncol*. 2009; 45(12): e227-e231. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.08.001

24. Gabrielyan AG, Kaganov OI, Postnikov MA, Kirillova VP. The value of autofluorescent stomatoscopy in the diagnosis of precancer and cancer of the oral mucosa. *The Dental Institute*. 2020; 1(86): 76-77. (In Russ.).

25. Spivakovskiy S, Gerber MG. Little evidence for the effectiveness of chemiluminescence and autofluorescent imaging devices as oral cancer screening adjuncts. *Evid Based Dent*. 2015; 16(2): 48. doi: 10.1038/sj.ebd.6401094

26. Leuci S, Coppola N, Turkina A, Bizzoca ME, Favia G, Spagnuolo G, et al. May VelScope be deemed an opportunistic oral cancer screening by general dentists? A pilot study. *J Clin Med*. 2020; 9(6): 1754. doi: 10.3390/jcm9061754

27. Chiang TE, Lin YC, Wu CT, Yang CY, Wu ST, Chen YW. Comparison of the accuracy of diagnoses of oral potentially malignant disorders with dysplasia by a general dental clinician and a specialist using the Taiwanese Nationwide Oral Mucosal Screening Program. *PLoS One*. 2021; 16(1): e0244740. doi: 10.1371/journal.pone.0244740

28. Rashid A, Warnakulasuriya S. The use of light-based (optical) detection systems as adjuncts in the detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: A systematic review. *J Oral Pathol Med*. 2015; 44(5): 307-328. doi: 10.1111/jop.12218

29. Kujan O, Duxbury AJ, Glenny AM, Thakker NS, Sloan P. Opinions and attitudes of the UK's GPs and specialists in oral surgery, oral medicine and surgical dentistry on oral cancer

screening. *Oral Dis*. 2006; 12(2): 194-199. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01188.x

30. Coppola N, Mignogna MD, Riviello I, Blasi A, Bizzoca ME, Sorrentino R, et al. Current knowledge, attitudes, and practice among health care providers in OSCC awareness: Systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(9): 4506. doi: 10.3390/ijerph18094506

31. Leonel ACLDS, Soares CBRB, Lisboa de Castro JF, Bonan PRF, Ramos-Perez FMM, Perez DEDC. Knowledge and attitudes of primary health care dentists regarding oral cancer in Brazil. *Acta Stomatol Croat*. 2019; 53(1): 55-63. doi: 10.15644/asc53/1/6

32. Gaballah K, Faden A, Fakhri FJ, Alsaadi AY, Noshi NF, Kujan O. Diagnostic accuracy of oral cancer and suspicious malignant mucosal changes among future dentists. *Healthcare (Basel)*. 2021; 9(3): 263. doi: 10.3390/healthcare9030263

33. Spaulonci GP, Salgado de Souza R, Arias Pecorari VG, Dib LL. Oral cancer knowledge assessment: Newly graduated versus senior dental clinicians. *Int J Dent*. 2018; 2018: 9368918. doi: 10.1155/2018/9368918

34. Nagi R, Reddy-Kantharaj YB, Rakesh N, Janardhan-Reddy S, Sahu S. Efficacy of light-based detection systems for early detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016; 21(4): e447-e455. doi: 10.4317/medoral.21104

35. Maksimovskaya LN, Abramova MYa, Matsepuro KA, Bobr IS. Features of the practical training of dentists for the implementation of the state screening program for oncological and precancerous diseases of the oral mucosa. *Dental forum*. 2018; 4: 43. (In Russ.).

36. Leuci S, Aria M, Nicolò M, Spagnuolo G, Warnakulasuriya K, Mignogna MD. Comparison of views on the need for continuing education on oral cancer between general dentists and oral medicine experts: A Delphi survey. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016; 6(5): 465-473. doi: 10.4103/2231-0762.192944

37. Abramova MYa, Lukina GI, Matsepuro KA. Teaching technology of practical training for the implementation of the state program of screening for precancerous diseases of the oral mucosa and the red border of the lips. *Russian Stomatology*. 2019; 12(1): 51-53. (In Russ.).

Сведения об авторах

Рыхлевич Артем Александрович – соискатель кафедры инновационного медицинского менеджмента, Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, e-mail: cherim1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5051-7257>

Сандаков Яков Павлович – доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры инновационного медицинского менеджмента, Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, e-mail: sand_2004@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3976-9509>

Кочубей Аделина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой экономики и маркетинга в здравоохранении, Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, e-mail: kochoubeya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7438-7477>

Кочубей Валентин Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской хирургии № 1, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, e-mail: kochoubey@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6735-9734>

Information about the authors

Artem A. Rykhlevich – Postgraduate at the Department of Innovative Medical Management, Academy of Postgraduate Education of Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of FMBA of Russia, e-mail: cherim1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5051-7257>

Yakov P. Sandakov – Dr. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Innovative Medical Management, Academy of Postgraduate Education of Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of FMBA of Russia, e-mail: sand_2004@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3976-9509>

Adelina V. Kochubey – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Economics and Marketing in Healthcare, Academy of Postgraduate Education of Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of FMBA of Russia, e-mail: kochoubeya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7438-7477>

Valentin V. Kochubey – Dr. Sc. (Med.), Docent, Professor at the Department of Intermediate Level Surgery No. 1, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: kochoubey@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6735-9734>

ТРАВМАТОЛОГИЯ TRAUMATOLOGY

ОЦЕНКА РИСКОВ РАЗВИТИЯ И РЕЦИДИВА ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА ПРИ ПЕРВИЧНОМ И РЕВИЗИОННОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Грищук А.Н.,
Леонова С.Н.,
Камека А.Л.

ФГБНУ «Иркутский научный центр
хирургии и травматологии» (664003,
г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Грищук Алексей Николаевич,
e-mail: alexeygrischuk@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Несмотря на проводимую активную работу по усовершенствованию эндопротезных конструкций, использованию миниинвазивных техник, разработке способов профилактики и лечения перипротезной инфекции, рецидивы инфекционного процесса после проведенного лечения могут достигать 52 %. **Цель работы.** Показать важность выявления рисков развития и рецидива перипротезной инфекции после имплантации эндопротеза коленного сустава.

Продемонстрирован клинический случай развития у пациентки глубокой перипротезной инфекции, развившейся после первичного эндопротезирования коленного сустава, и успешного лечения возникшего осложнения. Анализ данного случая инфекционного осложнения с применением предложенного прогноза развития перипротезной инфекции показал, что перед оперативным лечением пациентки не был оценен риск возникновения инфекционного процесса, и не были проведены соответствующие профилактические и лечебные мероприятия.

Материалы и методы. При лечении развившейся перипротезной инфекции коленного сустава был использован авторский алгоритм выбора хирургической тактики, который позволил определить высокий риск рецидива перипротезной инфекции, оценить дополнительные критерии и выбрать оптимальный вид оперативного вмешательства – двухэтапное ревизионное эндопротезирование, – что позволило купировать инфекционный процесс.

Новым явилось использование предложенного прогноза развития перипротезной инфекции и алгоритма выбора хирургической тактики при перипротезной инфекции, позволяющих определить необходимые профилактические мероприятия для уменьшения риска возникновения инфекционного осложнения и применить оптимальный вид хирургического вмешательства для купирования перипротезной инфекции коленного сустава.

Ключевые слова: коленный сустав, риск развития и рецидива инфекционного процесса, перипротезная инфекция

Для цитирования: Грищук А.Н., Леонова С.Н., Камека А.Л. Оценка рисков развития и рецидива инфекционного процесса при первичном и ревизионном эндопротезировании коленного сустава. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 202-212. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.18

Статья поступила: 13.04.2021

Статья принята: 11.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

ASSESSING RISKS OF DEVELOPING AND PERSISTENCE OF INFECTIOUS PROCESS IN KNEE JOINT REPLACEMENT

**Grishchuk A.N.,
Leonova S.N.,
Kameka A.L.**

Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology (Bortsov
Revol'yutsii str. 1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Aleksey N. Grishchuk,
e-mail: alexeygrischuk@yandex.ru

ABSTRACT

Despite of intensive work on improving endoprosthetic replacement constructions, using minimally invasive techniques, developing methods of prevention for and treatment of periprosthetic joint infection, relapse of infection process can reach up to 52 % after treatment.

The aim of the study: *to show the importance of identifying the risks of development and recurrence of periprosthetic infection after implantation of a knee joint endoprosthesis. A clinical case of the development of a deep periprosthetic infection in a patient after primary knee replacement and successful treatment of the resulting complication was demonstrated. The analysis of this case of an infectious complication using the proposed prognosis for the development of periprosthetic infection showed that before surgical treatment of the patient, the risk of an infectious process was not assessed, and appropriate preventive and therapeutic measures were not carried out.*

Materials and methods. *In the treatment of developed periprosthetic infection of the knee joint, the author's algorithm for choosing surgical tactics was used, which allowed to determine the high risk of recurrence of periprosthetic infection, evaluate additional criteria and choose the optimal type of surgical intervention – two-stage revision endoprosthetic, which allowed to stop the infectious process.*

New was the use of the proposed prognosis for the development of periprosthetic infection and the algorithm for choosing surgical tactics for periprosthetic infection, which make it possible to determine the necessary preventive measures to reduce the risk of an infectious complication and to apply the optimal type of surgical intervention to relieve periprosthetic knee infection.

Key words: *knee joint replacement, risk of developing and persistence of an infectious process, periprosthetic infection*

For citation: Grishchuk A.N., Leonova S.N., Kameka A.L. Assessing risks of developing and persistence of infectious process in knee joint replacement. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(4): 202-212. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.18

Received: 13.04.2021
Accepted: 11.08.2021
Published: 12.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Сувеличением числа проводимых операций первичного эндопротезирования коленного сустава наблюдается увеличение случаев развития перипротезной инфекции. Инфекционный процесс в области протезированного коленного сустава служит наиболее частой причиной, обуславливающей выполнение ревизионных артропластик [1], которые являются более сложными и дорогостоящими.

Специалисты, занимающиеся вопросами эндопротезирования суставов, находятся в постоянном поиске путей предотвращения и преодоления перипротезной инфекции. Проводится активная работа по выявлению факторов риска развития перипротезной инфекции, обсуждается антибиотикопрофилактика и условия в операционной, совершенствуется хирургическая тактика. Особое значение имеют Материалы Второй международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции [2]. Также необходимо отметить наличие множества алгоритмов и отсутствие единой тактики лечения перипротезной инфекции. До настоящего времени продолжается обсуждение преимуществ одноэтапного и двухэтапного методов ревизионного эндопротезирования [3, 4]. Позднее определение хирургической тактики ревизионного эндопротезирования, а именно после госпитализации или во время операции, является недостатком многих известных алгоритмов лечения перипротезной инфекции [4, 5, 6]. В данной ситуации крайне затруднительно в раннем дооперационном периоде оптимизировать тактические, технические и организационные моменты для своевременного выполнения оптимального способа ревизионного эндопротезирования и улучшения результатов хирургического лечения пациентов с перипротезной инфекцией. Частота рецидивов инфекционного процесса после проведенного лечения может достигать 52 % [7].

На наш взгляд, актуальным является использование методов прогнозирования и лечения перипротезной инфекции, основанных на оценке неблагоприятных факторов, которые оказывают влияние на исходы эндопротезирования и способствуют развитию и сохранению инфекции в области протезированного сустава.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Показать важность выявления рисков развития и рецидива перипротезной инфекции после имплантации эндопротеза коленного сустава.

Представляем случай из практики, в котором приводятся данные по определению неблагоприятных факторов, позволяющих оценить риск развития перипротезной инфекции при первичном эндопротезировании коленного сустава и риск рецидива инфекции, для выбора оптимальной хирургической тактики.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Пациентка К., 60 лет (1958 года рождения), поступила в клинику ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ) 23.03.2019 для выполнения второго этапа ревизионного оперативного вмешательства с диагнозом: Дефект суставных поверхностей костей, образующих правый коленный сустав. Артикулирующий спейсер правого коленного сустава. Комбинированная контрактура правого коленного сустава. Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь 2-й стадии, артериальная гипертензия (АГ) 2-я степень, риск 2 (возраст, АГ). Хроническая сердечная недостаточность 0-й стадии. Варикозная болезнь нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность 1-й степени. Хронический гастрит, ремиссия.

У пациентки на период госпитализации имелись умеренная боль при ходьбе и ограничение движений в оперированном коленном суставе.

Из истории болезни: с 2013 г. – прогрессирующая боль в коленном суставе справа, ограничение движений, хромота. Диагноз по данным клинко-рентгенологического обследования: Деформирующий остеоартроз коленного сустава справа 3-й степени, комбинированная контрактура, варусная деформация, болевой синдром (рис. 1).

Перед операцией первичного эндопротезирования лабораторные показатели крови, которые используются как маркеры инфекционного процесса, находились в пределах нормальных значений (скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 5 мм/ч; С-реактивный белок (СРБ) – 2 мг/л; фибриноген – 3,3 г/л; глюкоза – 4,6 ммоль/л; лейкоциты – $4,71 \times 10^9$ /л; палочкоядерные нейтрофилы – 0 %; сегментоядерные нейтрофилы – 50 %; моноциты – 8 %). 23.03.2018 было выполнено первичное эндопротезирование коленного сустава справа под контролем компьютерной навигации с одновременной реконструкцией биологической оси конечности. Длительность операции – 50 мин, кровопотеря – 200 мл. В послеоперационном периоде диагностирована нейропатия малоберцового нерва справа, чувствительные нарушения. Проводилось лечение нейропатии, профилактические мероприятия по предотвращению тромботических осложнений, курс ЛФК, ходьба при помощи костылей. Послеоперационная рана заживала без воспалительных проявлений. На 3-и сутки выполнено удаление дренажа. На 14-е сутки пациентка выписана из стационара со швами. Сохранялось снижение чувствительности по тыльной поверхности правой стопы. При проведении лабораторного контроля перед выпиской из стационара в анализируемых показателях крови не было выявлено отклонений.

Через полтора месяца после операции появились признаки воспаления правого коленного сустава, открылись и стали функционировать свищи в области послеоперационного рубца со скудным серозно-гнойным отделяемым. Пациентка лечилась консервативно по месту жительства – без эффекта. 13.06.2018 поступила в гнойное травматолого-ортопедическое отделение с диагнозом: Тотально замещённый эндопротезом правый коленный сустав. Лигатурные свищи послеоперационного рубца области эндопротезированного правого



а

РИС. 1.

Пациентка К. Рентгеновский снимок коленного сустава справа перед операцией первичного эндопротезирования: а – прямая проекция; б – боковая проекция



б

FIG. 1.

Patient K. X-ray images, a right knee joint before the primary arthroplasty: а – frontal view; б – lateral view

коленного сустава. Комбинированная контрактура правого коленного сустава. Остеопороз. При лабораторном исследовании крови были получены следующие значения: СОЭ – 16 мм/ч; СРБ – 4 мг/л; фибриноген – 5 г/л; глюкоза – 4,86 ммоль/л; лейкоциты – $5,99 \times 10^9$ /л; палочкоядерные нейтрофилы – 1 %; сегментоядерные нейтрофилы – 57 %; моноциты – 7 %). При бактериологическом исследовании свищевого отделяемого не определялось роста микрофлоры. В отделении выполнено оперативное лечение – иссечение лигатурных свищей. Лигатурные свищи не сообщались с компонентами эндопротеза, были иссечены в пределах здоровых тканей с лигатурами и гнойными грануляциями. Проведён курс противовоспалительной, антибактериальной терапии широкого спектра действия (раствор Цефтазидим 1 г \times 2 раза в сутки внутримышечно (в/м), № 10; таблетки Ципрофлоксацина 500 мг \times 2 раза в сутки per os, № 14). Перед выпиской показатели крови: СОЭ – 11 мм/ч; СРБ – 5 мг/л; фибриноген – 5,1 г/л; глюкоза – 4,85 ммоль/л; лейкоциты – $6,28 \times 10^9$ /л; палочкоядерные нейтрофилы – 1 %; сегментоядерные нейтрофилы – 61 %; моноциты – 8 %). На основании данных клинического и лабораторного обследования был сделан вывод о купировании инфекционного процесса. 25.06.2018 пациентка выписана из стационара.

30.07.2018 пациентка была повторно госпитализирована в гнойное травматолого-ортопедическое отделение после усиления боли в правом коленном суставе, появления отёка, гиперемии, гипертермии. Были получены следующие результаты лабораторного исследования: СОЭ – 40 мм/ч; СРБ – 25 мг/л; фибриноген – 4,4 г/л; глюкоза – 4,8 ммоль/л; лейкоциты – $5,21 \times 10^9$ /л; палоч-

коядерные нейтрофилы – 6 %; сегментоядерные нейтрофилы – 46 %; моноциты – 8 %). На основании клинических признаков и воспалительных изменений крови был выставлен диагноз: Поздняя глубокая перипротезная инфекция тотально замещённого эндопротезом правого коленного сустава. За период госпитализации проведены пункции правого коленного сустава из трёх разных точек. В результате бактериологического исследования полученного материала не было обнаружено роста микроорганизмов. Пациентка прошла очередной курс противовоспалительной, антибактериальной терапии (раствор Бакперазон 2 г \times 2 раза в сутки в/м, № 10; местно – электрофорез с хлоргексидином и цефурксином, № 10). При выписке сохранялись воспалительные явления в виде боли, отёка, местного повышения температуры коленного сустава. Дана рекомендация – выполнение ревизионного оперативного вмешательства с целью купирования перипротезной инфекции, которое входит в программу оказания высокотехнологичной медицинской помощи и требует оформления необходимых документов, проведения дополнительного обследования и подготовки пациента.

Данный случай развития глубокой перипротезной инфекции после первичного эндопротезирования коленного сустава был тщательно проанализирован. Согласно разработанному способу прогноза развития перипротезной инфекции (Патент № 2620047), были оценены в баллах неблагоприятные факторы, которые могли повлиять на исходы эндопротезирования, и определён риск возникновения инфекционного осложнения. У пациентки перед операцией имели место следующие показатели: индекс массы тела – $28,5 \text{ кг/м}^2$ (0 баллов); физиче-

ский статус по ASA – 3-й класс (1 балл); наличие сахарного диабета, сопутствующих системных заболеваний – нет (0 баллов); наличие аллергических реакций на йодсодержащие препараты в виде крапивницы – да (1 балл); наличие предшествующих операций на суставе – нет (0 баллов); индекс соотношения сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов крови – $50:8 = 6,25$ единиц (0 баллов). В сумме количество баллов было равно 2, то есть у пациентки имелась средняя степень риска возникновения перипротезной инфекции. Несмотря на невысокий риск осложнения, исходом выполнения первичного эндопротезирования коленного сустава явилось развитие глубокой перипротезной инфекции. По указанному способу профилактика возникшего осложнения должна включать предварительное определение риска возникновения перипротезной инфекции и последующее выполнение до оперативного лечения соответствующих мероприятий, заключающихся в дополнительном обследовании и лечении пациентки у аллерголога-иммунолога и проведении коррекции сопутствующей патологии. Данные мероприятия не были проведены.

Через 1 месяц после выписки у пациентки открылись и стали функционировать свищи с серозно-гнойным отделяемым в области послеоперационного рубца. Обратилась в поликлинику, дала согласие на ревизионное эндопротезирование.

С 2018 г. в клинике ИНЦХТ для выбора хирургической тактики при лечении пациентов с глубокой перипротезной инфекцией стали использовать разработанный в соответствии с планом научных исследований ИНЦХТ алгоритм, представленный в виде методических рекомендаций [8]. Согласно предложенному алгоритму, у паци-

ентки был установлен высокий риск рецидива перипротезной инфекции после предполагаемого оперативного лечения, при котором сумма баллов наиболее значимых факторов была равна 3 (1 предшествующая санационная операция (1 балл) + наличие свища (2 балла)), произведена оценка дополнительных критериев, и выбран вид оперативного вмешательства – двухэтапное ревизионное эндопротезирование.

22.10.2018 пациентка поступила в гнойное травматолого-ортопедическое отделение для выполнения первого этапа ревизионного эндопротезирования коленного сустава. При осмотре пациентки в клинике выявлен умеренный отёк правого коленного сустава, определяется ограничение движений в суставе в объёме 10° ($10^\circ/0^\circ/0^\circ$), в нижней трети послеоперационного рубца имеются два свища с умеренным серозно-гнойным отделяемым. На рентгенограмме не отмечено признаков нестабильности компонентов эндопротеза (рис. 2).

В анализах крови не выявлено грубых отклонений от нормы: СОЭ – 16 мм/ч; СРБ – 8 мг/л; фибриноген – 5,1 г/л; глюкоза – 4,82 ммоль/л; лейкоциты – $6,43 \times 10^9$ /л; палочкоядерные нейтрофилы – 3 %; сегментоядерные нейтрофилы – 57 %; моноциты – 8 %. При бактериологическом исследовании отделяемого свищевых ран выявлен рост *Staphylococcus epidermidis*. Пункция коленного сустава не выполнялась по причине наличия сообщения полости коленного сустава с окружающей средой посредством свищевого хода.

30.10.2018 выполнен первый этап двухэтапного ревизионного эндопротезирования – удаление хорошо фиксированных компонентов эндопротеза, костного цемента с использованием ревизионного набора инстру-



а

РИС. 2.

Пациентка К. Рентгеновский снимок коленного сустава справа после первичного эндопротезирования: **а** – прямая проекция; **б** – боковая проекция



б

FIG. 2.

Patient K. X-ray images, a right knee joint after the primary arthroplasty: **a** – frontal view; **b** – lateral view

ментов и имплантация импрегнированного антибиотиками (Ванкомицин 1,3 г, Гентамицин 1,3 г) артикулирующего спейсера Vancogenx Space knee SPK 0130 (Tecres, Италия). Во время операции и в послеоперационном периоде осложнений не возникло. Интраоперационный результат двух посевов показал рост *Staphylococcus aureus*, чувствительного к Амоксиклаву, Ванкомицину, Гентамицину, Ципрофлоксацину, Имепенему, Клиндамицину. Выполнялись дренирование раны двумя дренажами, фиксация правой нижней конечности ортезом, курс терапии двумя антибактериальными препаратами (р-р Амоксиклав 1,2 г × 3 раза в сутки внутривенно (в/в), № 10; таблетки Ципрофлоксацина 500 мг × 2 раза в сутки per os, № 10), курс электрофореза, профилактика тромбозомболических осложнений.

На послеоперационных рентгенограммах расположение спейсера удовлетворительное (рис. 3).

Пациентка выписана из стационара для динамического наблюдения в поликлинике ИНЦХТ 1 раз в месяц. Заживление послеоперационной раны происходило первичным натяжением. Пациентка передвигалась в ортезе. За весь период наблюдения не было отмечено проявлений инфекционного процесса в правом коленном суставе. Пациентка поступила на второй этап ревизионного эндопротезирования через 5 месяцев после установки артикулирующего спейсера, что было обусловлено организационными трудностями.

Отмечался умеренный отёк правого коленного сустава, ограничение движений – 60°/5°/5°. Признаков воспаления в области коленного сустава, послеоперационных рубцов не выявлено. Показатели крови: СОЭ – 9 мм/ч; СРБ – 5 мг/л; фибриноген – 3,5 г/л; глюкоза –

4,59 ммоль/л; лейкоциты – $4,99 \times 10^9$ /л; палочкоядерные нейтрофилы – 4 %; сегментоядерные нейтрофилы – 44 %; моноциты – 8 %.

2.04.2019 выполнена операция: удаление с помощью ревизионного набора инструментов временного спейсера правого коленного сустава и имплантация ревизионных эндопротезных систем с замещением костных дефектов биокompозитными материалами и применением дополнительных средств фиксации (рис. 4). Длительность операции – 2 ч 20 мин, кровопотеря – 100 мл.

В течение 4 недель после операции пациентка передвигалась в шарнирном ортезе на правой нижней конечности с объёмом движений в коленном суставе 90°, используя костыли. Выполнялись перевязки послеоперационной раны, проводились профилактические мероприятия тромботических осложнений. Получала антибактериальную терапию двумя препаратами (раствор Имепенем 1 г × 2 раза в сутки в/в, № 10; раствор Клиндамицин 300 мг × 3 раза в сутки в/м, № 10). На 2-е сутки были удалены дренажи, на 13-е сутки рана зажила первичным натяжением, швы сняты.

Проведённое лечение пациентки с использованием двухэтапного ревизионного эндопротезирования позволило достигнуть стойкой ремиссии глубокой перипротезной инфекции коленного сустава.

На контрольном осмотре через 1 год после второго этапа ревизионного эндопротезирования пациентка жалоб не предъявляет. Передвигается без дополнительной опоры, осуществляет полную нагрузку на правую нижнюю конечность, хромоты нет. В области правого коленного сустава признаков воспаления нет, послеопераци-



а



б

РИС. 3.

Пациентка К. Рентгеновский снимок коленного сустава справа после установки артикулирующего спейсера: а – прямая проекция; б – боковая проекция

FIG. 3.

Patient K. X-ray images, a right knee joint after the articulating spacer installation: а – frontal view; б – lateral view



а

РИС. 4.
Пациентка К. Рентгеновский снимок коленного сустава справа после второго этапа ревизионного эндопротезирования: **а** – прямая проекция; **б** – боковая проекция



б

FIG. 4.
Patient K. X-ray images, a right knee joint after the second stage of revision arthroplasty: **a** – frontal view; **б** – lateral view



а

РИС. 5.
Пациентка К. Внешний вид нижних конечностей через 1 год после второго этапа ревизионного эндопротезирования: **а** – вид спереди; **б** – вид сбоку



б

FIG. 5.
Patient K. Photos of the patient's lower extremities in 1 year after the second stage of revision arthroplasty: **a** – frontal view; **б** – lateral view

онные рубцы бледно-розовые, отёка, болезненности нет. Движения в правом коленном суставе безболезненные (0°/0°/90°) (рис. 5).

На рентгенограмме правого коленного сустава расположение ревизионных компонентов эндопротеза не

нарушено, ориентация компонентов правильная, лизиса костной ткани нет (рис. 6).

Пациентка удовлетворена результатом проведённого лечения, восстановлением функции правой нижней конечности и купированием перипротезной инфекции.



а

РИС. 6.

Пациентка К. Рентгеновский снимок коленного сустава справа через 1 год после второго этапа ревизионного эндопротезирования: а – прямая проекция; б – боковая проекция



б

FIG. 6.

Patient K. X-ray images, a right knee joint in 1 year after the second stage of revision arthroplasty: а – frontal view, б – lateral view

ОБСУЖДЕНИЕ

Авторы многих публикаций, посвящённых перипротезной инфекции крупных суставов, указывают на необходимость проведения анализа различных факторов, обуславливающих риск развития инфекционного процесса в зоне эндопротеза. Созданные модели прогноза инфекционных осложнений позволяют определять риск возникновения инфекции после эндопротезирования и включают мероприятия по её профилактике. Известна программа прогноза гнойных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов старших возрастных групп, основанная на анализе 20 дооперационных и интраоперационных критериев, позволяющих, по мнению авторов, прогнозировать развитие нагноения операционной раны [9]. По сумме коэффициентов, рассчитанных для каждого критерия, определяли индекс прогноза (ИП). Прогноз без развития осложнений устанавливали при ИП, большем или равном +14 у. е. При ИП меньше –14 у. е. считали вероятным развитие инфекции. Значения ИП от –14 до +14 у. е. указывали на неопределённый прогноз. У пациентов с неблагоприятным прогнозом проводили профилактические мероприятия. На наш взгляд, недостатком данной программы является наличие неопределённого прогноза при большом диапазоне значений ИП. Кроме того, не учитывается такой важный фактор риска развития инфекции, как предшествующие операции на суставах в анамнезе, которые предопределяют контаминацию операционной раны [10].

Для прогноза возникновения инфекционных осложнений эндопротезирования тазобедренного сустава Н.В. Корнилов и соавт. выделили факторы риска, опреде-

ляемые на дооперационном и интраоперационном этапах лечения: пожилой возраст; избыточный вес; наличие distantных очагов хронической инфекции; нарушение свёртывающей системы крови; наличие почечной недостаточности; наличие белкового истощения; наличие сахарного диабета; гормональная терапия; склонность к аллергическим реакциям и другие [11]. Среди отмеченных факторов отсутствует критерий Американского общества анестезиологов (ASA, American Society of Anesthesiologists), заключающийся в определении класса физического состояния больного. Использование этого критерия считается важным для определения риска развития инфекции в области хирургического вмешательства [3].

Известен способ прогнозирования развития перипротезной инфекции (ППИ) после эндопротезирования крупных суставов, основанный на определении наиболее значимых критериев риска: возраст, индекс массы тела (ИМТ), сопутствующие системные заболевания, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, гепатит С, гнойные процессы в анамнезе в области и вне области оперативного вмешательства, предшествующие операции на суставе, и другое. Каждому из указанных критериев соответствует определённое числовое значение (баллы). По сумме баллов прогнозируют развитие инфекционных осложнений и принимают решения по их профилактике. Низкий риск развития ППИ определяют при сумме баллов до 40; результат от 41 до 70 баллов соответствует среднему риску, от 71 до 100 баллов – высокому, свыше 100 баллов – крайне высокому [12]. Однако в данном способе не учитывается аллергическая реакция в анамнезе как проявление иммунной недостаточности, которая при эндопротезировании – операции, связанной с большой

травматизацией собственных тканей и имплантацией чужеродных материалов, – может способствовать развитию инфекционного процесса.

Кроме того, одним из недостатков указанных способов прогноза является невозможность проведения раннего дооперационного прогнозирования риска инфекции после эндопротезирования, так как учитываются длительность операции и кровопотеря, позволяющие осуществить прогноз только после выполнения операции. Также не прослежена связь развития инфекционных осложнений после эндопротезирования с изменением таких параметров лейкоцитарной формулы крови, как нейтрофилы и моноциты, играющие принципиально важную, определяющую роль в защите от инфекции.

Нами предложен способ прогнозирования инфекционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов [13], заключающийся в определении индивидуально у каждого больного с дегенеративно-дистрофическим или посттравматическим поражением тазобедренного или коленного суставов качественных и количественных факторов риска развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, учитывая: индекс массы тела; наличие сахарного диабета, сопутствующих системных заболеваний, предшествующих операций на суставе; физический статус пациента по системе ASA; наличие аллергии; соотношение сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов крови. При балльной оценке факторов риска устанавливается степень риска инфекционных осложнений. Назначают профилактические и лечебные мероприятия, которые проводят на догоспитальном этапе индивидуально для каждого пациента: рекомендации по снижению веса; коррекция сопутствующей патологии; тщательный контроль гликемии; выявление и санация существующих и возможных очагов хронической инфекции; иммунологическое исследование и необходимая коррекция иммунного статуса; пункция сустава с бактериологическим исследованием. Основным преимуществом предложенного способа является выполнение профилактических мероприятий на догоспитальном этапе, что позволяет сократить дооперационный койко-день, сроки госпитализации, то есть получить экономический эффект.

Ретроспективный анализ случая развития перипротезной инфекции у пациентки после эндопротезирования коленного сустава с использованием предложенного способа прогнозирования позволил нам установить риск развития инфекционного осложнения и сделать вывод о том, что был выполнен недостаточный объём профилактических мероприятий для снижения риска осложнения, не установлен иммунологический статус и не назначена соответствующая терапия.

При выборе тактики лечения уже развившейся перипротезной инфекции также необходимо учитывать различные факторы. Так, Р.М. Тихиловым и В.М. Шаповаловым предложены критерии, определяющие выбор хирургической тактики лечения перипротезной инфекции после эндопротезирования тазобедренного сустава: одноэтапного или двухэтапного повторного эндопротезирования [5]. Представленные критерии включают харак-

теристику местных проявлений инфекции, микробной флоры, стабильности компонентов эндопротеза и другие. Однако нечёткие формулировки критериев для проведения одноэтапного или двухэтапного эндопротезирования («достаточное количество здоровой костной ткани», «распространённое поражение окружающих тканей») затрудняют использование данного алгоритма. Не определены критерии для других видов хирургического лечения, таких как санационная операция, удаление эндопротеза.

Определение показаний для выполнения хирургических методик лечения перипротезной инфекции после эндопротезирования тазобедренного сустава по данным клинко-рентгенологических исследований было предложено Н.М. Ключиным и соавт. [14]. Оценка состояния костной ткани протезированных сегментов конечностей проводится по классификации W.G. Paprosky для вертлужной впадины и бедренной кости. При наличии таких параметров, как хроническая перипротезная инфекция в сочетании с дефектами бедра III–IV типов и вертлужной впадины II–III типов (по W.G. Paprosky), три и более предшествующих операций на суставе, наличие полимикробной инфекции, наличие сахарного диабета, дефицит мягких тканей, тяжёлый иммунодефицит, производили резекционную артропластику. В остальных случаях выполняли двухэтапное ревизионное эндопротезирование. В указанном способе не представлены критерии для выполнения одноэтапного ревизионного эндопротезирования, и отсутствует информация об использовании данного метода.

Известен алгоритм выбора оптимального варианта оперативного пособия у больных с перипротезной инфекцией тазобедренного и коленного суставов, основанный на оценке определённых критериев, включая результаты гистологического, цитологического и микробиологического исследований интраоперационного материала [6]. Учитывая результаты проведённых исследований, предлагаются критерии для выбора одноэтапного или двухэтапного ревизионного эндопротезирования. Применение гистологических, цитологических исследований позволяет определить хирургическую тактику только во время операции, что может увеличить время анестезии и оперативного вмешательства, а также требует дополнительных финансовых расходов клиники.

Т. Винклером и соавт. предложен алгоритм лечения перипротезной инфекции, в рамках которого обозначены следующие варианты: дебридмент с сохранением протеза, одноэтапное, двухэтапное или многоэтапное ревизионное эндопротезирование, удаление протеза без замены, супрессивная антибиотикотерапия [4]. Авторы определили следующие критерии для выбора вида лечения: сроки развития инфекции; наличие в микробиологическом пейзаже синовиальной, соникационной жидкостей или в биоптатах ДТТ-микроорганизмов; наличие изменённых тканей перипротезной области; нестабильность компонентов эндопротеза; свищевой ход; многочисленные ревизии.

Все известные способы выбора тактики лечения перипротезной инфекции основаны на изучении микробного пейзажа. Проведение качественного микробиологического исследования протезированного сустава возможно только в условиях стационара, что затруд-

няет определение тактики лечения инфекционного осложнения эндопротезирования перед госпитализацией.

Для выбора оптимальной тактики хирургического лечения развившейся перипротезной инфекции нами предложен хирургический алгоритм [3], включающий установление низкой или высокой степени риска рецидива перипротезной инфекции у пациентов, учитывая три параметра: проведённые санационные операции на поражённом суставе; изменение мягких тканей в зоне сустава; отношение количества сегментоядерных нейтрофилов к моноцитам крови. Затем для каждой степени риска оценивают такие данные, как срок инфицирования после первичного эндопротезирования, стабильность и ориентация компонентов эндопротеза, проведённые ранее неэффективные операции по замене компонентов эндопротеза, отсутствие возможности замены эндопротеза. Следующим этапом в соответствии с полученными данными выбирают один из четырёх видов хирургического вмешательства: санацию без удаления компонентов эндопротеза; выполнение ревизионного эндопротезирования в один этап; выполнение ревизионного эндопротезирования в два или несколько этапов; полное удаление эндопротеза без последующей имплантации.

Проведённые нами исследования по практическому применению предложенного алгоритма показали его эффективность. В группе пациентов с глубокой перипротезной инфекцией крупных суставов ($n = 47$), у которых не был использован данный алгоритм, инфекционный процесс удалось купировать в 61,7 % случаев. Применение алгоритма хирургической помощи у 20 пациентов с глубокой перипротезной инфекцией позволило статистически значимо улучшить результаты лечения и добиться купирования инфекции в 90 % случаев ($p = 0,020$) [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный пример лечения пациентки с перипротезной инфекцией коленного сустава заслуживает внимания, поскольку указывает на важность оценки прогностических критериев для выявления риска возникновения и рецидива инфекционного процесса, что позволяет своевременно провести соответствующие профилактические мероприятия для снижения риска инфекции и способствует выбору оптимальной хирургической тактики для достижения стойкой ремиссии инфекционного процесса.

Информация о соблюдении этических норм при проведении исследования и подготовке рукописи

Пациентка дала согласие на публикацию сообщения и размещение в интернете информации о характере её заболевания, проведённом лечении и его результатах с научной и образовательной целями.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Информация об источнике финансирования или поддержке исследования в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корнилов Н.Н., Куляба Т.А., Филь А.С., Муравьева Ю.В. Данные регистра эндопротезирования коленного сустава РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2011–2013 годы. *Травматология и ортопедия России*. 2015; 1(75): 136–151.
2. *Материалы Второй международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции*; под общ. ред. Р.М. Тихилова, С.А. Божковой, И.И. Шубнякова. СПб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена; 2019: 314.
3. Павлов В.В., Садовой М.А., Прохоренко В.М. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2015; 1(75): 116–128.
4. Винклер Т., Трампуш А., Ренц Н., Перка К., Божкова С.А. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2016; 22(1): 33–45.
5. Тихилов Р.М., Шаповалов В.М. *Осложнения после эндопротезирования тазобедренного сустава: Парапротезная инфекция*. URL: <http://bone-surgery.ru/view/oslozhneniya-posle-endoprotezirovaniya-tazobedrennogo-sustava-paraproteznu> [Дата доступа: 09.11.2020].
6. Ошкуков С.А. *Хирургическое лечение перипротезной инфекции тазобедренного и коленного суставов*: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2017: 153.
7. Шубняков И.И., Божкова С.А., Артюх В.В., Ливенцов В.Н., Кочиш А.А., Афанасьев А.В. Ближайший результат лечения пациента с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2017; 24(4): 52–55. doi: 10.17816/vto201724452-55
8. Леонова С.Н., Камека А.Л., Грищук А.Н. *Алгоритм оказания помощи пациентам с инфекцией в области хирургического вмешательства при эндопротезировании крупных суставов: медицинская технология*. Иркутск: ИНЦХТ; 2019: 20.
9. Ткаченко А.Н., Бахтин М.Ю., Жаровских О.С., Щербаков А.А., Топчий П.А. Возможности прогнозирования гнойных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов старших возрастных групп. *Травматология и ортопедия России*. 2012; 2(64): 48–53.
10. Божкова С.А. Современные принципы диагностики и антибактериальной терапии инфекции протезированных суставов (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2011; 3(61): 126–136.
11. Корнилов Н.В., Войтович А.В., Машков В.М., Эпштейн Г.Г. *Хирургическое лечение дегенеративно-дистрофических поражений тазобедренного сустава*. СПб.: ЛИТО Синтез; 1997: 292.
12. Слободской А.Б., Осинцев Е.Ю., Лежнев А.Г., Воронин И.В., Бадак И.С., Дунаев А.Г. Факторы риска развития перипротезной

инфекции после эндопротезирования крупных суставов. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2015; 2: 13-18.

13. Леонова С.Н., Грищук А.Н., Камека А.Л. *Способ прогнозирования инфекционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов*: Патент № 2620047 Рос. Федерация; МПК А61В 5/00; заявитель и патентообладатель ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». № 2016117786; заявл. 05.05.2016; опубл. 22.05.2017. 2017; (15).

14. Ключин Н.М., Ермаков А.М., Абабков Ю.В., Кушнарев С.В. Значение клинико-рентгенологических исследований в диагностике и лечении больных с перипротезной инфекцией после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Гений ортопедии*. 2017; 23(3): 341-345.

15. Грищук А.Н., Леонова С.Н., Камека А.Л. Использование алгоритма выбора хирургической тактики при перипротезной инфекции крупных суставов. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 4(6): 199-204. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.24

REFERENCES

1. Kornilov NN, Kulyaba TA, Fil AS, Muravyova YuV. Data of knee arthroplasty register of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics for period 2011–2013. *Травматология и ортопедия России*. 2015; 1(75): 136-151. (In Russ.)

2. Tikhilova RM, Bozhkova SA, Shubnyakov II. (eds.). *Proceedings of the Second International Consensus Conference on Musculoskeletal Infection*. Saint Petersburg; 2019: 314. (In Russ.)

3. Pavlov VV, Sadovoy MA, Prokhorenko VM. Modern aspects of diagnostic and surgical treatment of patients with hip periprosthetic infection (review). *Травматология и ортопедия России*. 2015; 1(75): 116-128. (In Russ.)

4. Winkler T, Trampuz A, Renz N, Perka C, Bozhkova SA. Classification and algorithm for diagnosis and treatment of hip prosthetic joint infection. *Травматология и ортопедия России*. 2016; 22(1): 33-45. (In Russ.)

5. Tikhilov RM, Shapovalov VM. *Complications after hip arthroplasty: Paraprosthesis infection*. URL: <http://bone-surgery.ru/>

view/oslozheniya-posle-endoprotezirovaniya-tazobedrennogo-sustava-paraproteznay [Date of access: 09.11.2020]. (In Russ.)

6. Oshkukov SA. *Surgical treatment of periprosthetic hip and knee infections*: Dissertation Thesis of Cand. Sc. (Med.). Moscow; 2017: 153. (In Russ.)

7. Shubnyakov II, Bozhkova SA, Artyukh VV, Liventsov VN, Kochish AA, Afanasyev AV. Early treatment result in a patient with periprosthetic hip infection. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2017; 24(4): 52-55. (In Russ.). doi: 10.17816/vto201724452-55

8. Leonova SN, Kameka AL, Grishchuk AN. *Algorithm for providing medical care to patients with surgical site infection after large joints arthroplasty: medical technology*. Irkutsk; 2019: 20. (In Russ.)

9. Tkachenko AN, Bakhtin MYu, Zharovskikh OS, Shcherbakov AA, Topchiy PA. Opportunities in forecasting of purulent complications at hip replacement in older patients. *Травматология и ортопедия России*. 2012; 2(64): 48-53. (In Russ.)

10. Bozhkova SA. Modern principles of diagnostics and antibacterial therapy of prosthetic joint infection (review). *Травматология и ортопедия России*. 2011; 3(61): 126-136. (In Russ.)

11. Kornilov NV, Voitovich AV, Mashkov VM, Epshtein GG. *Surgical treatment of degenerative-dystrophic lesions of the hip joint*. Saint Petersburg; 1997: 292. (In Russ.)

12. Slobodskoy AB, Osintsev EYu, Lezhnev AG, Voronin IV, Badak IS, Dunaev AG. Risk factors for periprosthetic infection after large joint arthroplasty. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2015; 2: 13-18. (In Russ.)

13. Leonova SN, Grishchuk AN, Kameka AL. *A method for predicting infectious complications in arthroplasty of large joints*: Patent N 2620047 of the Russian Federation. 2017; (15). (In Russ.)

14. Klyushin NM, Ermakov AM, Ababkov YV, Kushnarev SV. The importance of clinical and radiological evaluation in the diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection following hip arthroplasty. *Гений Ортопедии*. 2017; 23(3): 341-345. (In Russ.)

15. Grishchuk AN, Leonova SN, Kameka AL. Using an algorithm to choose the surgical tactics for the treatment of periprosthetic infection of large joints. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 4(6): 199-204. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.24

Сведения об авторах

Грищук Алексей Николаевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: alexeygrishchuk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9119-7480>

Леонова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3675-6355>

Камека Алексей Леонидович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: iscst@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6107-8851>

Information about the authors

Aleksey N. Grishchuk – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: alexeygrishchuk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9119-7480>

Svetlana N. Leonova – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3675-6355>

Aleksey L. Kameka – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: iscst@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6107-8851>

Вклад авторов

Грищук А.Н. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Леонова С.Н. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Камека А.Л. – сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАФИЗАРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЛУЧЕВОЙ КОСТИ ПО ТЕХНОЛОГИИ ЧРЕСКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА СПИЦЕВОЙ И СТЕРЖНЕВОЙ КОМПОНОВКИ

Кинаш И.Н.¹,
Пусева М.Э.^{1,2},
Бутаев Ч.З.¹,
Верхозина Т.К.^{1,2},
Ипполитова Е.Г.¹

¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Кинаш Ирина Николаевна,
e-mail: kinash60@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Оптимизация чрескостного метода фиксации при диафизарных переломах костей верхних конечностей до настоящего времени является важным аспектом, так как позволяет исключить недостатки и найти новые положительные моменты при использовании разных видов наружной фиксации. Оперативное лечение диафизарного перелома лучевой кости, как правило, имеет своим следствием различную степень изменений в звеньях центральной нервной системы, гемодинамики и метаболизма, которая может зависеть от технологии проведенной операции. С целью изучения биоэлектрической активности головного мозга пациентов с диафизарными повреждениями лучевой кости до и после оперативного лечения при различных технологиях чрескостного остеосинтеза аппаратом внешней фиксации проводилось исследование показателей корковой ритмики на электроэнцефалограммах (ЭЭГ) в сравнении. Перед оперативным лечением в группах пациентов с неправильно сросшимся переломом при давности травмы от 3 и более месяцев выявлено нормальное зональное распределение корковой ритмики при доминировании на ЭЭГ альфа-ритма, что указывает на устойчивость церебрального гомеостаза. В послеоперационном периоде при стержневой фиксации АВФ сохранялся организованный тип ЭЭГ, при спицевой фиксации регистрировался дезорганизованный тип биоэлектрической активности, свидетельствующий о стресс-реакции организма. Полученные данные являются важным аргументом преимущества стержневой фиксации при переломах диафиза лучевой кости. Так, электроэнцефалографическое исследование дает информацию о функциональном состоянии церебральных структур и позволяет своевременно провести нейропротекторную терапию, способствуя полноценной реабилитации, прогнозированию и объективизации результатов лечения.

Ключевые слова: биоэлектрическая активность мозга, чрескостный остеосинтез, диафизарные повреждения лучевой кости

Для цитирования: Кинаш И.Н., Пусева М.Э., Бутаев Ч.З., Верхозина Т.К., Ипполитова Е.Г. Функциональное состояние биоэлектрической активности головного мозга при лечении диафизарных повреждений лучевой кости по технологии чрескостного остеосинтеза спицевой и стержневой компоновки. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 213-219. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.19

Статья поступила: 09.06.2021

Статья принята: 25.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

FUNCTIONAL STATE OF THE BRAIN BIOELECTRIC ACTIVITY IN TREATMENT OF DIAPHYSEAL LESIONS OF THE RADIUS USING TRANSOSSEOUS OSTEOSYNTHESIS OF THE WIRE AND ROD ARRANGEMENT

Kinash I.N.¹,
Puseva M.E.^{1,2},
Butaev Ch.Z.¹,
Verkhovina T.K.^{1,2},
Ippolitova E.G.¹

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author:
Irina N. Kinash,
e-mail: kinash60@mail.ru

ABSTRACT

Radial fracture is the most common trauma to the musculoskeletal system and accounts for 50 % of traumatic injuries to the bones of the upper limb. Disability in patients with fractures of the forearm bones ranges from 6 to 8 months, so the choice of the most effective method of treatment is very relevant. Currently, an important point is the tendency of optimizing the transosseous method by eliminating the disadvantages and looking for new advantages of external fixation. Bone fracture and associated surgical intervention are always accompanied by varying degrees of changes in the links of the central nervous system, hemodynamics and metabolism. In order to study the bioelectrical activity of the brain in 47 patients with a fracture of the radial diaphysis treated in the Traumatology Department of the Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, in the pre- and postoperative period we compared EEG indicators of two variants of the layout of the external fixation apparatus (EF): wire and rod. Analysis of the rhythms of bioelectrical activity of the brain in both groups in the preoperative period revealed a normal zonal distribution with the dominance of the alpha rhythm on the EEG, which generally reflects a rather high degree of organization of neuroactivity and indicates the stability of cerebral homeostasis. At the same time, in the group of patients with a wire-mounted EF device in the postoperative period, EEG indices significantly differed from the values of the norm and indicators in the group with a rod-shaped arrangement. A decrease in the amplitude of alpha and beta rhythms was noted, as well as a shift in the frequency of bioelectric activity towards slow waves, which is a sign characteristic of discirculatory encephalopathy. An EEG study using the method of transosseous osteosynthesis with EF device of a rod assembly showed its greater efficiency compared to the use of an EF device of a wire assembly during treatment and rehabilitation. Thus, the study of the bioelectric activity of the brain is a reliable method for assessing its functional state after an injury, as well as the effectiveness of the treatment.

Key words: bioelectric activity of the brain, transosseous osteosynthesis, diaphyseal damage to the radius

For citation: Kinash I.N., Puseva M.E., Butaev Ch.Z., Verkhovina T.K., Ippolitova E.G. Functional state of the brain bioelectric activity in treatment of diaphyseal lesions of the radius using the transosseous osteosynthesis of the wire and rod arrangement. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 213-219. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.19

Received: 09.06.2021

Accepted: 25.08.2021

Published: 12.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Среди травм верхних конечностей перелом лучевой кости встречается наиболее часто – в 40 % случаев всех травматических повреждений костей [1]. Травма и последующее за ней оперативное лечение для организма – это всегда стресс, который оказывает влияние на систему гемодинамики, метаболизм и в первую очередь – на центральную нервную систему (ЦНС) [2, 3]. В настоящее время наряду с интрамедуллярным и накостным остеосинтезом в лечении переломов широко используется применение аппаратов внешней фиксации [1, 4]. В наших предыдущих исследованиях на основании клинических наблюдений, исследования системы гемостаза и электронноймиографических показателей было показано преимущество фиксации стержневой компоновки перед спицевой как вызывающей меньшую послеоперационную воспалительную реакцию у данной группы больных [1, 4]. При фиксации аппаратом внешней фиксации (АВФ) стержневой компоновки задействовано меньшее количество чрескостных элементов, и введение их осуществляется с одной стороны, затрагивая меньшее, чем при фиксации АВФ спицевой компоновки, количество рефлексогенных зон. Известно, что воздействие на биологически активную точку (зону) вызывает местную, сегментарную и общую стресс-реакцию на организм [2, 3] и тем самым влияет на функциональное состояние церебральных структур.

В ходе восстановительного лечения больных с переломами костей в послеоперационном периоде важное значение приобретает электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование, поскольку информация о функциональном состоянии церебральных структур позволяет своевременно провести нейропротекторную терапию, способствует составлению полноценной реабилитационной программы, прогнозированию и объективизации результатов лечения [5, 6]. Важным моментом может явиться и разработка количественных ЭЭГ-показателей для оценки исходного церебрального резерва и связанных с ним особенностей реактивности головного мозга на разные виды патогенетически обоснованной терапии.

В литературных источниках за последние 5 лет мы не встретили данных о состоянии биоэлектрической активности головного мозга при лечении травм опорно-двигательной системы, что и побудило нас оценить состояние ЦНС при переломах диафиза лучевой кости и провести сравнительный анализ изменений показателей биоэлектрической активности (ЭЭГ) у пациентов с переломами костей предплечья, пролеченных с применением чрескостного остеосинтеза спицевой и стержневой компоновки.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение рационального способа фиксации, вызывающего минимальную стресс-реакцию центральной нервной системы при диафизарных переломах лучевой кости с помощью изучения биоэлектрической активности головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

В клинике ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ) обследованы и пролечены 47 пациентов с повреждением диафиза лучевой кости со смещением костных отломков (тип 22A1-2 согласно классификации АО/ASIF; коды по МКБ-10 – S52.3, M84.1). У пациентов имелись застарелые или неправильно срастающиеся переломы, полученные в сроки от 3 и более месяцев до поступления в клинику ИНЦХТ (корректирующая остеотомия в данных группах не проводилась, так как сросшиеся переломы в данную группу не вошли). Все пациенты были трудоспособного возраста, из них 27 женщин и 20 мужчин. Пациенты были прооперированы по технологии чрескостного остеосинтеза двумя вариантами компоновок АВФ: спицевой (группа 1) – 24 пациента, стержневой (группа 2) – 23 пациента. В работе использовался стандартный набор для чрескостного остеосинтеза [1]. Введение чрескостных элементов выполняли согласно методическим рекомендациям «Метод унифицированного обозначения чрескостного остеосинтеза» (МУОЧО) [1]. Схемы модели «АВФ – кости предплечья» при повреждении диафиза лучевой кости, согласно МУОЧО, представлены на рисунке 1.

Спецификой спицевой компоновки АВФ при диафизарных переломах лучевой кости является проведение чрескостных элементов, представленных спицами диаметром 1,5 мм, проведёнными через оба кортикальных слоя как повреждённой лучевой кости, так и локтевой кости на уровне I и VIII спиц. Таким образом исключается ротация предплечья [1, 4].

При фиксации аппаратом стержневой компоновки чрескостные элементы представлены 4 стержнями-шурупамы М6 диаметром 4 мм, длиной 90 мм, конической формы, проведёнными через оба кортикальных слоя лучевой кости изолированно от локтевой кости, на уровне I, III, VI и VIII, и фиксированными к секторам. На промежуточных секторах устанавливали репозиционные узлы. Подобным образом при сохранённой ротации предплечья была возможность выполнять репозицию и фиксацию костных отломков во времени [4].

С целью изучения биоэлектрической активности головного мозга в обеих группах проведено исследование и сопоставление показателей ЭЭГ до операции и на 7-е сутки после операции, после купирования болевого синдрома и отёка мягких тканей в месте оперативного вмешательства. Регистрация показателей энцефалограмм проводилась с помощью энцефалографа ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» (Таганрог) со стандартной установкой скальповых ЭЭГ-электродов по системе «10-20».

Статистическая обработка результатов исследований проведена методом Стьюдента с определением *t*-критерия для независимых выборок.

Исследование выполнено в соответствии с «Этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ИНЦХТ.

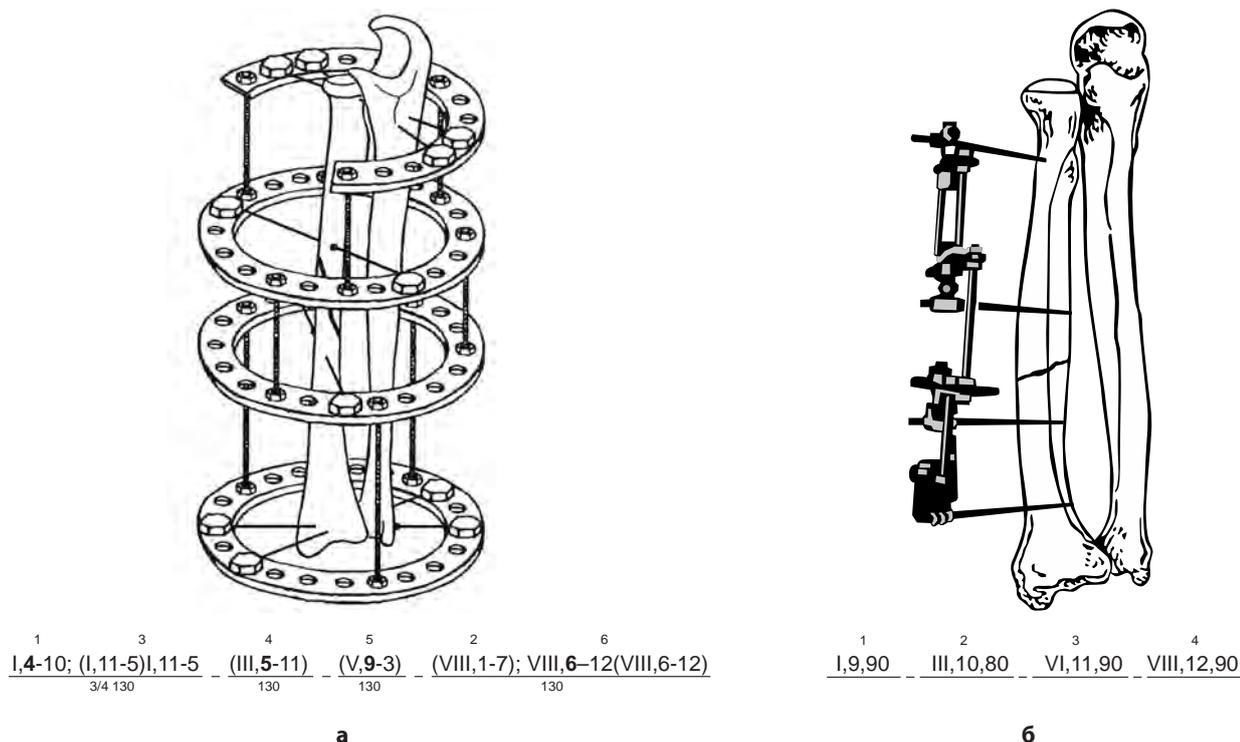


РИС. 1.
 Схема аппаратов внешней фиксации: **а** – спицевая компоновка; **б** – стержневая компоновка

FIG. 1.
 The scheme of external fixation devices: **a** – wire arrangement; **б** – rod arrangement

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования ритмов биоэлектрической активности головного мозга при переломе диафиза лучевой кости до операции представлены ЭЭГ организованного типа по классификации Е.А. Жирмунской [7, 8, 9]. В корковой ритмике выявляется организованная структура взаимосвязей с отчётливой реакцией активации. Подобная реакция осуществляется за счёт активирующего влияния ретикулярной формации среднего мозга и зависит от сохранности нейронного аппарата коры больших полушарий с сохранением зональных различий. В обоих полушариях зарегистрирован альфа-ритм высокого и среднего индексов, с амплитудой 60–80 мкВ и доминирующей частотой 9–10 Гц. Альфа-ритм имеет хорошо выраженные зональные различия, модулирован в веретена и локализован в теменно-затылочных областях, что в целом отражает достаточно высокую степень организации нейроактивности и указывает на устойчивость упорядоченной структуры и пространственной организации. В передних отделах выявлена бета-активность низкого индекса. Медленные волны регистрировались в виде единичных, диффузных колебаний амплитудой 10–20 мкВ в затылочных отделах полушарий.

Данные, полученные на 7-е сутки после операции в группе 1 (спицевая компоновка АВФ), показали на ЭЭГ дезорганизованный тип по классификации Е.А. Жирмунской (рис. 2). Над обоими полушариями зарегистрирован альфа-ритм амплитудой 30–40 мкВ, локализованный

в лобно-центральных отведениях. Зарегистрированы высокочастотный бета-ритм частотой 20–35 Гц и низкочастотный бета-ритм частотой 16–24 Гц; бета-активность высокого индекса амплитудой 18–19 мкВ распределена диффузно. Дельта- и тета-волны амплитудой 25–37 мкВ локализованы в центральных отведениях с сочетанием общемозговых и диффузных изменений различной степени выраженности в моторной зоне. Динамика корковой ритмики показателей ЭЭГ в послеоперационном периоде показала преобладание медленных волн в дельта- и тета-диапазонах амплитудой 30–35 мкВ, которые усиливались при функциональных нагрузках с локализацией в центральных отведениях головного мозга. Данные изменения статистически значимо отличались от значений у этих же пациентов до хирургического лечения (табл. 1), что можно рассматривать как проявление дисфункции деятельности регулирующих систем мозга.

Данные, полученные на 7-е сутки после операции в группе 2 (стержневая компоновка АВФ), показали высокую степень стабильности при сохранении определённого функционального состояния показателей корковой ритмики ЭЭГ. При этом на ЭЭГ зарегистрирован организованный тип по классификации Е.А. Жирмунской. Над обоими полушариями регистрируется альфа-ритм среднего индекса амплитудой 60–70 мкВ, частотой 10–11 Гц, локализованный в теменно-затылочных отведениях, хорошо модулированный в веретена, зональные различия сохранены. Бета-активность среднего индекса, амплитудой 15–17 мкВ локализована в лобно-центральных отведениях. Зарегистрированы единичные медлен-

ТАБЛИЦА 1

ПОКАЗАТЕЛИ АМПЛИТУДЫ И ЧАСТОТЫ ОСНОВНЫХ РИТМОВ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ИССЛЕДУЕМЫХ ПРИ ДИАФИЗАРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ЛУЧЕВОЙ КОСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЧРЕСКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА АППАРАТАМИ ВНЕШНЕЙ ФИКСАЦИИ СПИЦЕВОЙ И СТЕРЖНЕВОЙ КОМПОНОВКИ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ (n = 47)

TABLE 1

INDICATORS OF THE AMPLITUDE AND FREQUENCY OF THE MAIN RHYTHMS OF THE BIOELECTRICAL ACTIVITY OF THE BRAIN STUDIED IN DIAPHYSEAL INJURIES OF THE RADIAL BONE USING TRANSOSSEOUS OSTEOSYNTHESIS WITH THE EF DEVICE OF THE WIRE AND ROD ASSEMBLY BEFORE AND AFTER SURGERY (n = 47)

Группа	Амплитуда, мкВ				Частота, Гц			
	α-ритм	β-ритм	δ-ритм	θ-ритм	α-ритм	β-ритм	δ-ритм	θ-ритм
Группа 1, после операции	40,5 ± 9,2*	20,0 ± 3,0	29,5 ± 7,4*	29,9 ± 8,5*	8,5 ± 3,04	25,5 ± 2,08	2,8 ± 0,5*	6,6 ± 0,54*
Группа 2, после операции	63,4 ± 7,0	15,8 ± 1,5	11,8 ± 8,2	10,7 ± 9,1	9,6 ± 0,46	16,1 ± 1,09	1,7 ± 0,5	5,1 ± 0,6
Больные до операции	65 ± 6,0	15,8 ± 1,3	12,8 ± 2,5	11,7 ± 4,9	8,0 ± 1,07	15 ± 1,0	1,5 ± 0,3	4 ± 0,6

Примечание. * – статистическая значимость различий по критерию Стьюдента в сравнении между группами (p < 0,05)

ные волны амплитудой 10–20 мкВ, локализованные диффузно (табл. 1). При функциональных нагрузках наблюдается депрессия альфа-ритма. Реакция активации отчётливая, стресс-реакция не нарастала.

На рисунках 2 и 3 представлена динамика изменения амплитудных и частотных показателей ритмов ЭЭГ при лечении диафизарных повреждений лучевой кости с применением чрескостного остеосинтеза АВФ спицевой и стержневой компоновки до операции и в послеоперационном периоде.

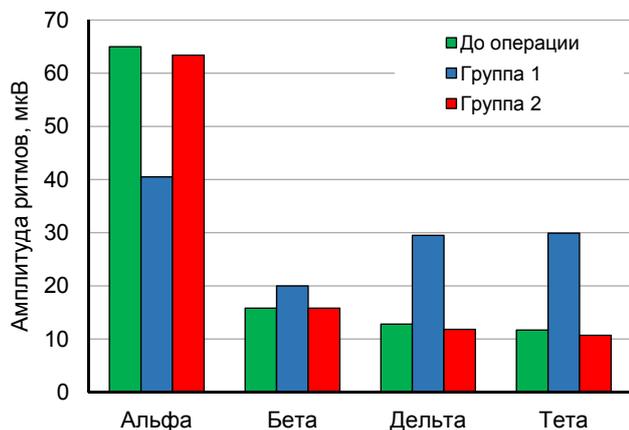


РИС. 2.

Динамика изменения амплитуды ЭЭГ-ритмов при диафизарных повреждениях лучевой кости с применением чрескостного остеосинтеза аппаратом внешней фиксации спицевой и стержневой компоновки до операции и через 7 суток после операции

FIG. 2.

Dynamics of changes in the amplitude of EEG rhythms in diaphyseal lesions of the radius with the use of transosseous osteosynthesis with EF device of the wire and rod arrangement before the operation and 7 days after the operation

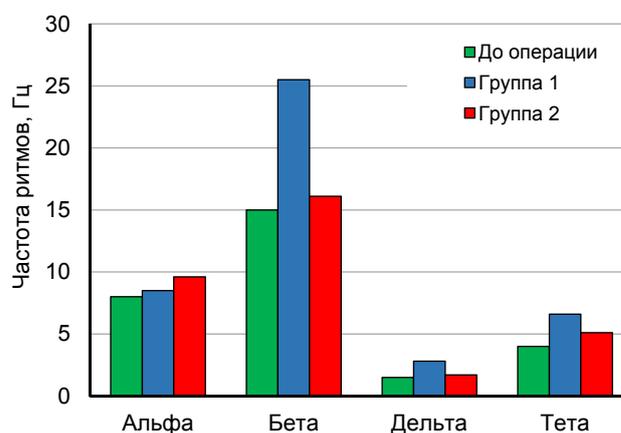


РИС. 3.

Динамика изменения частоты ЭЭГ-ритмов при диафизарных повреждениях лучевой кости с применением чрескостного остеосинтеза аппаратом внешней фиксации спицевой и стержневой компоновки до и через 7 суток после операции

FIG. 3.

Dynamics of changes in the frequency of EEG rhythms in diaphyseal lesions of the radius with the use of transosseous osteosynthesis with the EF device of the wire and rod arrangement before and 7 days after the operation. The ordinate is the amplitude of the EEG activity rhythms

Анализ исходных и послеоперационных показателей амплитуды и частоты ритмов ЭЭГ при выполнении чрескостного остеосинтеза диафиза лучевой кости с использованием АВФ с двумя видами компоновок определил статистически значимое отличие между группами. Оценка показателей электроэнцефалографии в группе с применением спицевой компоновки АВФ продемонстрировала увеличение мощности медленноволновых дельта- и тета-ритмов, характеризующих нарушения метаболических процессов, связанных со стволовыми структурами

головного мозга. Относительная стабильность показателей в до- и послеоперационном периодах в группе с фиксацией АВФ стержневой компоновки определяет меру реакции головного мозга на меньшую травматизацию при данном виде фиксации, когда задействовано значительно меньшее количество чрескостных элементов.

Исследование биоэлектрической активности головного мозга с помощью регистрации электроэнцефалограмм у пациентов с диафизарным переломом лучевой кости позволило оценить степень выраженности нарушений функциональной активности мозга при использовании чрескостного остеосинтеза АВФ разных компоновок в зависимости от вида применяемых чрескостных элементов [4]. Регистрация показателей ЭЭГ выявила организованный тип корковой ритмики в дооперационном периоде у всех пациентов, аналогичные результаты были получены и в группе больных с применением АВФ стержневой компоновки в послеоперационном периоде. В группе пациентов с АВФ спицевой компоновки в послеоперационном периоде зарегистрирован дезорганизованный тип ЭЭГ, определено статистически значимое изменение функции стволовых структур головного мозга. В данной группе были выражены такие особенности, как снижение амплитуды альфа-ритма, изменение частотных показателей, модуляции и зональные различия, а также увеличение мощности медленноволновых составляющих – дельта- и тета-ритмов, – свидетельствующее о нарушениях метаболизма.

Деятельности мозга, как и любой биологической системе, присущи колебания, выводящие её из равновесия [5]. Колебания ритмов ЭЭГ в данном случае вызваны фактором избыточного раздражения нейронной сети при воздействии большого количества чрескостных элементов (спиц) на кожу, мышцы, костную ткань, а возвращение корковых ритмов к исходному состоянию требует определённого времени [5, 9, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Электроэнцефалографические исследования при переломах костей, по данным отечественной и зарубежной литературы, применяются довольно редко, хотя и позволяют получить необходимую информацию о функциональном состоянии корковой ритмики, а также указывают на конкретные области мозга с изменением биоэлектрической активности после травмы и в процессе лечения. У пациентов с диафизарным переломом лучевой кости в дооперационном периоде выявлен организованный тип ЭЭГ по классификации Е.А. Жирмунской со сформированной структурой взаимосвязей в корковой ритмике и отчётливой реакцией активации. При лечении перелома лучевой кости с использованием метода чрескостного остеосинтеза с помощью АВФ спицевой компоновки на 7-е сутки после операции показатели ЭЭГ имели отрицательную динамику, демонстрируя дезорганизованный тип по классификации Е.А. Жирмунской, что свидетельствует о выраженной стресс-реакции. При лечении перелома лучевой кости с использованием АВФ стержневой компоновки на 7-е сутки после операции показатели ЭЭГ

не имели статистически значимых отличий в корковой ритмике относительно исходных данных, что указывает на преимущество данного способа фиксации.

Результаты ЭЭГ-исследований дают возможность провести коррекцию лечебных мероприятий и объективно оценить результаты лечения. Данные проведённых исследований представляют интерес для врачей неврологического и травматологического профилей, поскольку позволяют выбрать наиболее эффективную тактику лечения в каждом индивидуальном случае. Исследование биопотенциалов мозга при лечении переломов костей имеет важное диагностическое значение при выборе тактики лечения, прогнозирования исхода, а также является мерой оценки текущего клинического состояния пациента в ходе его реабилитации.

Соответственно, для физиологии центральной нервной системы чрескостный остеосинтез лучевой кости АВФ спицевой и стержневой компоновки как метод представляет собой перспективный объект изучения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пусева М.Э., Кинаш И.Н., Верхозина Т.К. Динамика показателей регионарного кровотока у больных с переломом диафиза лучевой кости при чрескостном остеосинтезе. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015; 137(6): 91-94.
2. Glass L. Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature*. 2001; 410(6825): 277-284. doi: 10.1038/35065745
3. Hovatta I, Juhila J, Donner J. Oxidative stress in anxiety and comorbid disorders. *Neurosci Res*. 2010; 68(4): 261-275. doi: 10.1016/j.neures.2010.08.007
4. Пусева М.Э., Михайлов И.Н., Лебединский В.Ю., Верхозина Т.К., Селиверстов П.В. Изучение костной регенерации при проведении чрескостных элементов через акупунктурные точки методом гаммасцинтиграфии в эксперименте. *Гений ортопедии*. 2015; (2); 57-64. doi: 10.18019/1028-4427-2015-2-57-64
5. Новикова А.И., Кижеватова Е.А. Анализ ЭЭГ-отведений испытуемых с дисциркуляторной энцефалопатией методом многомерного шкалирования. *Молодой исследователь Дона*. 2017; 1(4): 66-72.
6. Трифонов М.И. Панасевич Е.А. Прогнозирование успешной когнитивной деятельности на основе интегральных характеристик ЭЭГ. *Физиология человека*. 2018; 2(44): 103-111. doi: 10.7868/S0131164618020145
7. Зенков Л.Р. *Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии): руководство для врачей*. М.: МЕДпрессинформ; 2018: 360.
8. Grabner RH, Fink A, Neubauer AC. Brain correlates of self-rated originality of ideas: Evidence from event-related power and phaselocking changes in the EEG. *Behavioral Neurosci*. 2007; (121.1): 224-230. doi: 10.1037/0735-7044.121.1.224
9. Imai R, Osumi M, Ishigaki T, Kodama T, Shimada S, Morioka S. Effects of illusory kinesthesia by tendon vibratory stimulation on the postoperative neural activities of distal radius fracture

patients. *Neuroreport*. 2017; 28(17): 1144-1149. doi: 10.1097/WNR.0000000000000874

10. Imai R, Osumi M, Ishigaki T, Morioka S. The influence of trait anxiety and illusory kinesthesia on pain threshold. *J Phys Ther Sci*. 2017; 29(7): 1236-1241. doi: 10.1589/jpts.29.1236

REFERENCES

1. Puseva ME, Kinash IN, Verkhovzina TK. Dynamics of regional blood flow parameters in patients with fracture of radial shaft in transosseous osteosynthesis. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2015; 137(6): 91-94. (In Russ.).

2. Glass L. Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature*. 2001; 410(6825): 277-284. doi: 10.1038/35065745

3. Hovatta I, Juhila J, Donner J. Oxidative stress in anxiety and comorbid disorders. *Neurosci Res*. 2010; 68(4): 261-275. doi: 10.1016/j.neures.2010.08.007

4. Puseva ME, Mikhailov IN, Lebedinsky VYu, Verkhovzina TK, Seliverstov PV. Analyzing bone regeneration when inserting transosseous elements through acupuncture points using gamma-scintigraphy experimentally. *Genij Ortopedii*. 2015; (2); 57-64. (In Russ.). doi: 10.18019/1028-4427-2015-2-57-64

5. Novikova AI, Kizhevatoeva EA. EEG derivations analysis of the subjects with discirculatory encephalopathy using the multidimensional scaling method. *Molodoy issledovatel' Dona*. 2017; 1(4): 66-72. (In Russ.).

6. Trifonov MI, Panasevich EA. Prediction of successful personal cognitive performance based on integrated characteristics of multichannel EEG. *Human Physiology*. 2018; 2(44): 103-111. (In Russ.). doi: 10.7868/S0131164618020145

7. Zenkov LR. *Clinical electroencephalography (with elements of epileptology): guidelines for physicians*. Moscow: MEDpressinform; 2018: 360. (In Russ.).

8. Grabner RH, Fink A, Neubauer AC. Brain correlates of self-rated originality of ideas: Evidence from event-related power and phaselocking changes in the EEG. *Behavioral Neurosci*. 2007; 121(1): 224-230. doi: 10.1037/0735-7044.121.1.224

9. Imai R, Osumi M, Ishigaki T, Kodama T, Shimada S, Morioka S. Effects of illusory kinesthesia by tendon vibratory stimulation on the postoperative neural activities of distal radius fracture patients. *Neuroreport*. 2017; 28(17): 1144-1149. doi: 10.1097/WNR.0000000000000874

10. Imai R, Osumi M, Ishigaki T, Morioka S. The influence of trait anxiety and illusory kinesthesia on pain threshold. *J Phys Ther Sci*. 2017; 29(7): 1236-1241. doi: 10.1589/jpts.29.1236

Сведения об авторах

Кинаш Ирина Николаевна – врач-лаборант лаборатории клинической диагностики, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: kinash60@mail.ru

Пусева Марина Эдуардовна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая травматолого-ортопедическим отделением № 1, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; доцент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: puseva@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9136-3354>

Бутаев Чингиз Захирович – младший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, заведующий операционным блоком, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: chingiz-2307@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2749-2768>

Верховзина Татьяна Константиновна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональных методов диагностики и лечения, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; доцент кафедры рефлексотерапии и косметологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0003-3136-5005>

Ипполитова Елена Геннадьевна – научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: elenaippolitova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7292-2061>

Information about the authors

Irina N. Kinash – Laboratory Assistant at the Laboratory of Clinical Diagnostics, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: kinash60@mail.ru

Marina E. Puseva – Cand. Sc. (Med.), Docent, Head of the Unit of Traumatology and Orthopedics N 1, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: puseva@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9136-3354>

Chingiz Z. Butaev – Junior Research Officer at the Research Clinical Department of Traumatology, Head of Surgery Suite, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: chingiz-2307@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2749-2768>

Tatiana K. Verkhovzina – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Functional Diagnostics and Treatment, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of Reflexotherapy and Cosmetology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, <http://orcid.org/0000-0003-3136-5005>

Elena G. Ippolitova – Research Officer at the Research Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: elenaippolitova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7292-2061>

ФТИЗИАТРИЯ PHTHISIOLOGY

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЁЗА УРЕТРЫ У МУЖЧИН – ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Волков А.А.,
Зубань О.Н.,
Решетников М.Н.,
Плоткин Д.В.,
Богородская Е.М.**

ГБУЗ «Московский городской
научно-практический центр борьбы
с туберкулёзом Департамента
здравоохранения города Москвы»
(107014, г. Москва, ул. Стромынка, 10,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Волков Андрей Александрович,
e-mail: volkov73a@bk.ru

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы приведены данные о туберкулёзе мочеиспускательного канала у мужчин. Это заболевание регистрируется редко, как правило, на этапе формирования стриктуры уретры, которая может развиваться через много лет от начала заболевания. Туберкулёз уретры обычно является вторичным по отношению к другим локализациям внелёгочного туберкулёза, таким как туберкулёз простаты, полового члена, почек и мочевого пузыря, но встречаются и изолированные формы этого заболевания. Наиболее частыми симптомами туберкулёза уретры являются наличие стриктуры, кожно-уретральные и ректопростатические свищи, а также гнойный уретрит. Практически всегда при этом заболевании проводилась консервативная специфическая терапия, которая в некоторых случаях позволяла полностью ликвидировать симптомы и обеспечить клиническое выздоровление пациента. Туберкулёзные стриктуры уретры оперируются по общепринятым правилам, однако отсутствует единый алгоритм хирургического лечения стриктур данной этиологии, зачастую ограничиваясь только отведением мочи или бужированием уретры. Из уретропластик наиболее часто использовался анастомоз уретры «конец-в-конец». По нашему мнению, перспективным направлением является применение различных графтов для хирургического лечения этого заболевания.

Ключевые слова: туберкулёз уретры, буккальная пластика уретры, моче-половой туберкулёз, стриктура уретры, уретропластика

Для цитирования: Волков А.А., Зубань О.Н., Решетников М.Н., Плоткин Д.В., Богородская Е.М. Хирургическое лечение туберкулёза уретры у мужчин – история и современность (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 220-229. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.20

Статья поступила: 15.07.2021

Статья принята: 23.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

SURGICAL TREATMENT OF URETHRAL TUBERCULOSIS IN MEN – HISTORY AND PRESENT (LITERATURE REVIEW)

**Volkov A.A.,
Zuban O.N.,
Reshetnikov M.N.,
Plotkin D.V.,
Bogorodskaya E.M.**

Moscow Research and Clinical Center
for TB Control, Moscow Healthcare
Department (Stromynka str. 10,
Moscow 107014, Russian Federation)

Corresponding author:
Andrey A. Volkov,
e-mail: volkov73a@bk.ru

ABSTRACT

The literature review provides data on tuberculosis of the urethra in men. This disease is rarely recorded, as a rule, at the stage of formation of the urethral stricture, which can develop many years after the onset of the disease. Urethral tuberculosis is usually secondary to other localizations of extrapulmonary tuberculosis, such as tuberculosis of the prostate, penis, kidney, and bladder, but there are also isolated forms of this disease. The most common symptoms of urethral tuberculosis are the presence of strictures, skin-urethral and recto-prostatic fistulas, and purulent urethritis. Almost always, with this disease, conservative specific therapy was carried out, which in some cases made it possible to completely eliminate the symptoms and ensure the patient's clinical recovery. Tuberculous urethral strictures are operated on according to generally accepted rules, but there is no single algorithm for the surgical treatment of strictures of this etiology, often limiting itself only to urine diversion or urethral dilation. Of the urethroplasty, the most commonly used end-to-end urethral anastomosis. In our opinion, a promising direction is the use of various grafts for the surgical treatment of this disease.

Key words: *tuberculosis of the urethra, buccal plasty of the urethra, urogenital tuberculosis, urethral stricture, urethroplasty*

For citation: Volkov A.A., Zuban O.N., Reshetnikov M.N., Plotkin D.V., Bogorodskaya E.M. Surgical treatment of urethral tuberculosis in men – history and present (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 220-229. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.20

Received: 15.07.2021
Accepted: 23.08.2021
Published: 12.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Термин мочеполовой туберкулёз (ТМПС) был впервые предложен Wildbolz в 1937 г., когда назрела необходимость в формировании отдельной нозологической единицы с общим патогенезом и едиными принципами лечения. На сегодняшний день значительная часть пациентов с внелёгочным туберкулёзом продолжает страдать ТМПС, который легко не заметить из-за неспецифических симптомов, хронических и непонятных клинических проявлений, а также в результате недостаточной осведомлённости врачей о возможности данного заболевания [1–3]. ТМПС по-прежнему остаётся хирургическим заболеванием, и оперативному лечению подвергается больше половины от общего количества пациентов [4–6]. W.K. Kerr et al. в 1969 г. писали, что ТМПС является тихим, медленным деструктивным процессом, который приводит в конце концов к стриктурам и облитерациям в мочевых путях [7].

Одной из форм ТМПС является туберкулёз уретры (ТУ). Последние «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению урогенитального туберкулёза» (2015) указывают на то, что ТУ в настоящее время диагностируется редко, на стадии сформировавшейся стриктуры, и в качестве хирургического лечения рекомендована стандартная реконструктивно-восстановительная операция [8].

Однако ТУ остаётся малоизвестным заболеванием, что не позволяет урологам заподозрить его наличие и начать своевременное лечение.

Несмотря на то, что инфицированная микобактериями туберкулёза моча при ТМПС постоянно воздействует на слизистую уретры, её клинически значимое специфическое поражение возникает только в 1,9–4,5 % случаев и, по данным литературы, обычно не встречается изолированно. Наиболее распространёнными признаками ТУ являются острый уретрит и выделения из уретры, сопутствующий туберкулёз простаты или стриктура уретры, особенно осложнённая свищами [9–11].

В настоящее время большинство авторов придерживаются мнения, что предпочтительным методом хирургического лечения ТУ, осложнённого стриктурой мочеиспускательного канала, является уретропластика, сроки и характер которой не определены, но в любом случае ей должна предшествовать противотуберкулёзная терапия, проводимая не менее 4–6 недель [12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение описанных в литературе случаев ТУ у мужчин, определение преобладания тех или иных симптомов этого заболевания, а также наличие и варианты лечения и возможная их эффективность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для поиска научных работ по данной тематике мы использовали Реестр исследований Кохрейна (Cochrane),

публикации PubMed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), ELSEVIAR (www.sciencedirect.com), платформу Реестра международных клинических испытаний ВОЗ (ICTRP). Для сбора данных и обработки применялся пакет программ MS Excel 16 (Microsoft, США), программа для проведения статистического анализа SPSS Statistics 26 (IBM Statistic, США). При статистическом анализе количественных данных на первом этапе проводили проверку на подчинение нормальному закону распределения (НЗР) при помощи критерия Колмагорова – Смирнова. На втором этапе уже проводили разведочный описательный анализ. В случае, когда выборка подчинялась НЗР, данные представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). В случае, если выборка не подчинялась НЗР, данные представляли в виде медианы, 25 %-го и 75 %-го процентилей ($Me [Q_1; Q_3]$). Номинальные (категориальные) данные представлены в работе в виде абсолютного числа и относительного числа (процентного отношения).

Характеристики исследования

В период с февраля 2021 г. по июнь 2021 г. мы просмотрели Реестр исследований Кохрейна (Cochrane), публикации PubMed, ELSEVIER, платформу Реестра международных клинических испытаний ВОЗ (ICTRP) и справочные списки полученных исследований в поисках доказательств отсутствия алгоритма хирургического лечения туберкулёза уретры.

Поиск проводился по ключевым словам: туберкулёз уретры (tuberculosis of the urethra), туберкулёзный уретрит (tuberculous urethritis), туберкулёзная стриктура уретры (tuberculous urethral stricture). Статьи отбирались по принципу описания конкретных клинических случаев с проведёнными теми или иными способами лечения. Учитывая, что данная патология редко встречается в публикациях, поиск был ограничен крайне небольшим количеством клинического материала и осуществлялся в объёме анализа доступных абстрактов и статей.

Было проведено самостоятельное научное исследование опубликованных отдельных однородных оригинальных исследований (представлены в списке литературы) с целью их критического анализа и оценки: был проведён несистематический обзор 35 научных трудов (из них 7–20 % отечественных и 28–80 % зарубежных). Самая ранняя работа была опубликована в 1894 г. (Porter M.F.), а самая поздняя публикация датирована 2021 г. (Mizuno S.).

M.F. Porter ещё в доантибактериальную эпоху лечения туберкулёза отмечал, что ТУ является очень редким заболеванием и описал по данным других источников 3 случая специфического язвенного поражения мочеиспускательного канала. Заболевание он характеризовал как вторичное по отношению к поражению полового члена и считал ТУ составной частью этой патологии [13].

A.L. Chute (1903) опубликовал описание клинического случая ТУ, протекавшего как гнойный уретрит и осложнённого формированием стриктуры уретры [14].

J.C. Ross в 1953 г. сообщил о 9 случаях поражения уретры, обнаруженных в группе из 469 больных ТМПС. ТУ он наблюдал у больных с распространёнными формами урогенитального туберкулёза [15].

A. Bianco (1975) представил наибольшее число собственных наблюдений туберкулёза мочеиспускательного канала у мужчин. Из 63 человек, страдавших этим заболеванием, у 41 была диагностирована стриктура уретры [16].

Т.П. Мочалова в 1976 г. на основе огромного опыта хирургии ТМПС утверждала, что стриктуры уретры у больного туберкулёзом в молодом возрасте свидетельствуют о туберкулёзной этиологии процесса в уретре. Она наблюдала 15 человек с этим заболеванием. Большинство туберкулёзных уретритов, по её мнению, излечивается антибактериальными препаратами до клинических проявлений болезни. Специфические стриктуры уретры обычно сопровождали сморщенный мочевого пузырь и требовали одномоментной хирургической коррекции [17]. О манифестации специфического уретрита клиникой стриктуры уретры пишут и другие авторы [18, 19].

К.Е. Psihramis и Р.К. Donahoe сообщили о случае первичного туберкулёза мочеполовой системы, в результате чего пациенту проведена левосторонняя нефрэктомия, кишечная пластика мочевого пузыря и уретропластика в бульбозном отделе уретры [20]. V. Skutil и J. Payer описали случай распространённого урогенитального туберкулёза, излеченного с помощью энтероцистопластики и двухэтапной уретропластики [21].

В 1979 г. N.V. Raghavaiah, проведя анализ литературы, установил 21 случай туберкулёза мужской уретры. Сам он описал 2 пациентов с этим заболеванием, у которых были выявлены множественные периуретральные свищи и парауретральный абсцесс. Лечение больных состояло из надлобковой цистостомии и двухлетнего курса противотуберкулёзных препаратов, на фоне чего уретральные свищи зажили. Непосредственно сами стриктуры уретры он лечил повторными дилатациями мочеиспускательного канала [22].

По мнению А.И. Фрейдович (2002), туберкулёзное поражение уретры является не очень редким заболеванием, но пациент обращается за помощью уже только в случае сформировавшейся стриктуры, наличия свищей и присоединения вторичной инфекции, что спустя много лет бужирования и инстилляций отодвигает туберкулёзный генез заболевания на второй план. В хирургическом лечении туберкулёзных стриктур уретры он применял внутреннюю оптическую уретротомию, анастомотические пластики, кожную пластику уретры с использованием преципуального лоскута или кожи мошонки. Однако автор не указал количества наблюдаемых больных и результатов их лечения [23].

R. Indudhara et al. описали два случая ТУ: один как изолированный процесс у женщины, второй случай у мужчины со стриктурой уретры, фистулами, парауретральным абсцессом и туберкулёзом почек [24]. С.Ю. Шевченко и соавт. приводят клинический пример распространённого внелёгочного туберкулёза с наличием у пациента протяжённой стриктуры уретры. Больному выполнялось безуспешное эндоскопическое лечение, в дальнейшем установлен постоянный цистостомический дренаж [25].

J.M. Symes и J.P. Blandy из 112 больных со стриктурой уретры выявили 5 случаев ТУ. Они утверждали, что 1–2 % всех случаев стриктур уретры относятся к туберкулёзным. По их мнению, туберкулёзом может быть поражён любой сегмент уретры, в запущенных случаях возможны множественные свищи полового члена, ректоуретральные свищи или обширное свищевое поражение промежности с так называемым симптомом «лейки» [26], описанным и другими авторами [27]. К примеру, данный симптом, возникший на теле полового члена, и характеризующийся множественными точечными свищами, откуда при мочеиспускании выделяется моча, был отмечен как казуистика у пациента с несколькими туберкулёзными стриктурами передней уретры K.R. Maivilvaganan et al. [28].

ТУ может протекать с клиникой только гнойного уретрита – так, М.С. Утешев и соавт. наблюдали троих таких пациентов, которым проводилась только эффективная противотуберкулёзная терапия [29].

В литературе также существуют описания изолированных форм ТУ. Их развитие связывают с возможностью поражения губчатого тела уретры гематогенным путём, в результате чего и формируется изолированная форма заболевания [30]. S. Mukherjee (2020) представил описание пациента, у которого в анамнезе были множественные стриктуры уретры и стойкие гнойные выделения из двух пено-мошоночных свищей. Пациенту было проведено противотуберкулёзное лечение и двухэтапная уретропластика [31]. Аналогичный случай изучен G. Prakash et al.: у молодого пациента на фоне дизурии появились множественные свищи в области промежности, после острой задержки мочи больному была установлена цистостома. Дальнейшее обследование выявило стриктуру бульбозного отдела уретры с уретрально-кожными свищами. Пациенту выполнена анастомотическая пластика уретры и иссечение свищей. Гистологическое исследование установило диагноз туберкулёза. Противотуберкулёзное лечение проводилось в течение 9 месяцев [32].

Описан случай изолированного ТУ, проявляющегося гнойным уретритом и стриктурой уретры у мужчины 40 лет. Пациенту выполнена двухэтапная уретропластика на фоне шестимесячного курса специфической терапии [33].

Формирование ТУ возможно при туберкулёзной язве полового члена через развитие кавернита [34], или гангренозного поражения кожи мошонки [35]. Однако был описан и обратный случай – развитие туберкулёза полового члена вследствие первичного туберкулёзного уретрита с множественными свищами, открывающимися на кожу полового члена [36]. N. Bhari et al. наблюдали 50-летнего мужчину с двумя уретрокожными свищами, открывающимися на головке полового члена. Противотуберкулёзная терапия привела к значительному улучшению состояния пациента и закрытию свищей [37].

В литературе встречается случай туберкулёза полового члена, который развился после операции по поводу стриктуры уретры. В резецированных участках мочеиспускательного канала было обнаружено гранулематозное поражение [38]. G.M. Bell и J.N. De Klerk из 63 пациентов со стриктурами уретры выявили туберкулёз уретры

с поражением кавернозных тел у 3 пациентов, лечение которых состояло из комбинации противотуберкулёзной терапии и двухэтапной уретропластики [39].

Анатомически часть уретры проходит через предстательную железу, что обуславливает возможность контактного пути перехода туберкулёзного воспаления из простаты на мочеиспускательный канал. N. Pathak et al. наблюдали пациента со стриктурой бульбозного отдела уретры и облитерацией в простатическом отделе, осложнённой ректопростатическим свищем уретры. Пациенту выполнена простатэктомия с ликвидацией свища [40]. Подобный случай описан D.K. Pal et al.: пациенту были наложены цистостома и колостома, после чего проведён курс противотуберкулёзной терапии [41]. Дальнейшая судьба пациента неизвестна. В литературе описано ещё несколько случаев туберкулёзных ректоуретральных фистул у мужчин [42–44].

S. Kumar et al. опубликовали работу, описывающую 3 случая ректопростатических фистул, в одном из них кроме простатической уретры у пациента была также поражена передняя уретра. Во всех наблюдениях выполнялось отведение мочи и кала с помощью формирования стом на фоне противотуберкулёзной терапии. Одному пациенту в дальнейшем понадобилась эндоскопическая коррекция стриктуры уретры. Стомы у всех пациентов были удалены после лечения [45].

К.К. Каримбаев (2002), наблюдал 8 пациентов, у которых туберкулёзный уретрит явился причиной стриктуры уретры. Симптомы стриктуры появились у них через 10–15 лет после проведения курса специфической терапии. У 5 из них выявлены холодные парауретральные абсцессы и незаживающие свищи. Пациентам выполнялась двухэтапная уретропластика с использованием кожного лоскута [46].

К.М. Мукамбаев (2017) описал 2 пациентов с ТУ, которым на первом этапе произведена эпицистостомия. Естественное мочеиспускание восстановлено вторым этапом путём проведения реконструктивно-восстановительной операции – пластикой уретры «конец-в-конец» [47].

Применение буккального графта в хирургии ТУ представлено единичными наблюдениями. O. Singh et al. представили случай кишечной пластики мочеочника, буккальной пластики уретры и аугментационной цистопластики у больного туберкулёзными стриктурами мочеочника и уретры и туберкулёзом мочевого пузыря [48].

А.А. Волков и соавт. наблюдали 11 пациентов с ТУ. Анастомотическая пластика выполнена 3 больным, буккальная уретропластика – одному, комбинированная буккально-кожная аугментационная уретропластика – двоим мужчинам, кожная – выполнена в одном случае, внутренняя оптическая уретротомия (ВОУТ) – проведена на 4 пациентам [49].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Статистический анализ объединённых первичных данных из всех включённых в наш обзор литературы исследований показал, что медиальное значение количества случаев, 25 % и 75 % процентов, было равным единице [1; 3]. В среднем же это значение было около четырёх. Больше всего случаев описано в работе A. Bianco (1975) – 63 пациента. В 21 работе, что составило 60 % от всех исследуемых, было описано только по одному случаю.

В 16 работах (45,7 %) не было описания вариантов хирургического лечения, в остальных случаях – 19 работ

ТАБЛИЦА 1
ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ КАЖДОЙ ОПЕРАЦИИ
В РАБОТАХ ОТНОСИТЕЛЬНО ОБЩЕГО ЧИСЛА
ОПЕРАЦИЙ

Операция (n = 62)	Количество работ, шт.	Частота встречаемости, %
Цистостомия	16	25,8
Анастомотическая уретропластика	14	22,6
Бужирование уретры	9	14,5
Кожная пластика уретры	6	9,7
ВОУТ	6	9,7
Колостома	4	6,5
Буккальная уретропластика	2	3,2
Буккально-кожная аугментационная уретропластика	2	3,2
Уретропластика трупным трансплантатом	1	1,6
Оментопластика	1	1,6
Простатэктомия	1	1,6

TABLE 1
FREQUENCY OF OCCURRENCE OF EACH SURGERY
IN STUDIES IN RELATION TO THE TOTAL NUMBER
OF SURGERIES

ТАБЛИЦА 2
ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ СИМПТОМОВ ТУБЕРКУЛЕЗА УРЕТРЫ ОТНОСИТЕЛЬНО КОЛИЧЕСТВА ИССЛЕДУЕМЫХ РАБОТ

Симптомы	Количество работ, шт.	Частота встречаемости, %
Стриктура уретры	17	49
Кожно-уретральные свищи	8	23
Ректопростатическая фистула	8	23
Гнойный уретрит	7	20
Симптом лейки	3	9
Парауретральный абсцесс	2	6
Множественные стриктуры	1	3

(54,3 %), был указан тип операции. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таким образом, чаще всего в исследуемых работах встречались такие операции как цистостомия (25,8 %) и анастомотическая уретропластика (22,6 %). Остальные операции описаны как единичные.

Описания симптомов заболевания не было в четырёх работах из данной выборки (11,4 %), в остальных случаях встречалось несколько симптомов у одного пациента. Частота встречаемости симптомов относительно количества исследуемых работ представлена в таблице 2.

Таким образом, чаще всего из симптомов ТУ были описаны стриктура уретры (49 % исследуемых работ), кожно-уретральные свищи (23 % исследуемых работ) и ректопростатические фистулы (23 %). Реже всех (всего 1 случай, 3 % от исследуемых работ) были описаны множественные стриктуры уретры. Следовательно, данное заболевание чаще всего диагностируется уже на этапе осложнений.

В большинстве публикаций, а именно в 20 работах (57,1 % от всех исследуемых работ), не были описаны другие локализации туберкулёза, встречающиеся у пациентов. В 15 других работах были описаны другие виды локализации туберкулёза, частота встречаемости которых и виды представлены в виде таблицы 3. Можно предположить, что изолированные формы ТУ встречаются не так редко.

Что касается специфической противотуберкулёзной терапии, проводимой пациентам с ТУ, то она была описана в 22 работах (62,8 % исследуемых статей), в 13 работах (37,2 %) консервативное лечение заболевания не упоминалось. Установлено, что средняя продолжительность антибактериальной терапии была $12,3 \pm 1,8$ месяца. Минимальный срок приёма противотуберкулёзных препаратов был 8 месяцев, а максимальный – 24 месяца. Таким образом, противотуберкулёзное лечение у этих пациентов проводилось достаточно длительно и в некоторых случаях с хорошей эффективностью.

TABLE 2
FREQUENCY OF OCCURRENCE OF URETHRAL TUBERCULOSIS SYMPTOMS IN RELATION TO THE NUMBER OF EXAMINED STUDIED

ТАБЛИЦА 3
ОПИСАНИЕ И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ ТУБЕРКУЛЁЗА В ИССЛЕДУЕМЫХ РАБОТАХ

TABLE 3
DESCRIPTION AND FREQUENCY OF OCCURRENCE OF OTHER LOCALIZATIONS OF TUBERCULOSIS IN THE EXAMINED STUDIES

Локализации туберкулёза	Количество работ, шт.	Частота встречаемости, %
Простата	6	17,1
Мочеполовая системы	5	14,2
Половой член	1	2,8
Лёгкие	2	5,7
Внелёгочный	1	2,8

Ограничения работы связаны с небольшим количеством наблюдений, существующих как правило, на уровне отдельных клинических случаев, а также с отсутствием отдалённых результатов хирургического лечения пациентов, что не позволяет судить о его эффективности. Не во всех исследованиях были доступны подробные данные о пациентах на индивидуальном уровне.

В результате, между исследованиями не было сходства, которое мы могли бы адекватно сравнить, за исключением симптомов заболевания, типа лечения, вида операций и поражения других органов туберкулёзом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основываясь на анализе имеющейся литературы, туберкулёз мочеиспускательного канала у мужчин является заболеванием, которое встречается значительно чаще, чем диагностируется. ТУ чаще всего бывает осложнением других форм ТМПС или возникает в результате гематогенного распространения

туберкулёзной инфекции в уретру из первичного очага, который зачастую не выявляется. Большинство случаев ТУ протекает в форме уретрита, который поддаётся специфической консервативной терапии, что может обеспечить клиническое выздоровление пациента. Эффективность современной противотуберкулёзной терапии может скрывать многие случаи ТУ. В то же время хронический, уже видимо, неспецифический воспалительный процесс, протекающий в ткани уретры, может приводить к развитию стриктур уретры через много лет, которые оперируются уже как идиопатические формы. По нашему мнению, современные принципы хирургического лечения стриктурной болезни уретры у мужчин могут быть полностью применимы к стриктурам туберкулёзного генеза. Однако отсутствие публикаций, посвящённых тактике хирургического лечения таких пациентов, пока не позволяет разработать критерии и варианты хирургического лечения при этом заболевании, что диктует необходимость дальнейших исследований.

Финансирование

Статья не имела финансирования и другой поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Muneer A, Macrae B, Krishnamoorthy S, Zumla A. Urogenital tuberculosis – epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Urol*. 2019; 16(10): 573-598. doi: 10.1038/s41585-019-0228-9
- Dje K, Yao B, D'Horpock FA, Tchimo J. La tuberculose urogénitale: difficultés diagnostiques à propos de 5 observations [Urogenital tuberculosis: Diagnostic difficulties in 5 cases]. *Ann Urol (Paris)*. 2003; 37(5): 233-235. doi: 10.1016/s0003-4401(03)00091-3
- Yadav S, Singh P, Hemal A, Kumar R. Genital tuberculosis: Current status of diagnosis and management. *Transl Androl Urol*. 2017; 6(2): 222-233. doi: 10.21037/tau.2016.12.04
- Mittal A, Ranjan S, Narain T, Panwar V. Surgical management of genitourinary tuberculosis: our experience and review of literature. *Pol Przegl Chir*. 2020; 92(6): 1-6. doi: 10.5604/01.3001.0014.3669
- Wejse C. Medical treatment for urogenital tuberculosis (UGTB). *GMS Infect Dis*. 2018; 6: Doc04. doi: 10.3205/id000039
- Зубань О.Н., Волков А.А., Муравьев А.Н., Суций Е.А. Хирургический туберкулёз мочевых и мужских половых органов. *Проблемы туберкулёза и болезней лёгких*. 2008; 85(12): 57-60.
- Общероссийская объединённая организация «РОФ». *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению урогенитального туберкулёза*. М.; 2015: 24.
- Kerr WK, Gale GL, Peterson KS. Reconstructive surgery for genitourinary tuberculosis. *J Urol*. 1969; 101(3): 254-266. doi: 10.1016/s0022-5347(17)62324-3
- Figueiredo AA, Lucon AM, Srougi M. Urogenital tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017; 5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0015-2016
- Wise GJ, Shteynshlyuger A. An update on lower urinary tract tuberculosis. *Curr Urol Rep*. 2008; 9(4): 305-313. doi: 10.1007/s11934-008-0053-9
- Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: A radiologic review. *Radiographics*. 2007; 27(5): 1255-1273. doi: 10.1148/rg.275065176
- Gupta N, Mandal AK, Singh SK. Tuberculosis of the prostate and urethra: A review. *Indian J Urol*. 2008; 24(3): 388-391. doi: 10.4103/0970-1591.42623
- Porter MF. III. Uro-genital tuberculosis in the male. *Ann Surg*. 1894; 20(4): 396-405. doi: 10.1097/00000658-189407000-00052
- Chute AL. Urethral tuberculosis, with report of a case. *Boston Med Surg J*. 1903; 149: 361-365. doi: 10.1056/NEJM190310011491401
- Ross JC. Renal tuberculosis. *Br J Urol*. 1953; 25(4): 277-315. doi: 10.1111/j.1464-410x.1953.tb09279.x
- Bianco A. IV. L'Uretrite tuberculare. *Urologia Journal*. 1975; 42(2): 101-119. doi: 10.1177/039156037504200201
- Мочалова Т.П. *Туберкулёз мочевых путей (диагностика, клиника, лечение)*. Ташкент: Медицина УзССР; 1976: 182.
- Mba B, Lucas BP, Houchens N, Seares JM, Joshi U. All in the stream. *J Hosp Med*. 2019; 14(12): 777-781. doi: 10.12788/jhm.3286
- Mizuno S, Ito N, Kobayashi KI, Kubo K, Komiya N. Urethral tuberculosis: A forgotten cause of urethral stricture. *Urology*. 2021; S0090-4295(21)00424-6. doi: 10.1016/j.urolgy.2021.05.016
- Psihramis KE, Donahoe PK. Primary genitourinary tuberculosis: Rapid progression and tissue destruction during treatment. *J Urol*. 1986; 135(5): 1033-1036. doi: 10.1016/s0022-5347(17)45970-2
- Skutil V, Payer J. Enterocystoplasty and two-stage urethroplasty in urogenital tuberculosis. A case report. *Eur Urol*. 1979; 5(2): 146-148. doi: 10.1159/000473088
- Raghavaiah NV. Tuberculosis of the male urethra. *J Urol*. 1979; 122(3): 417-418. doi: 10.1016/s0022-5347(17)56440-x
- Фрейдович А.И. *Клиническая фтизиоурология*. М.: Медицина; 2002: 302.
- Indudhara R, Vaidyanathan S, Radotra BD. Urethral tuberculosis. *Urol Int*. 1992; 48(4): 436-438. doi: 10.1159/000282372
- Шевченко С.Ю., Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Хомяков В.Т., Брижатюк Е.В. Случай тяжёлого распространённого внелёгочного туберкулёза. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2016; 94(10): 73-76. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-10-73-76
- Symes JM, Blandy JP. Tuberculosis of the male urethra. *Br J Urol*. 1973; 45(4): 432-436. doi: 10.1111/j.1464-410x.1973.tb12184.x
- Ozawa H, Kumon H, Nasu Y, Ohmori H, Arakawa K. [Chronic perianal pyoderma with urethrocutaneous fistula: A case report]. *Hinyokika Kyo*. 1998; 44(2): 125-127. (In Japanese)
- Mayilvaganan KR, Naren Satya Srinivas M, Reddy VN, Singh RK. Tuberculosis penis with 'watering can penis' appearance: Report of a rare case with retrograde urethrography and voiding cystourethrography findings. *Pol J Radiol*. 2016; 81: 454-457. doi: 10.12659/PJR.897943
- Утешев М.С., Парничева Н.Н., Мухамедов К.С., Джурабаева М.Х. Фоновые заболевания и «маски» туберкулёза органов мочеполовой системы. *Медико-биологические, клинические*

и социальные вопросы здоровья и патологии человека: Материалы IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых учёных с международным участием. Иваново, 2018; 320–321.

30. Bouchikhi AA, Amiroune D, Tazi MF, Mellas S, Elammari JE, El Fassi MJ, et al. Isolated urethral tuberculosis in a middle-aged man: A case report. *J Med Case Rep.* 2013; 7: 97. doi: 10.1186/1752-1947-7-97

31. Mukherjee S, Sinha RK, Mandal SN, Tan WS. Primary urethral tuberculosis with urethrocutaneous fistula in association with balanitis xerotica obliterans. *Urology.* 2020; 141: e20–e21. doi: 10.1016/j.urology.2020.04.035

32. Prakash G, Singh V, Sinha RJ, Babu S, Jhanwar A, Mehrotra CN. Primary tuberculosis of urethra presenting as stricture urethra and watering can perineum: A rarity. *Urol Ann.* 2016; 8(4): 493–495. doi: 10.4103/0974-7796.192093

33. Bouchikhi AA, Khalouk A, El Fassi MJ, Farih MH. Atypical isolated urethral tuberculosis associated with inflammatory stenosis and fistulas. *Urol Ann.* 2014; 6(3): 270–271. doi: 10.4103/0974-7796.134307

34. Zajackowski T. Genitourinary tuberculosis: Historical and basic science review: Past and present. *Cent European J Urol.* 2012; 65(4): 182–187. doi: 10.5173/cej.2012.04.art1

35. Биспен А.В., Зубань О.Н., Ягафарова Р.К. Болезнь Фурнье и туберкулёз половых органов. *Проблемы туберкулёза.* 1999; 6: 57–58.

36. Karthikeyan K, Thappa DM, Shivaswamy KN. "Water can" penis caused by tuberculosis. *Sex Transm Infect.* 2004; 80(1): 75. doi: 10.1136/sti.2003.007203

37. Bhari N, Jangid BL, Singh S, Mittal S, Ali F, Yadav S. Urethrocutaneous fistula: A rare presentation of penile tuberculosis. *Int J STD AIDS.* 2017; 28(1): 97–99. doi: 10.1177/0956462416647624

38. Aytekin S, Göktaş F, Yasar Ş, Ferhatoğlu ZA, Güneş P. Penile tuberculosis: A case report. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017; 83(3): 357–359. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_301_16

39. Bell GM, De Klerk JN. Tuberkulose van die penis (corpora cavernosa) [Tuberculosis of the penis (corpora cavernosa)]. *S Afr Med J.* 1976; 50(38): 1489–1490. (In Afrikaans).

40. Pathak N, Keshavamurthy M, Rao K, Tabrez S, Ashwathaiya MB, Krishnappa P. A rare case of tubercular recto-prostatic urethral fistula with tuberculous orchitis. *Urol Case Rep.* 2020; 33: 101355. doi: 10.1016/j.eucr.2020.101355

41. Pal DK, Mondal S, Roy S. An unusual case of tubercular recto-prostatic urethral fistula. *Sch J Med Case Rep.* 2016; 4(12): 939–941. doi: 10.21276/sjmcr.2016.4.12.19

42. Okaneya T, Ogawa A, Wajiki M. Tuberculous rectourethral fistula. *Urology.* 1988; 31(5): 424–426. doi: 10.1016/0090-4295(88)90741-8

43. Suton S, Shiraishi Y, Sasaki T. Tuberculous rectourethral fistula: A case report of two cases. *Med J Aomori.* 1974; 20: 151.

44. Okaneya T, Ogawa A, Wajiki M. Tuberculous rectourethral fistula. *Urology.* 1988; 31(5): 424–426. doi: 10.1016/0090-4295(88)90741-8

45. Kumar S, Kekre NS, Gopalakrishnan G. Diagnosis and conservative treatment of tubercular rectoprostatic fistula. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006; 88(1): 26. doi: 10.1308/147870806x83242

46. Каримбаев К.К. *Современные методы лечения протяжённых и осложнённых стриктур уретры*: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2002: 35.

47. Муқанбаев К. Экстренные операции при туберкулёзе мочеполовой системы. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2017; 8(2): 272–275.

48. Singh O, Gupta SS, Arvind NK. A case of extensive genitourinary tuberculosis: combined augmentation ileo-cystoplasty, ureteric ileal replacement and buccal mucosal graft urethroplasty. *Updates Surg.* 2013; 65(3): 245–248. doi: 10.1007/s13304-012-0141-8

49. Волков А.А., Зубань О.Н., Будник Н.В. Саенко Г.И., Гавриленко И.В. Стриктуры и облитерации уретры как исход туберкулёза мочеиспускательного канала у мужчин. *Урология.* 2020; 55: 42.

REFERENCES

1. Muneer A, Macrae B, Krishnamoorthy S, Zumla A. Urogenital tuberculosis – epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Urol.* 2019; 16(10): 573–598. doi: 10.1038/s41585-019-0228-9

2. Dje K, Yao B, D'Horpock FA, Tchimou J. La tuberculose urogénitale: difficultés diagnostiques à propos de 5 observations [Urogenital tuberculosis: Diagnostic difficulties in 5 cases]. *Ann Urol (Paris).* 2003; 37(5): 233–235. doi: 10.1016/s0003-4401(03)00091-3

3. Yadav S, Singh P, Hemal A, Kumar R. Genital tuberculosis: Current status of diagnosis and management. *Transl Androl Urol.* 2017; 6(2): 222–233. doi: 10.21037/tau.2016.12.04

4. Mittal A, Ranjan S, Narain T, Panwar V. Surgical management of genitourinary tuberculosis: our experience and review of literature. *Pol Przegl Chir.* 2020; 92(6): 1–6. doi: 10.5604/01.3001.0014.3669

5. Wejse C. Medical treatment for urogenital tuberculosis (UGTB). *GMS Infect Dis.* 2018; 6: Doc04. doi: 10.3205/id000039

6. Zuban ON, Volkov AA, Muravyov AN, Sushchiy EA. Surgical tuberculosis of the urinary and male genital organs. *Problems of Tuberculosis and Lung Diseases.* 2008; 12: 57–60. (In Russ.).

7. All-Russian United Organization "Russian Association of Phthisiologists". *Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of urogenital tuberculosis.* Moscow; 2015: 24. (In Russ.).

8. Kerr WK, Gale GL, Peterson KS. Reconstructive surgery for genitourinary tuberculosis. *J Urol.* 1969; 101(3): 254–266. doi: 10.1016/s0022-5347(17)62324-3

9. Figueiredo AA, Lucon AM, Srougi M. Urogenital tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2017; 5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0015-2016

10. Wise GJ, Shteynshlyuger A. An update on lower urinary tract tuberculosis. *Curr Urol Rep.* 2008; 9(4): 305–313. doi: 10.1007/s11934-008-0053-9

11. Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: A radiologic review. *Radiographics.* 2007; 27(5): 1255–1273. doi: 10.1148/rg.275065176

12. Gupta N, Mandal AK, Singh SK. Tuberculosis of the prostate and urethra: A review. *Indian J Urol.* 2008; 24(3): 388–391. doi: 10.4103/0970-1591.42623

13. Porter MF. III. Uro-genital tuberculosis in the male. *Ann Surg.* 1894; 20(4): 396–405. doi: 10.1097/00000658-189407000-00052

14. Chute AL. Urethral tuberculosis, with report of a case. *Boston Med Surg J.* 1903; 149: 361–365. doi: 10.1056/NEJM190310011491401

15. Ross JC. Renal tuberculosis. *Br J Urol*. 1953; 25(4): 277-315. doi: 10.1111/j.1464-410x.1953.tb09279.x
16. Bianco A. IV. L'Uretrite tuberculare. *Urologia Journal*. 1975; 42(2): 101-119. doi: 10.1177/039156037504200201
17. Mochalova T.P. *Tuberculosis of the urinary tract (diagnosis, clinic, treatment)*. Tashkent: Medicine of the Uzbek SSR; 1976: 182. (In Russ.).
18. Mba B, Lucas BP, Houchens N, Seares JM, Joshi U. All in the stream. *J Hosp Med*. 2019; 14(12): 777-781. doi: 10.12788/jhm.3286
19. Mizuno S, Ito N, Kobayashi KI, Kubo K, Komiya N. Urethral tuberculosis: A forgotten cause of urethral stricture. *Urology*. 2021; S0090-4295(21)00424-6. doi: 10.1016/j.urology.2021.05.016
20. Psihramis KE, Donahoe PK. Primary genitourinary tuberculosis: Rapid progression and tissue destruction during treatment. *J Urol*. 1986; 135(5): 1033-1036. doi: 10.1016/s0022-5347(17)45970-2
21. Skutil V, Payer J. Enterocystoplasty and two-stage urethroplasty in urogenital tuberculosis. A case report. *Eur Urol*. 1979; 5(2): 146-148. doi: 10.1159/000473088
22. Raghavaiah NV. Tuberculosis of the male urethra. *J Urol*. 1979; 122(3): 417-418. doi: 10.1016/s0022-5347(17)56440-x
23. Freidovich AI. *Clinical phthisiourology*. Moscow: Medicine; 2002: 302. (In Russ.).
24. Indudhara R, Vaidyanathan S, Radotra BD. Urethral tuberculosis. *Urol Int*. 1992; 48(4): 436-438. doi: 10.1159/000282372
25. Shevchenko SYu, Kulchavenya EV, Holtobin DP, Khomyakov VT, Brizhatyuk EV. A case of severe widespread extrapulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016; 94(10): 73-76. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-10-73-76
26. Symes JM, Blandy JP. Tuberculosis of the male urethra. *Br J Urol*. 1973; 45(4): 432-436. doi: 10.1111/j.1464-410x.1973.tb12184.x
27. Ozawa H, Kumon H, Nasu Y, Ohmori H, Arakawa K. [Chronic perianal pyoderma with urethrocutaneous fistula: A case report]. *Hinyokika Kyo*. 1998; 44(2): 125-127. (In Japanese)
28. Mayilvaganan KR, Naren Satya Srinivas M, Reddy VN, Singh RK. Tuberculosis penis with 'watering can penis' appearance: Report of a rare case with retrograde urethrography and voiding cystourethrography findings. *Pol J Radiol*. 2016; 81: 454-457. doi: 10.12659/PJR.897943
29. Uteshev MS, Parpieva NN, Mukhamedov KS, Dzhurbaeva MKh. Background diseases and "masks" of tuberculosis of the genitourinary system. *Medico-biological, clinical and social issues of health and human pathology: Proceedings of the IV All-Russian scientific conference of students and young scientists with international participation*. Ivanovo; 2018: 320-321. (In Russ.).
30. Bouchikhi AA, Amiroune D, Tazi MF, Mellas S, Elammari JE, El Fassi MJ, et al. Isolated urethral tuberculosis in a middle-aged man: A case report. *J Med Case Rep*. 2013; 7: 97. doi: 10.1186/1752-1947-7-97
31. Mukherjee S, Sinha RK, Mandal SN, Tan WS. Primary urethral tuberculosis with urethrocutaneous fistula in association with balanitis xerotica obliterans. *Urology*. 2020; 141: e20-e21. doi: 10.1016/j.urology.2020.04.035
32. Prakash G, Singh V, Sinha RJ, Babu S, Jhanwar A, Mehrotra CN. Primary tuberculosis of urethra presenting as stricture urethra and watering can perineum: A rarity. *Urol Ann*. 2016; 8(4): 493-495. doi: 10.4103/0974-7796.192093
33. Bouchikhi AA, Khallouk A, El Fassi MJ, Farih MH. Atypical isolated urethral tuberculosis associated with inflammatory stenosis and fistulas. *Urol Ann*. 2014; 6(3): 270-271. doi: 10.4103/0974-7796.134307
34. Zajaczkowski T. Genitourinary tuberculosis: Historical and basic science review: Past and present. *Cent European J Urol*. 2012; 65(4): 182-187. doi: 10.5173/cej.2012.04.art1
35. Bispen AV, Zuban ON, Yagafarova RK. Fournier's disease and tuberculosis of the genital organs. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 1999; 6: 57-58. (In Russ.).
36. Karthikeyan K, Thappa DM, Shivaswamy KN. "Water can" penis caused by tuberculosis. *Sex Transm Infect*. 2004; 80(1): 75. doi: 10.1136/sti.2003.007203
37. Bhari N, Jangid BL, Singh S, Mittal S, Ali F, Yadav S. Urethrocutaneous fistula: A rare presentation of penile tuberculosis. *Int J STD AIDS*. 2017; 28(1): 97-99. doi: 10.1177/0956462416647624
38. Aytakin S, Göktay F, Yasar Ş, Ferhatoğlu ZA, Güneş P. Penile tuberculosis: A case report. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017; 83(3): 357-359. doi: 10.4103/ijdv.IJVDL_301_16
39. Bell GM, De Klerk JN. Tuberkulose van die penis (corpora cavernosa) [Tuberculosis of the penis (corpora cavernosa)]. *S Afr Med J*. 1976; 50(38): 1489-1490. (In Afrikaans).
40. Pathak N, Keshavamurthy M, Rao K, Tabrez S, Ashwathaiya MB, Krishnappa P. A rare case of tubercular recto-prostatic urethral fistula with tuberculous orchitis. *Urol Case Rep*. 2020; 33: 101355. doi: 10.1016/j.eucr.2020.101355
41. Pal DK, Mondal S, Roy S. An unusual case of tubercular recto-prostatic urethral fistula. *Sch J Med Case Rep*. 2016; 4(12): 939-941. doi: 10.21276/sjmcr.2016.4.12.19
42. Okaneya T, Ogawa A, Wajiki M. Tuberculous rectourethral fistula. *Urology*. 1988; 31(5): 424-426. doi: 10.1016/0090-4295(88)90741-8
43. Suton S, Shiraishi Y, Sasaki T. Tuberculous rectourethral fistula: A case report of two cases. *Med J Aomori* 1974; 20: 151.
44. Okaneya T, Ogawa A, Wajiki M. Tuberculous rectourethral fistula. *Urology*. 1988; 31(5): 424-426. doi: 10.1016/0090-4295(88)90741-8
45. Kumar S, Kekre NS, Gopalakrishnan G. Diagnosis and conservative treatment of tubercular rectoprostatic fistula. *Ann R Coll Surg Engl*. 2006; 88(1): 26. doi: 10.1308/147870806x83242
46. Karimbaev KK. *Modern methods of treatment of extended and complicated urethral strictures*: Abstract of the Dissertation Thesis of the Dr. Sc. (Med.). Moscow; 2002: 35. (In Russ.).
47. Mukanbaev K. Emergency operations for tuberculosis of the genitourinary system. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2017; 8(2): 272-275. (In Russ.).
48. Singh O, Gupta SS, Arvind NK. A case of extensive genitourinary tuberculosis: combined augmentation ileo-cystoplasty, ureteric ileal replacement and buccal mucosal graft urethroplasty. *Updates Surg*. 2013; 65(3): 245-248. doi: 10.1007/s13304-012-0141-8
49. Volkov AA, Zuban ON, Budnik NV, Saenko GI, Gavrilenko IV. Urethral strictures and obliteration as an outcome of urethral tuberculosis in men. *Urology*. 2020; 55: 42. (In Russ.).

Сведения об авторах

Волков Андрей Александрович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-клинического отдела, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: volkov73a@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8374-191X>

Зубань Олег Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: pan_zuban@msn.com, <https://orcid.org/0000-0003-4459-0244>

Решетников Михаил Николаевич – кандидат медицинских наук, врач-хирург туберкулёзного лёгочного отделения № 4 (COVID), ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: taxol@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4418-4601>

Плоткин Дмитрий Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент, врач-хирург туберкулёзного хирургического отделения, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: kn13@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6659-7888>

Богородская Елена Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, директор, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

Information about the authors

Andrey A. Volkov – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Clinical Research Department, Moscow Research and Clinical Center for TB Control, Moscow Healthcare Department, e-mail: volkov73a@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8374-191X>

Oleg N. Zuban – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician, Moscow Research and Clinical Center for TB Control, Moscow Healthcare Department, e-mail: pan_zuban@msn.com, <https://orcid.org/0000-0003-4459-0244>

Mikhail N. Reshetnikov – Cand. Sc. (Med.), Surgeon at the Tuberculosis Pulmonary Department No. 4 (COVID), Moscow Research and Clinical Center for TB Control, Moscow Healthcare Department, e-mail: taxol@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4418-4601>

Dmitriy V. Plotkin – Cand. Sc. (Med.), Docent, Surgeon at the Tuberculosis Surgical Department, Moscow Research and Clinical Center for TB Control, Moscow Healthcare Department, e-mail: kn13@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6659-7888>

Elena M. Bogorodskaya – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Moscow Research and Clinical Center for TB Control, Moscow Healthcare Department, e-mail: BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

ХИРУРГИЯ SURGERY

ПАХОВЫЕ ГРЫЖИ – ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ооржак О.В. ¹,
Шост С.Ю. ¹,
Мозес В.Г. ²,
Мозес К.Б. ²,
Павленко В.В. ²

¹ ГАУЗ «Кузбасская областная
клиническая больница имени
С.В. Беляева» (650061, г. Кемерово,
Октябрьский просп., 22, Россия)

² ФГБОУ ВО «Кемеровский
государственный медицинский
университет» Минздрава России (650056,
г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Мозес Вадим Гельевич,
e-mail: vadimmoses@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Паховые грыжи (ПГ) широко распространены в популяции человека и встречаются у 27–43 % мужчин и 3–6 % женщин. Многие факторы риска ПГ в последнее десятилетие были переоценены: ведущим фактором считается мужской пол (соотношение между мужчинами и женщинами составляет примерно 1:7); менее значимыми факторами являются наследственность (наиболее значима для женщин), физическая нагрузка (более значима для мужчин), возраст (пик распространённости ПГ приходится на возраст 5 лет и 70–80 лет), врождённая или приобретённая дисплазия соединительной ткани, простатэктомия в анамнезе, низкий индекс массы тела.

Наиболее популярной методикой хирургической коррекции ПГ остаётся герниопластика с использованием синтетических сетчатых протезов. Выполнение герниопластики без использования протезов рекомендуется только в том случае, если сетчатые протезы недоступны, например, в бедных странах.

При открытой герниопластике с использованием сетчатых протезов сегодня применяются разные методики: Plug & Patch, Prolene Hernia System, Parietene Progrid, бесшовная пластика по Trabucso, Stoppa, предбрюшинные техники TIPP (trans-inguinal pre-peritoneal), TREPP (transrectus pre-peritoneal), TEP (total extraperitoneal), однако ни одна из них не показала существенных преимуществ перед золотым стандартом открытой герниопластики – ненатяжной пластикой по Лихтенштейну.

Лапароскопическая коррекция ПГ представлена методикой TAPP (transabdominal preperitoneal), выполняющейся через брюшную полость, и TEP (total extraperitoneal) – внебрюшинной протезирующей герниопластикой. Ни одна из них не обладает существенным преимуществом в лечении ПГ, поэтому при выборе метода лечения хирург должен руководствоваться стоимостью операции и уровнем владения той или иной техникой герниопластики.

Ключевые слова: паховая грыжа, герниопластика, синтетический сетчатый протез, фиксация, факторы риска, лапароскопия

Для цитирования: Ооржак О.В., Шост С.Ю., Мозес В.Г., Мозес К.Б., Павленко В.В. Паховые грыжи – эпидемиология, факторы риска, методы лечения (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 230-242. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.21

Статья поступила: 15.06.2021

Статья принята: 16.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

INGUINAL HERNIA – EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, TREATMENT METHODS (LITERATURE REVIEW)

Oorzhak O.V.¹,
Shost S.Yu.¹,
Mozes V.G.²,
Mozes K.B.²,
Pavlenko V.V.²

¹ Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev (Oktyabrsky av. 22, Kemerovo 650000, Russian Federation)

² Kemerovo State Medical University (Voroshilova str. 22a, Kemerovo 650056, Russian Federation)

Corresponding author:
Vadim G. Mozes,
e-mail: vadimmoses@mail.ru

ABSTRACT

Inguinal hernias (IH) are widespread in the human population and occur in 27–43 % of men and 3–6 % of women. Many risk factors for IH have been overestimated in the last decade: male gender is considered the leading factor (the ratio between men and women is approximately 1:7), less significant factors are heredity (most significant for women), physical activity (more significant for men), age (peak prevalence of IH occurs at 5 years and 70–80 years), congenital or acquired connective tissue dysplasia, history of prostatectomy, low body mass index.

Hernioplasty with the use of synthetic mesh prostheses remains the most popular technique for surgical correction of IH. Performing non-prosthetic hernioplasty is only recommended if mesh prostheses are not available, for example in poor countries.

In open hernioplasty using mesh prostheses, different methods are used today: Plug & Patch, Prolene Hernia System, Parietene Progrid, sutureless plastic according to Trabucco, Stoppa, preperitoneal techniques TIPP (trans-inguinal pre-peritoneal), TREPP (transrectus pre-peritoneal), TEP (total extraperitoneal), however, none of them showed significant advantages over the gold standard of open hernioplasty – tension-free repair according to Liechtenstein.

Laparoscopic IH correction is represented by the TAPP (transabdominal preperitoneal) technique, performed through the abdominal cavity, and TEP (total extraperitoneal) – extraperitoneal prosthetic hernioplasty. None of them has a significant advantage in the treatment of IH; therefore, when choosing a treatment method, the surgeon should be guided by the cost of the operation and the level of proficiency in one or another hernioplasty technique.

Key words: hernia, inguinal, hernioplasty, surgical mesh, surgical fixation devices, risk factors, laparoscopy

For citation: Oorzhak O.V., Shost S.Yu., Mozes V.G., Mozes K.B., Pavlenko V.V. Inguinal hernia – epidemiology, risk factors, treatment methods (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 230–242. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.21

Received: 15.06.2021
Accepted: 16.08.2021
Published: 12.10.2021

Паховые грыжи (ПГ) являются патологией, которая часто встречается в практике хирурга. В популяции человека паховые грыжи встречаются у 27–43 % мужчин и у 3–6 % женщин и составляют 80 % всех видов грыж живота [1]. Герниопластика также является одной из распространённых операций в хирургии; ежегодно в мире проводится более 20 млн операций по коррекции ПГ: в Российской Федерации – более 200 тысяч, в США – около 700 тысяч, в Европе – около 1 млн [2].

В России распространённость ПГ точно не известна, однако о ней можно косвенно судить по региональным эпидемиологическим исследованиям. В 2019 г. были опубликованы результаты исследования 783 сельских жителей Центральной России, которое выявило грыжи брюшной стенки у 20,9 % населения (у 31,2 % мужчин и 14,6 % женщин), пупочные грыжи – у 10,2 %, паховые грыжи – у 8,3 %, послеоперационные – у 2,4 % [3].

Несмотря на накопленный опыт диагностики и лечения ПГ, много вопросов, касающихся факторов риска, возрастных и гендерных особенностей лечения, стратегии снижения рецидива заболевания, остаются предметом оживлённых дискуссий. Этот факт наглядно демонстрируется в Международном руководстве по лечению паховых грыж HerniaSurge Group (2018), в котором аккумулировано 166 ключевых вопросов, многие из которых пока остаются без однозначного ответа [1].

В настоящее время выделяют несколько факторов риска развития ПГ, причём некоторые из них в последнее десятилетие подверглись переоценке.

Ведущим фактором ПГ является мужской пол: соотношение между мужчинами и женщинами при данной патологии составляет примерно 1:7 [4]. Этот феномен обусловлен особенностями строения пахового канала у мужчин: глубокое паховое кольцо больше, паховый промежуток выше, ширина прямой мышцы живота меньше, чем у женщин и т. п. С другой стороны, у женщин в 3–4 раза чаще выполняются экстренные операции, связанные с осложнённым течением ПГ [4], и чаще встречаются периоперационные осложнения [5].

Другими менее значимыми факторами риска являются:

1. Возраст: пик распространённости ПГ приходится на детский (преобладают непрямые ПГ – у мальчиков, у недоношенных и маловесных детей) и пожилой возраст (прямые и двухсторонние ПГ) [6, 7, 8]. Роттердамское исследование, изучающее население старше 45 лет в 20-летний период (общая продолжительность наблюдения составила 50 802 человеко-года), показало, что кумулятивная заболеваемость ПГ за этот промежуток времени составила 14 %, при этом риск заболевания увеличивался с возрастом (отношение рисков (HR, hazard ratio) на 1 год увеличения возраста – 1,03; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,02–1,04; $p < 0,001$) [9]. Возраст как фактор риска ПГ не имеет гендерных различий [10]. В ретроспективном исследовании в США (2014 г., 3599 пациентов) было показано, что показатель заболеваемости на 100 000 человеко-лет был выше у мужчин (368 против 44 у женщин) и в обеих группах увеличивался с возрастом (со 194 до

648 у мужчин и с 28 до 108 у женщин в возрасте от 30 до 70 лет) [11].

2. Наследственность: наличие у родственников первой линии ПГ увеличивает риск развития заболевания и рецидива ПГ после герниопластики [4, 12]. Считается, что этот фактор наиболее значим в случае, если ПГ была у матери пациента, и для женщин, что было наглядно показано в датском когортном исследовании (2017 г., 408 381 человек): отношение шансов (OR, odds ratio) – 2,89 (95% ДИ: 2,48–3,34), если анамнез отягощён по матери; OR = 1,75 (95% ДИ: 1,58–1,94), если анамнез отягощён по отцу; OR = 2,54 (95% ДИ: 2,17–2,96), если анамнез отягощён по брату или сестре [13]. Наиболее высокий риск наблюдался у женщин, матери которых перенесли ПГ: OR = 6,01 (95% ДИ: 4,53–7,8).

3. Физическая нагрузка, патогенез которой обусловлен систематическим повышением внутрибрюшного давления. Этот фактор более значим для мужчин, работа которых связана со статическими нагрузками или ходьбой более 6 часов в рабочий день (OR = 1,45; 95% ДИ: 1,12–1,88) либо поднятием совокупного веса более 4000 кг в рабочий день (OR = 1,32; 95% ДИ: 1,27–1,38) [14]. Более того, датское когортное исследование (2017 г., 17 967 человек) показало, что увеличение времени работы, связанной с ходьбой и положением стоя, на 2 часа в день статистически значимо увеличивает риск развития ПГ (HR = 1,45; 95% ДИ: 1,12–1,88), тогда как физическая активность вне работы не увеличивала этот риск [15].

4. Врождённая или приобретённая дисплазия соединительной ткани, включая тяжёлые формы типа синдрома Эллерса – Данлоса, синдрома Морфана и т. д. [16, 17].

5. Простатэктомия в анамнезе [18], причём наивысший риск послеоперационной ПГ наблюдается при радикальной простатэктомии (HR = 3,95; 95% ДИ: 3,70–4,21), меньший – при малоинвазивном вмешательстве (HR = 3,37; 95% ДИ: 2,95–3,87) и при лучевой терапии (HR = 1,84; 95% ДИ: 1,66–2,04) [19]. Применение роботизированной техники при радикальной простатэктомии увеличивает риск послеоперационных ПГ (OR = 1,48; 95% ДИ: 1,01–2,16) [20].

6. Низкий индекс массы тела [21]: исследование, проведённое в Швеции, показало (7483 пациентов, 34-летний период наблюдения), что увеличение индекса массы тела на единицу снижает относительный риск развития ПГ на 4 %, а по сравнению с мужчинами с нормальной массой тела у лиц с ожирением риск ПГ был ниже на 43 % [22]. Эти данные подтвердило популяционное исследование в США (2014 г., 1168 пациентов): заболеваемость ПГ была самой высокой у мужчин с нормальной и повышенной массой тела (419,8 и 421,1 на 100 000 человеко-лет для ИМТ < 25 и ИМТ = 25–29,9 соответственно) и ниже у пациентов с ожирением и патологическим ожирением (273,5 и 99,4 на 100 000 человеко-лет для ИМТ = 30–34,9 и ИМТ > 35 соответственно) [23]. Результаты были одинаковыми для всех возрастных категорий, первичных, рецидивирующих ПГ. Механизм влияния ожирения на риск развития ПГ не ясен: пред-

полагается, что полученные данные были обусловлены тем, что у худых пациентов заболевание проще диагностировать [4].

7. Травма: одной из причин формирования ПГ может быть спортивная травма – разрыв апоневроза наружной косой мышцы, который нередко наблюдается у футболистов [24].

Противоречивыми факторами риска ПГ считаются белая раса, хроническое повышение внутрибрюшного давления (хронический кашель, запоры), употребление табака, беременность и роды [10].

Несмотря на выявленные факторы риска, большинство из них с точки зрения менеджмента являются «неуправляемыми», то есть на них невозможно повлиять, поэтому точная предикция ПГ и профилактика заболевания в настоящее время невозможны [1].

Хирургическая коррекция остаётся эффективным и единственным способом лечения ПГ. Консервативная тактика ведения, заключающаяся в динамическом наблюдении за пациентами с бессимптомными или небольшими ПГ, относительно безопасна в отношении риска развития осложнений, но считается неоправданной, так как грыжи склонны прогрессировать, что может негативно повлиять на исходы лечения [25, 26, 27].

Методики хирургического лечения ПГ постоянно совершенствуются, что наглядно демонстрирует история герниопластики ПГ: первые операции по резекции ПГ проведены в XVI веке, затем на рубеже XIX и XX веков было создано более 400 модификаций герниопластики. За последние сто лет хирургия ПГ пережила две революции: внедрение в 60-х годах прошлого века сетчатых синтетических протезов и появление в конце XX века эндоскопических техник оперативного лечения. Тем не менее, в настоящее время в хирургии ПГ остаются несколько дискуссионных вопросов, главным из которых является вопрос о том, какая методика герниопластики является лучшей. Однозначного ответа на этот вопрос нет, так как выбор той или иной методики хирургической коррекции ПГ может зависеть от многих факторов: предпочтений врача, возраста пациента, уровня подготовки специалистов (хирурга, анестезиолога) и пр. Отсутствие единого мнения нашло своё отражение в любопытном исследовании, касающемся оценки консенсуса хирургов в отношении последней редакции Международных рекомендаций по лечению паховых грыж [28]. Проведённое очное и онлайн-анкетирование 822 хирургов из Европы, Америки и Азии по 46 ключевым рекомендациям и положениям показало, что консенсус (более 70 % проголосовали «за») был достигнут по 87 % пунктов.

В выборе методики герниопластики большая роль отводится уровню финансирования здравоохранения, поэтому частота тех или иных методов оперативного лечения в разных странах существенно различается. В странах с высоким уровнем финансирования использование сетчатых имплантов достигает 95 %, тогда как в бедных странах оно может не дотягивать и до 5 %. Использование лапароскопической техники герниопластики в богатых странах составляет, по некоторым подсчётам, 55 %,

в бедных же странах предпочтение отдаётся открытым способам операции [1].

Наиболее популярной методикой хирургической коррекции ПГ является герниопластика с использованием синтетических сетчатых протезов. HerniaSurge Group (2018) рекомендует выполнение герниопластики без использования протезов только в том случае, если сетчатые протезы недоступны, например, в бедных странах [1]. Недостатки натяжной пластики хорошо изучены – это негативное влияние на фертильность, более высокая послеоперационная боль и частота рецидивов [29, 30].

Какая из методик натяжной пластики является наиболее эффективной? Однозначного ответа на этот вопрос нет, хотя до сегодняшнего дня продолжают исследования, сравнивающие методики герниопластики. В 2012 г. Cochrane был проведён систематический обзор, оценивающий эффективность различных методик герниопластики ПГ без использования синтетических сетчатых протезов [31]. Акцент в обзоре делался на операцию Шоулдайса, основными отличиями которой от других методик герниопластики является иссечение ослабленной поперечной фасции и реконструкция задней стенки пахового канала непрерывным швом в три или четыре слоя. Исследование показало, что выполнение техники Шоулдайса сопровождалось наименьшей частотой рецидива после операции (OR = 0,62; 95% ДИ: 0,45–0,85), однако различий в уровне послеоперационной боли, длительности послеоперационного пребывания в стационаре и осложнений после вмешательства между методиками не выявлено. В этом же исследовании техника Шоулдайса сравнивалась с ненатяжной методикой герниопластики с использованием сетчатых имплантов и показала худший результат в отношении времени выполнения операции (средневзвешенная разница (WMD, weighted medium difference) – 9,64 мин; 95% ДИ: 6,96–12,32). По остальным сравниваемым показателям – частоте послеоперационных осложнений, срокам госпитализации, послеоперационной боли – различий между техникой Шоулдайса и ненатяжной герниопластикой не выявлено. В то же время авторы обзора подчёркивали низкое качество включённых в него исследований, поэтому рекомендовали с осторожностью интерпретировать полученные результаты, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями, например, с диабетом, или у пациентов, находящихся на стероидной терапии.

В 2019 г. опубликован обзор (14 рандомизированных клинических исследований (РКИ) – 2791 пациент), сравнивающий методику Шоулдайса с герниопластикой по Десарду, который не показал существенных различий между этими методиками в отношении интраоперационных осложнений, ранней послеоперационной боли, серомы/гематомы, гидроцеле, инфекционных осложнений, рецидивов и хронической боли. В то же время геониопластика по Десарду сопровождалась меньшим временем операции (средняя разница (MD, mean difference) – 12,9 мин; 95% LB: от –20,6 до –5,2) и более быстрым восстановлением пациентов (MD = –6,6 дня; 95% CI: от –11,7 до –1,4) [32].

Преимущество синтетических сетчатых протезов при герниопластике ПГ доказано множеством исследований и наиболее наглядно представлено в обзоре Cochrane, включающем 25 РКИ хорошего качества [33]. Применение сеток при герниопластике показало преимущество по многим исследуемым показателям: снижение риска рецидива грыжи (OR = 0,46; 95% ДИ: 0,26–0,80), нервно-сосудистых и висцеральных повреждений (OR = 0,61; 95% ДИ: 0,49–0,76), гематомы (OR = 0,88; 95% ДИ: 0,68–1,13), послеоперационной задержки мочи (OR = 0,53; 95% ДИ: 0,38–0,73). В то же время при использовании сеток несколько чаще встречались раневая инфекция (OR = 1,29; 95% ДИ: 0,89–1,86) и серома (OR = 1,63; 95% ДИ: 1,03–2,59). Осложнения со стороны яичек при использовании сеток встречались чаще, но авторы подчёркивают низкое качество включённых исследований (4 исследования – 3741 участник; OR = 1,06; 95% ДИ: 0,63–1,76).

Эффективность синтетических сетчатых протезов в пластике ПГ не вызывает сомнений, однако в литературе встречаются достаточно курьёзные исследования, касающиеся применения сетчатых имплантов из разных материалов. В 2019 г. был опубликован метаанализ (9 исследований – 1085 пациентов), оценивающий применение в качестве протезов для герниопластики ПГ стерилизованной сетки от комаров, которая применялась в странах с ограниченными ресурсами. Исследование не выявило значительной разницы между сеткой от комаров и сертифицированными имплантами, являющимися изделием медицинского назначения, в отношении общей частоты послеоперационных осложнений (OR = 0,99; 95% ДИ: 0,65–1,53; $p = 0,98$), послеоперационной боли (OR = 2,52; 95% ДИ: 0,36–17,42; $p = 0,35$), послеоперационной инфекции (OR = 0,56; 95% ДИ: 0,19–1,61; $p = 0,28$), частоты гематом (OR = 1,05; 95% ДИ: 0,62–1,78; $p = 0,86$) [34].

Несмотря на риск осложнений, синтетические сетчатые протезы при коррекции ПГ в настоящее время не имеют альтернативы, а наиболее дискуссионными вопросами при выполнении герниопластики являются выбор техники выполнения операции (открытая или закрытая) и выбор способов фиксации протеза [1].

При открытой герниопластике классическим способом техникой выполнения является ненатяжная пластика по Лихтенштейну с использованием полипропиленовых сеток. С момента внедрения этой техники в 1989 г. предлагалось множество альтернативных методик пластики ПГ и синтетических протезов, однако ни одна из них не показала существенных преимуществ, поэтому операция по Лихтенштейну остаётся «золотым стандартом» герниопластики [35].

Метод «пробки и заплаты» (Plug & Patch) основывается на двухкомпонентном протезе: первый имеет форму пластины и необходим для укрепления задней стенки пахового канала, второй имеет форму волана и предназначен для тампонирования грыжевых ворот. Сравнение метода Plug & Patch и техники Лихтенштейна оценивалось в метаанализе 2020 г. (38 РКИ – 2355 пациентов), который не выявил статистически значимого различия в продолжительности операции, частоте серомы, инфекционных осложнений и рецидива ПГ [36].

Методика «двухслойной синтетической пластины» (Prolene Hernia System) использует эндопротез, представляющий собой две пластины полипропиленовой сетки, соединённые полипропиленовым цилиндром. Метаанализ, сравнивающий Prolene Hernia System и технику Лихтенштейна при пролонгированном наблюдении более 91 месяца, не выявил существенных различий в частоте рецидивов (OR = 0,86; 95% ДИ: 0,32–2,28) и послеоперационной боли (OR = 1,00; 95% ДИ: 0,65–1,55) между этими методиками [37].

В 2020 г. был опубликован метаанализ (15 РКИ – 3716 пациентов), сравнивающий все три открытые методики: Plug & Patch, техники Лихтенштейна и Prolene Hernia System, – который показал их сопоставимость по всем результатам оперативного лечения (рецидивы, хроническая боль, время для возвращения к работе, паховая парестезия, развитие гематомы, серомы и раневой инфекции) [38].

Бесшовная пластика по Trabucco основана на применении эндопротезов с памятью формы, один из которых размещают во внутреннем паховом кольце, второй – как рекомендовано в методике Лихтенштейна, но апоневроз наружной косой мышцы ушивают позади семенного канатика. Бесшовная методика по Trabucco при сравнении с техникой Лихтенштейна не продемонстрировала различий в частоте рецидивов и послеоперационной боли на протяжении 8 лет наблюдения [39]. Единственным преимуществом герниопластики по Trabucco оказалось меньшее время оперативного лечения, что потенциально сокращает риск инфекционных послеоперационных осложнений.

Использование Parietene Progrid – нефиксируемой композитной полурассасывающейся сетки, состоящей из 50 % полипропилена и 50 % рассасывающейся полимолочной кислоты (PLA, polylactic acid), не выявило преимуществ по сравнению с техникой Лихтенштейна, кроме того, Parietene Progrid была существенно дороже обычной полипропиленовой сетки [40].

Предбрюшинная открытая герниопластика, описанная в 1959 г. L. Nyhus, в настоящее время включает в себя несколько методик: Stoppa, TIPP (trans-inguinal pre-peritoneal), TREPP (transrectus pre-peritoneal), TEP (total extraperitoneal) [41]. Потенциально эти методики обладают несколькими преимуществами: уменьшением или полным исключением зоны контакта протеза с семенным канатиком и возможностью бесшовного размещения протеза; однако есть и недостаток – недостаточное число сравнительных исследований, позволяющее судить об их эффективности. В 2009 г. Cochrane была проведена попытка сравнения методик предбрюшинной открытой герниопластики и операции Лихтенштейна [42]. Провести полноценный обзор не получилось из-за отсутствия стандартизированного подхода в оценке боли, поэтому оценивались отдельные РКИ. В двух РКИ с участием 322 пациентов предбрюшинные способы герниопластики сопровождалась меньшей острой послеоперационной и хронической болью. В одном РКИ с участием 247 пациентов выявлено усиление хронической боли при обеих методиках герниопластики. Во всех ис-

следованиях отмечалась низкая частота рецидивов ПГ, и не было выявлено ни одного случая инфицирования. Ещё один метаанализ 2013 г. (12 РКИ – 1437 пациентов) из-за неоднородности исследований не позволил сделать однозначный вывод о преимуществе методики TAPP перед техникой Лихтенштейна в частоте рецидивов и уровне послеоперационной боли [43].

В целом, оценивая отдельные РКИ последних лет, сравнивающие методики предбрюшинной открытой герниопластики с техникой Лихтенштейна, можно утверждать, что они демонстрируют сопоставимый результат [44, 45, 46].

Пластика двухсторонних грыж большим синтетическим протезом по Storpa оценивалась в нескольких небольших РКИ [47]. В исследованиях было показано, что данная техника не влияет на сексуальную функцию пациентов, а уровень послеоперационной боли и частота рецидивов не отличались от других открытых техник герниопластики. Кроме того, способ показал высокую надёжность в случае высокого риска рецидива ПГ.

Какой же выбор делать хирургу? Учитывая данные, что все открытые методики сопоставимы по своим исходам с операцией Лихтенштейна, HerniaSurge Group (2018) рекомендует при выборе метода основываться на таких критериях, как стоимость операции, уровень владения той или иной техникой герниопластики и т. п. [1].

Начиная с 1991 г. и по настоящее время наиболее активно развивающимся направлением хирургической коррекции ПГ является лапароскопическая герниопластика. В 2003 г. Cochrane опубликован обзор 41 РКИ, включающий 7161 пациента, сравнивающий технику Лихтенштейна с лапароскопическими методами лечения [48]. Преимуществом лапароскопической герниопластики было уменьшение времени нетрудоспособности на 7 суток, уменьшение уровня послеоперационной боли и онемения в области операции. В то же время открытая операция длилась на 15 мин меньше и сопровождалась меньшим числом осложнений – травмы мочевого пузыря и сосудистых пучков.

Последующие крупные РКИ продемонстрировали сопоставимо низкую частоту рецидивов открытой и закрытой герниопластики, однако данные, касающиеся оценки послеоперационной боли и частоты осложнений при лапароскопической технике, были гетерогенными. Например, по данным Шведского регистра больных ПГ, включающего 150 514 пациентов, прооперированных в период 1998–2009 гг., лапароскопическая техника являлась фактором риска развития послеоперационных осложнений (OR = 1,35; 95% ДИ: 1,24–1,47) наряду с возрастом старше 65 лет (OR = 1,26; 95% ДИ: 1,21–1,31) и продолжительностью операции более 50 мин (OR = 1,27; 95% ДИ: 1,22–1,33) [49]. В другом метаанализе 2019 г. (16 РКИ – 51 037 пациентов) сравнение открытой методики герниопластики с TAPP, TEP и rTAPP показало сопоставимость результатов лечения, правда, в краткосрочной перспективе [50].

В то же время несколько крупных обзоров показали, что лапароскопическая герниопластика ПГ снижает риск формирования острой и хронической послеопе-

рационной боли и сокращает время нетрудоспособности пациентов [51, 52]. В 2019 г. опубликовано исследование регистра 15-летнего наблюдения за 57 906 пациентами, которым выполнялась пластика Лихтенштейна или лапароскопическая герниопластика (TEP, totally extraperitoneal или TAPP, transabdominal preperitoneal). При открытой операции результаты оказались хуже обеих закрытых: чаще встречались послеоперационные осложнения, рецидивы заболевания, боль в покое и при нагрузке [53]. И, наконец, крупный метаанализ, опубликованный в 2021 г. (35 РКИ – 7777 пациентов), также продемонстрировал преимущества лапароскопической техники перед открытой операцией в отношении послеоперационной хронической боли (TAPP vs пластика Лихтенштейна (RR (relative risk, относительный риск) – 0,36; 95% ДИ: 0,15–0,81) и TEP vs пластика Лихтенштейна (RR = 0,36; 95% ДИ: 0,21–0,54) и времени нетрудоспособности (соответственно WMD = –3,3, 95% ДИ: от –4,9 до –1,8; WMD = –3,6, 95% ДИ: от –4,9 до –2,4) [54].

Лапароскопическая техника имеет некоторые преимущества при лечении рецидивирующих ПГ. Метаанализ 2020 г. (10 РКИ – 1017 пациентов), сравнивая открытую и лапароскопическую техники герниопластики рецидивирующих ПГ, не выявил между ними существенных различий в частоте рецидивов ($p = 0,23$; OR = 0,74; 95% ДИ: 0,45–1,21), гематом ($p = 0,47$; OR = 0,71; 95% ДИ: 0,28–1,79), послеоперационной задержке мочи ($p = 0,94$; OR = 0,97; 95% ДИ: 0,46–2,07) и острой послеоперационной боли ($p = 0,71$; OR = 0,74; 95% ДИ: 0,14–3,76). В то же время при лапароскопической герниопластике частота инфицирования послеоперационной раны была ниже ($p = 0,02$; OR = 0,28; 95% ДИ: 0,10–0,81), а продолжительность госпитализации – меньше ($p < 0,0001$; MD = –3,65; 95% ДИ: от –4,76 до –2,53). Единственное, в чём проигрывала лапароскопическая техника, – это время выполнения оперативного вмешательства ($p = 0,0002$; MD = 20,30; 95% ДИ: 9,60–31,01) [55].

Учитывая накопленный научный опыт, современные подходы к выбору лапароскопического способа коррекции ПГ основываются в первую очередь на умении хирурга и техническом оснащении больницы. HerniaSurge Group (2018) рекомендует выполнять лапароскопическую пластику у пациентов мужского пола с первичной односторонней ПГ при условии, что её будет делать опытный хирург [1].

При лапароскопической коррекции ПГ существуют две конкурирующие методики: TAPP (transabdominal preperitoneal), выполняющаяся через брюшную полость, и TEP (total extraperitoneal) – внебрюшинная протезирующая герниопластика. Несколько крупных метаанализов, сравнивающих TAPP и TEP, показали, что обе операции сопоставимы по частоте рецидивов, уровню послеоперационной боли и скорости восстановления трудоспособности. Первым из них был обзор Cochrane 2005 г., показавший в 8 исследованиях низкого качества, что операция TAPP была ассоциирована с висцеральной травмой и грыжей участков введения портов, тогда как TEP сопровождалась большей частотой конверсий [56]. Частота гематом, травмы сосудистого пучка и инфицирова-

ния были одинаково низкими. Тем не менее, низкое качество РКИ, включённых в обзор, не позволило сделать однозначный вывод о преимуществах каждого из методов. Два метаанализа – 2012 г. (7 РКИ – 516 пациентов) и 2015 г. (10 РКИ – 1047 пациентов) – не выявили никаких существенных преимуществ у сравниваемых методик, однако в обоих случаях авторы подчёркивали более высокую техническую сложность и стоимость ТЕР [57, 58]. И наконец метаанализ 2021 г. (15 РКИ – 1359 пациентов) подтвердил отсутствие различий в исходах методик TAPP и TEP: объединённый OR рецидива ПГ составил 0,83 (95% ДИ: 0,35–1,96), объединённый OR хронической боли – 1,51 (95% ДИ: 0,54–4,22) [59].

Следует также подчеркнуть, что оценка послеоперационной боли, которую используют в качестве критерия эффективности герниопластики практически все исследования, несмотря на кажущуюся простоту, является довольно сложной задачей. Феномен неверной интерпретации уровня послеоперационной боли хорошо показан в работе Н. Niebuhr et al. (2018) [60]. Считается, что хроническая послеоперационная боль после герниопластики встречается примерно у 10–12 % больных. Анализ 20 004 пациентов из регистра больных ПГ и прооперированных методикой TAPP показал, что уровень боли в значительной степени зависел от более молодого возраста, наличия болевого синдрома до операции, размера грыжевого дефекта и высокого ИМТ. Иными словами, восприятие боли индивидуально и зависит от множества факторов, которые сложно учитывать при РКИ.

В результате проведённого анализа HerniaSurge Group (2018) утверждает, что основополагающими факторами, влияющими на выбор метода лапароскопической пластики (ТЕР или TAPP), должны являться навык и опыт оперирующего хирурга [1].

Выбор способа фиксации сетчатого протеза как при открытых, так и при лапароскопических операциях напрямую влияет на результат герниопластики и поэтому остаётся весьма спорным. Сегодня в арсенале врача имеются различные методы фиксации сетчатого импланта: кнопки, скобы, самофиксирующиеся сетки, фибриновые герметики, биологические и синтетические клеи и швы. Основная проблема фиксации протеза заключается в соблюдении баланса между степенью его фиксации и риском травмы окружающих тканей и нервов в результате их ущемления протезом [2]. Недостаточная фиксация протеза ведёт к рецидиву, а травма окружающих тканей увеличивает частоту *mesh*-ассоциированных осложнений – миграцию протеза, развитие спаек, эрозий, хронической боли и инфицирования [61, 62].

При выполнении открытой операции Лихтенштейна HerniaSurge Group (2018), основываясь на результатах 8 систематических обзоров, не отдаёт предпочтение ни одному из методов фиксации, однако подчёркивает, что бесшовные методики сопровождаются меньшей частотой послеоперационной боли [1]. Схожие результаты были воспроизведены позднее, например, обзор S. van Steensel et al. (2019 г, 23 РКИ – 5190 пациентов) показал, что по сравнению со швами адгезионные и само-

захватывающие методы фиксации были связаны со значительно более низким баллом по визуальной аналоговой шкале боли через 1 неделю (MD = –0,49; 95% ДИ: от –0,81 до –0,17; $p = 0,003$) и через 1 месяц (MD = –0,31; 95% ДИ: от –0,58 до –0,04; $p = 0,02$) после операции [40].

В метаанализе 2018 г. (13 РКИ – 2375 пациентов) сравнивались исходы фиксации импланта при операции Лихтенштейна при помощи швов и различных вариантов клея биологического и синтетического происхождения [63]. Применение клея для фиксации протеза сопровождалось снижением уровня хронической боли (биологический клей по сравнению со швами: OR = 0,41; 95% ДИ: 0,19–0,90), частотой образования гематом (синтетический клей по сравнению с швами: OR = 0,56; 95% ДИ: 0,34–0,95), меньшим временем выполнения фиксации (MD = –4,60 мин; 95% ДИ: от –7,60 до –1,60), и частота рецидивов ПГ при этом не различалась.

Следует отметить, что на эффективность фиксации протеза могут повлиять множество факторов, наиболее значимым из которых является толщина сетчатого импланта. Этот феномен был продемонстрирован в обзоре Cochrane 2017 г. (12 РКИ – 1932 пациентов), в котором сравнивалась фиксация сетки при операции Лихтенштейна с помощью швов и клея [64]. Первоначальный анализ выявил, что при использовании клея послеоперационная хроническая боль уменьшалась на 37 % (OR = 0,63; 95% ДИ: 0,44–0,91). Однако ранжирование пациентов на группы в зависимости от толщины сетчатого импланта показало, что снижение частоты послеоперационной боли наблюдалось только при использовании толстой сетки (OR = 0,38; 95% ДИ: 0,17–0,82), тогда как при использовании тонкой сетки положительный эффект был незначительным (OR = 0,77; 95% ДИ: 0,50–1,17).

В целом многие исследователи признают, что бесшовные методики фиксации протеза обладают большим потенциалом, и уже сейчас проходят несколько крупных исследований, оценивающие эффективность биологического и синтетического клея последнего поколения [65, 66]. Вопрос о том, какой клей использовать, пока остаётся открытым. Биологический клей создан на основе человеческого фибриногена и тромбина (Tissel® или Tissucol® (Baxter Healthcare, США)). При активации хлоридом кальция он превращается в прочную волокнистую матрицу из фибрина. Синтетический клей создан на основе цианакрилата (Dermabond® (Ethicon, США), SurgiSeal™ (Adhezion Biomedical, США), Histoacryl® (B. Braun Medical, Германия), Glubran® (GEM Srl, Италия)) и др. Метаанализ 11 РКИ (2020), сравнивая эффективность синтетического и биологического клея при фиксации сетки с методикой фиксации швами, показал преимущество клеевой технологии фиксации по таким показателям, как послеоперационная боль, частота рецидивов, стоимость, частота послеоперационных осложнений, – к сожалению, без сравнения синтетического и биологического клея между собой. В то же время адгезионная прочность фибринового клея составляет 64,3 Н, а у цианоакрилатов – 105,4 Н, что потенциально даёт преимущество синтетической технологии, однако для клинического подтверждения данного факта нужны дальнейшие исследования [67]

Вопрос целесообразности применения бесшовных технологий фиксации протеза при больших грыжевых дефектах пока остаётся открытым.

Сравнение исходов лапароскопической герниопластики не выявило преимуществ при фиксации сетчатых протезов, поэтому Международное руководство по лечению паховых грыж HerniaSurge Group не рекомендует фиксировать протез практически при всех видах ПГ [1]. Рекомендация фиксировать протез при наличии крупных медиальных дефектов является консенсусом и основывается на мнении экспертов, пока не будут получены убедительные доказательства. Риск рецидива ПГ при фиксации протеза и без фиксации оценивался в нескольких крупных систематических обзорах, и все они подтвердили отсутствие существенных различий в исходах при выполнении этих двух методик [68]. Например, метаанализ 2019 г. (10 РКИ – 1099 пациентов), сравнивая исходы герниопластики ТЕР с фиксацией и без фиксации протеза, не выявил различий в отношении частоты конверсии, сроков госпитализации, частоты рецидивов и осложнений. В то же время в группе без фиксации время операции было меньше (WMD = -2,36 мин; $p = 0,0006$) и отмечалась меньшая послеоперационная боль (WMD = -0,44; $p = 0,04$) [69].

В заключение остановимся на вопросах организации хирургической помощи больным с ПГ в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ). Во время пика заболеваемости SARS-CoV-2 здравоохранение многих стран было вынуждено работать в условиях ограниченных ресурсов, что в первую очередь негативно сказалось на плановой помощи хирургическим больным. Повсеместной сложностью плановой хирургической помощи в условиях пандемии НКИ, которая описана в литературе, являлся дефицит анестезиологов, оборудования для проведения наркоза и медицинского персонала [70]. Поэтому Европейское общество герниологов (EHS, European Hernia Society) (2020) рекомендует в условиях пандемии отложить плановую стационарную и амбулаторную хирургическую помощь пациентам, нуждающимся в герниопластике, при отсутствии у них осложнений, требующих экстренного хирургического вмешательства [71].

Финансирование

Статья не имела финансирования.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia*. 2018; 22(1): 1-165. doi: 10.1007/s10029-017-1668-x
- Михин И.В., Поляков А.А., Косивцов О.А., Рясков Л.А. Эндовидеохирургия и лапароскопия – новый виток эволюции оперативного лечения паховых грыж. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; 3(1): 121-128. doi: 10.17116/hirurgia2019031121
- Sazhin A, Zolotukhin I, Seliverstov E, Nikishkov A, Shevtsov Y, Andriyashkin A, et al. Prevalence and risk factors for abdominal wall hernia in the general Russian population. *Hernia*. 2019; 23(6): 1237-1242. doi: 10.1007/s10029-019-01971-3
- Köckerling F, Koch A, Lorenz R. Groin hernias in women – A review of the literature. *Front Surg*. 2019; 6: 4. doi: 10.3389/fsurg.2019.00004
- Köckerling F, Heine T, Adolf D, Zarras K, Weyhe D, Lammers B, et al. Trends in emergent groin hernia repair – An analysis from the Herniated Registry. *Front Surg*. 2021; 8: 655755. doi: 10.3389/fsurg.2021.655755
- Amato G, Agrusa A, Rodolico V, Puleio R, Di Buono G, Amodeo S, et al. Combined inguinal hernia in the elderly. Portraying the progression of hernia disease. *Int J Surg*. 2016; 33(1): S20-S29. doi: 10.1016/j.ijisu.2016.05.055
- Wang K, Tan SS, Xiao Y, Wang Z, Peng C, Pang W, et al. Characteristics and treatments for pediatric ordinary and incarcerated inguinal hernia based on gender: 12-year experiences from a single center. *BMC Surg*. 2021; 21(1): 67. doi: 10.1186/s12893-020-01039-5
- Fukushima K, Yokoyama T, Miwa S, Motoyama H, Arai T, Kitagawa N, et al. Impact of age on groin hernia profiles observed during laparoscopic transabdominal preperitoneal hernia repair. *Surg Endosc*. 2019; 33(8): 2602-2611. doi: 10.1007/s00464-018-6556-7
- de Goede B, Timmermans L, van Kempen BJ, van Rooij FJ, Kazemier G, Lange JF, et al. Risk factors for inguinal hernia in middle-aged and elderly men: Results from the Rotterdam Study. *Surgery*. 2015; 157(3): 540-546. doi: 10.1016/j.surg.2014.09.029
- Öberg S, Andresen K, Rosenberg J. Etiology of inguinal hernias: A comprehensive review. *Front Surg*. 2017; 4: 52. doi: 10.3389/fsurg.2017.00052
- Zendejas B, Ramirez T, Jones T, Kuchena A, Ali SM, Hernandez-Irizarry R, et al. Incidence of inguinal hernia repairs in Olmsted County, MN: a population-based study. *Ann Surg*. 2013; 257(3): 520-526. doi: 10.1097/SLA.0b013e31826d41c6
- Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J. The inheritance of groin hernia: a systematic review. *Hernia*. 2013; 17(2): 183-189. doi: 10.1007/s10029-013-1060-4
- Burcharth J, Pedersen M, Bisgaard T, Pedersen CB, Rosenberg J. Familial clustering and risk of groin hernia in children. *BJS Open*. 2017; 1(2): 46-49. doi: 10.1002/bjs.5.8
- Kuijjer PPFM, Hondebrink D, Hulshof CTJ, van der Molen HF. Work-relatedness of inguinal hernia: a systematic review including meta-analysis and GRADE. *Hernia*. 2020; 24(5): 943-950. doi: 10.1007/s10029-020-02236-0
- Vad MV, Frost P, Rosenberg J, Andersen JH, Svendsen SW. Inguinal hernia repair among men in relation to occupational mechanical exposures and lifestyle factors: A longitudinal study. *Occup Environ Med*. 2017; 74(11): 769-775. doi: 10.1136/oemed-2016-104160
- Li J, Zhang X, Sun Q, Li W, Yu A, Fu H, et al. Circulating matrix metalloproteinases and procollagen propeptides in inguinal hernia. *Hernia*. 2018; 22(3): 541-547. doi: 10.1007/s10029-018-1751-y
- Koruth S, Narayanaswamy Chetty YV. Hernias – Is it a primary defect or a systemic disorder? Role of collagen III in all hernias – A case control study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017; 19: 37-40. doi: 10.1016/j.amsu.2017.05.012

18. Miyajima A. Inseparable interaction of the prostate and inguinal hernia. *Int J Urol*. 2018; 25(7): 644-648. doi: 10.1111/iju.13717
19. Nilsson H, Stranne J, Stattin P, Nordin P. Incidence of groin hernia repair after radical prostatectomy. *Ann Surg*. 2014; 259(6): 1223-1227. doi: 10.1097/sla.0b013e3182975c88
20. Fridriksson JÖ, Folkvaljon Y, Lundström KJ, Robinson D, Carlsson S, Stattin P. Long-term adverse effects after retropubic and robot-assisted radical prostatectomy. Nationwide, population-based study. *J Surg Oncol*. 2017; 116(4): 500-506. doi: 10.1002/jso.24687
21. Melwani R, Malik SJ, Arijia D, Sial I, Bajaj AK, Anwar A, et al. Body mass index and inguinal hernia: An observational study focusing on the association of inguinal hernia with body mass index. *Cureus*. 2020; 12(11): e11426. doi: 10.7759/cureus.11426
22. Rosemar A, Angerås U, Rosengren A. Body mass index and groin hernia: A 34-year follow-up study in Swedish men. *Ann Surg*. 2008; 247(6): 1064-1068. doi: 10.1097/sla.0b013e31816b4399
23. Zendejas B, Hernandez-Irizarry R, Ramirez T, Lohse CM, Grossardt BR, Farley DR. Relationship between body mass index and the incidence of inguinal hernia repairs: A population-based study in Olmsted County, MN. *Hernia*. 2014; 18(2): 283-288. doi: 10.1007/s10029-013-1185-5
24. Vasileff WK, Nekhline M, Kolowich PA, Talpos GB, Eyler WR, van Holsbeeck M. Inguinal hernia in athletes: Role of dynamic ultrasound. *Sports Health*. 2017; 9(5): 414-421. doi: 10.1177/1941738117717009
25. de Goede B, Wijsmuller AR, van Ramshorst GH, van Kempen BJ, Hop WCJ, Klitsie PJ, et al. Watchful waiting versus surgery of mildly symptomatic or asymptomatic inguinal hernia in men aged 50 years and older: A randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2018; 267(1): 42-49. doi: 10.1097/SLA.0000000000002243
26. Gong W, Li J. Operation versus watchful waiting in asymptomatic or minimally symptomatic inguinal hernias: The meta-analysis results of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2018; 52: 120-125. doi: 10.1016/j.ijisu.2018.02.030
27. Jørgensen SG, Öberg S, Rosenberg J. Treatment of long-standing groin pain: A systematic review. *Hernia*. 2019; 23(6): 1035-1044. doi: 10.1007/s10029-019-01919-7
28. van Veenendaal N, Simons M, Hope W, Tumtavitikul S, Bonjer J; HerniaSurge Group. Consensus on international guidelines for management of groin hernias. *Surg Endosc*. 2020; 34(6): 2359-2377. doi: 10.1007/s00464-020-07516-5
29. Lorenz R, Arlt G, Conze J, Fortelny R, Gorjanc J, Koch A, Morrison J, et al. Shouldice standard 2020: review of the current literature and results of an international consensus meeting. *Hernia*. 2021. doi: 10.1007/s10029-020-02365-6
30. Köckerling F, Koch A, Adolf D, Keller T, Lorenz R, Fortelny RH, et al. Has Shouldice repair in a selected group of patients with inguinal hernia comparable results to Lichtenstein, TEP and TAPP techniques? *World J Surg*. 2018; 42(7): 2001-2010. doi: 10.1007/s00268-017-4433-5
31. Amato B, Moja L, Panico S, Persico G, Rispoli C, Rocco N, et al. Shouldice technique versus other open techniques for inguinal hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2012(4): CD001543. doi: 10.1002/14651858.cd001543.pub3
32. Bracale U, Melillo P, Piaggio D, Pecchia L, Cuccurullo D, Milone M, et al. Is Shouldice the best NON-MESH inguinal hernia repair technique? A systematic review and network metanalysis of randomized controlled trials comparing Shouldice and Desarda. *Int J Surg*. 2019; 62: 12-21. doi: 10.1016/j.ijisu.2019.01.001
33. Lockhart K, Dunn D, Teo S, Ng JY, Dhillon M, Teo E, et al. Mesh versus non-mesh for inguinal and femoral hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 9(9): CD011517. doi: 10.1002/14651858.cd011517.pub2
34. Ahmad MH, Pathak S, Clement KD, Aly EH. Meta-analysis of the use of sterilized mosquito net mesh for inguinal hernia repair in less economically developed countries. *BJS Open*. 2019; 3(4): 429-435 doi: 10.1002/bjs5.50147
35. Reinhold W, Chen D. Die evidenzbasierte Lichtenstein-Technik [Evidence-based Lichtenstein technique]. *Chirurg*. 2017; 88(4): 296-302. doi: 10.1007/s00104-017-0402-7
36. Shi YH, Xiao DS, Dai LB, Fang Q. Comparison of the effect of mesh-plug, Lichtenstein, transabdominal preperitoneal, and totally extraperitoneal hernia repair: A network meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020; 66(5): 687-691. doi: 10.1590/1806-9282.66.5.687
37. Decker E, Currie A, Baig MK. Prolene hernia system versus Lichtenstein repair for inguinal hernia: A meta-analysis. *Hernia*. 2019; 23(3): 541-546. doi: 10.1007/s10029-019-01897-w
38. Ran K, Wang X, Zhao Y. Open tensionless repair techniques for inguinal hernia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hernia*. 2020; 24(4): 733-745. doi: 10.1007/s10029-019-02106-4
39. Ripetti V, La Vaccara V, Greco S, Bono F, Valeri S, Coppola R. Randomised trial comparing Lichtenstein vs Trabucco vs Valenti techniques in inguinal hernia repair. *Hernia*. 2014; 18: 205-212. doi: 10.1007/s10029-013-1089-4
40. van Steensel S, van Vugt LK, Al Omar AK, Mommers EHH, Breukink SO, Stassen LPS, et al. Meta-analysis of postoperative pain using non-sutured or sutured single-layer open mesh repair for inguinal hernia. *BJS Open*. 2019; 3(3): 260-273. doi: 10.1002/bjs5.50139
41. Nyhus LM, Stevenson JKHH. Preperitoneal herniorrhaphy: A preliminary report in fifty patients. *West J Surg Obstet*. 1959; 67: 48-54. doi: 10.1007/s00464-011-1698-x
42. Willaert W, Berrevoet F, De Bacquer D, Rogiers X, Troisi R. Open preperitoneal techniques versus Lichtenstein repair for inguinal hernia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 4: 1-28. doi: 10.1002/14651858.cd008034
43. Sajid MS, Craciunas L, Singh KK, Sains P, Baig MK. Open transinguinal preperitoneal mesh repair of inguinal hernia: A targeted systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2013; 1(2): 127-37. doi: 10.1093/gastro/got002
44. Bökkerink WJV, Koning GG, Malagic D, van Hout L, van Laarhoven CJHM, Vriens PWHE. Long-term results from a randomized comparison of open transinguinal preperitoneal hernia repair and the Lichtenstein method (TULIP trial). *Br J Surg*. 2019; 106(7): 856-861. doi: 10.1002/bjs.11178
45. Zwols TLR, Slagter N, Veeger NJGM, Möllers MJW, Hess DA, Jutte E, et al. Transrectus sheath pre-peritoneal (TREPP) procedure versus totally extraperitoneal (TEP) procedure and Lichtenstein technique: A propensity-score-matched analysis in Dutch high-volume regional hospitals. *Hernia*. 2020. doi: 10.1007/s10029-020-02291-7
46. Sevinç B, Damburacı N, Güner M, Karahan Ö. Comparison of early and long term outcomes of open Lichtenstein repair and totally extraperitoneal herniorrhaphy for primary inguinal hernias. *Turk J Med Sci*. 2019; 49(1): 38-41. doi: 10.3906/sag-1803-94

47. Kushwaha JK, Enny LE, Anand A, Sonkar AA, Kumar A, Pahwa HS. A prospective randomized controlled trial comparing quality of life following endoscopic totally extraperitoneal (TEP) versus open Stoppa inguinal hernioplasty. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2017; 27(4): 257-261. doi: 10.1097/SLE.0000000000000450
48. McCormack K, Scott N, Go PM, Ross SJ, Grant A. Laparoscopic techniques versus open techniques for inguinal hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1): CD001785. doi: 10.1002/14651858.cd001785
49. Köckerling F. Data and outcome of inguinal hernia repair in hernia registers – A review of the literature. *Innov Surg Sci.* 2017; 2(2): 69-79. doi: 10.1515/iss-2016-0206
50. Aiolfi A, Cavalli M, Micheletto G, Lombardo F, Bonitta G, Morlacchi A, et al. Primary inguinal hernia: systematic review and Bayesian network meta-analysis comparing open, laparoscopic transabdominal preperitoneal, totally extraperitoneal, and robotic preperitoneal repair. *Hernia.* 2019; 23(3): 473-484. doi: 10.1007/s10029-019-01964-2
51. Lyu Y, Cheng Y, Wang B, Du W, Xu Y. Comparison of endoscopic surgery and Lichtenstein repair for treatment of inguinal hernias: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(6): e19134. doi: 10.1097/MD.00000000000019134
52. Wolfgang R. Risk factors of chronic pain after inguinal hernia repair: A systematic review. *Innov Surg Sci.* 2017; 2(2): 61-68. doi: 10.1515/iss-2017-0017
53. Köckerling F, Simons M. Current concepts of inguinal hernia repair. *Visc Med.* 2018; 34(2): 145-150. doi: 10.1159/000487278
54. Aiolfi A, Cavalli M, Del Ferraro S, Manfredini L, Bonitta G, Bruni PG, et al. Treatment of inguinal hernia: Systematic review and updated network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg.* 2021. doi: 10.1097/SLA.0000000000004735
55. Yang C, Deng S. Laparoscopic versus open mesh repair for the treatment of recurrent inguinal hernia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2020; 9(3): 1164-1173. doi: 10.21037/apm-20-968
56. Wake BL, McCormack K, Fraser C, Vale L, Perez J, Grant AM. Transabdominal pre-peritoneal (TAPP) vs totally extraperitoneal (TEP) laparoscopic techniques for inguinal hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (1): CD004703. doi: 10.1002/14651858.cd004703.pub2
57. Antoniou SA, Antoniou GA, Bartsch DK, Fendrich V, Koch OO, Pointner R, et al. Transabdominal preperitoneal versus totally extraperitoneal repair of inguinal hernia: A meta-analysis of randomized studies. *Am J Surg.* 2013; 206(2): 245-252. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.10.041
58. Wei FX, Zhang YC, Han W, Zhang YL, Shao Y, Ni R. Transabdominal preperitoneal (TAPP) versus totally extraperitoneal (TEP) for laparoscopic hernia repair: A meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2015; 25(5): 375-383. doi: 10.1097/sle.0000000000000123
59. Aiolfi A, Cavalli M, Del Ferraro S, Manfredini L, Lombardo F, Bonitta G, et al. Total extraperitoneal (TEP) versus laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) hernioplasty: Systematic review and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Hernia.* 2021. doi: 10.1007/s10029-021-02407-7
60. Niebuhr H, Wegner F, Hukauf M, Lechner M, Fortelny R, Bittner R, et al. What are the influencing factors for chronic pain following TAPP inguinal hernia repair: An analysis of 20,004 patients from the Herniated Registry. *Surg Endosc.* 2018; 32(4): 1971-1983. doi: 10.1007/s00464-017-5893-2
61. Эйзенах И.А., Короткевич О.С., Мозес В.Г., Власова В.В. Осложнения при хирургической коррекции стрессового недержания мочи у женщин установкой полипропиленовых субуретральных петель различными способами. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2018; 2: 277-280.
62. Эйзенах И.А., Бакарев М.А., Лапий Г.А., Бондарев О.И., Мозес В.Г., Мозес К.Б. Исследование тканевой реакции стенки влагалища на имплантированные полипропиленовые протезы. *Медицина в Кузбассе.* 2020; 2: 13-19. doi: 10.24411/2687-0053-2020-10012
63. Lin H, Zhuang Z, Ma T, Sun X, Huang X, Li Y. A meta-analysis of randomized control trials assessing mesh fixation with glue versus suture in Lichtenstein inguinal hernia repair. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(14): e0227. doi: 10.1097/md.00000000000010227
64. Sun P, Cheng X, Deng S, Hu Q, Sun Y, Zheng Q. Mesh fixation with glue versus suture for chronic pain and recurrence in Lichtenstein inguinal hernioplasty. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2(2): CD010814. doi: 10.1002/14651858.cd010814.pub2
65. Wei K, Lu C, Ge L, Pan B, Yang H, Tian J, et al. Different types of mesh fixation for laparoscopic repair of inguinal hernia: A protocol for systematic review and network meta-analysis with randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(16): e0423. doi: 10.1097/md.00000000000010423
66. Techapongsatorn S, Tansawet A, Kasetsermwiya W, Pattanapateep O, Thakkinstian A. Mesh fixation technique for inguinal hernia repair: Protocol for an umbrella review with integrated and updated network meta-analysis. *BMJ Open.* 2019; 9(10): e031742. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031742
67. Ibrahim SR, Ward PJ. Tissue adhesives for hernia mesh fixation: A literature review. *Cureus.* 2020; 12(9): e10494. doi: 10.7759/cureus.10494
68. Sajid MS, Ladwa N, Kalra L, McFall M, Baig MK, Sains P. A meta-analysis examining the use of tacker mesh fixation versus glue mesh fixation in laparoscopic inguinal hernia repair. *Am J Surg.* 2013; 206(1): 103-111. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.09.003
69. Lo CW, Tsai YC, Yang SS, Hsieh CH, Chang SJ. Comparison of short- to mid-term efficacy of nonfixation and permanent tack fixation in laparoscopic total extraperitoneal hernia repair: A systematic review and meta-analysis. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2019; 31(4): 244-253. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_47_18
70. Francis N, Dort J, Cho E, Feldman L, Keller D, Lim R, et al. SAGES and EAES recommendations for minimally invasive surgery during COVID-19 pandemic. *Surg Endosc.* 2020; 34(6): 2327-2331. doi: 10.1007/s00464-020-07565-w
71. Stabilini C, East B, Fortelny R, Gillion JF, Lorenz R, Montgomery A, et al. European Hernia Society (EHS) guidance for the management of adult patients with a hernia during the COVID-19 pandemic. *Hernia.* 2020; 24(5): 977-983. doi: 10.1007/s10029-020-02212-8

REFERENCES

1. HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia.* 2018; 22(1): 1-165. doi: 10.1007/s10029-017-1668-x

2. Mikhin IV, Polyakov AA, Kosivtsov OA, Ryaskov LA. Endoscopic surgery and laparoscopy are new insights of evolution of inguinal hernia repair. *Khirurgiya*. 2019; 3(1): 121-128. (In Russ.). doi: 10.17116/hirurgia2019031121
3. Sazhin A, Zolotukhin I, Seliverstov E, Nikishkov A, Shevtsov Y, Andriyashkin A, et al. Prevalence and risk factors for abdominal wall hernia in the general Russian population. *Hernia*. 2019; 23(6): 1237-1242. doi: 10.1007/s10029-019-01971-3
4. Köckerling F, Koch A, Lorenz R. Groin hernias in women – A review of the literature. *Front Surg*. 2019; 6: 4. doi: 10.3389/fsurg.2019.00004
5. Köckerling F, Heine T, Adolf D, Zarras K, Weyhe D, Lamers B, et al. Trends in emergent groin hernia repair – An analysis from the Herniated Registry. *Front Surg*. 2021; 8: 655755. doi: 10.3389/fsurg.2021.655755
6. Amato G, Agrusa A, Rodolico V, Puleio R, Di Buono G, Amodeo S, et al. Combined inguinal hernia in the elderly. Portraying the progression of hernia disease. *Int J Surg*. 2016; 33(1): S20-S29. doi: 10.1016/j.ijisu.2016.05.055
7. Wang K, Tan SS, Xiao Y, Wang Z, Peng C, Pang W, et al. Characteristics and treatments for pediatric ordinary and incarcerated inguinal hernia based on gender: 12-year experiences from a single center. *BMC Surg*. 2021; 21(1): 67. doi: 10.1186/s12893-020-01039-5
8. Fukushima K, Yokoyama T, Miwa S, Motoyama H, Arai T, Kitagawa N, et al. Impact of age on groin hernia profiles observed during laparoscopic transabdominal preperitoneal hernia repair. *Surg Endosc*. 2019; 33(8): 2602-2611. doi: 10.1007/s00464-018-6556-7
9. de Goede B, Timmermans L, van Kempen BJ, van Rooij FJ, Kazemier G, Lange JF, et al. Risk factors for inguinal hernia in middle-aged and elderly men: Results from the Rotterdam Study. *Surgery*. 2015; 157(3): 540-546. doi: 10.1016/j.surg.2014.09.029
10. Öberg S, Andresen K, Rosenberg J. Etiology of inguinal hernias: A comprehensive review. *Front Surg*. 2017; 4: 52. doi: 10.3389/fsurg.2017.00052
11. Zendejas B, Ramirez T, Jones T, Kuchena A, Ali SM, Hernandez-Irizarry R, et al. Incidence of inguinal hernia repairs in Olmsted County, MN: a population-based study. *Ann Surg*. 2013; 257(3): 520-526. doi: 10.1097/SLA.0b013e31826d41c6
12. Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J. The inheritance of groin hernia: a systematic review. *Hernia*. 2013; 17(2): 183-189. doi: 10.1007/s10029-013-1060-4
13. Burcharth J, Pedersen M, Bisgaard T, Pedersen CB, Rosenberg J. Familial clustering and risk of groin hernia in children. *BJS Open*. 2017; 1(2): 46-49. doi: 10.1002/bjs5.8
14. Kuijjer PPFM, Hondebrink D, Hulshof CTJ, van der Molen HF. Work-relatedness of inguinal hernia: a systematic review including meta-analysis and GRADE. *Hernia*. 2020; 24(5): 943-950. doi: 10.1007/s10029-020-02236-0
15. Vad MV, Frost P, Rosenberg J, Andersen JH, Svendsen SW. Inguinal hernia repair among men in relation to occupational mechanical exposures and lifestyle factors: A longitudinal study. *Occup Environ Med*. 2017; 74(11): 769-775. doi: 10.1136/oemed-2016-104160
16. Li J, Zhang X, Sun Q, Li W, Yu A, Fu H, et al. Circulating matrix metalloproteinases and procollagen propeptides in inguinal hernia. *Hernia*. 2018; 22(3): 541-547. doi: 10.1007/s10029-018-1751-y
17. Koruth S, Narayanaswamy Chetty YV. Hernias – Is it a primary defect or a systemic disorder? Role of collagen III in all hernias – A case control study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017; 19: 37-40. doi: 10.1016/j.amsu.2017.05.012
18. Miyajima A. Inseparable interaction of the prostate and inguinal hernia. *Int J Urol*. 2018; 25(7): 644-648. doi: 10.1111/iju.13717
19. Nilsson H, Stranne J, Stattin P, Nordin P. Incidence of groin hernia repair after radical prostatectomy. *Ann Surg*. 2014; 259(6): 1223-1227. doi: 10.1097/sla.0b013e3182975c88
20. Fridriksson JÖ, Folkvaljon Y, Lundström KJ, Robinson D, Carlsson S, Stattin P. Long-term adverse effects after retropubic and robot-assisted radical prostatectomy. Nationwide, population-based study. *J Surg Oncol*. 2017; 116(4): 500-506. doi: 10.1002/jso.24687
21. Melwani R, Malik SJ, Arijia D, Sial I, Bajaj AK, Anwar A, et al. Body mass index and inguinal hernia: An observational study focusing on the association of inguinal hernia with body mass index. *Cureus*. 2020; 12(11): e11426. doi: 10.7759/cureus.11426
22. Rosemar A, Angerås U, Rosengren A. Body mass index and groin hernia: A 34-year follow-up study in Swedish men. *Ann Surg*. 2008; 247(6): 1064-1068. doi: 10.1097/sla.0b013e31816b4399
23. Zendejas B, Hernandez-Irizarry R, Ramirez T, Lohse CM, Grossardt BR, Farley DR. Relationship between body mass index and the incidence of inguinal hernia repairs: A population-based study in Olmsted County, MN. *Hernia*. 2014; 18(2): 283-288. doi: 10.1007/s10029-013-1185-5
24. Vasileff WK, Nekhline M, Kolowich PA, Talpos GB, Eyler WR, van Holsbeeck M. Inguinal hernia in athletes: Role of dynamic ultrasound. *Sports Health*. 2017; 9(5): 414-421. doi: 10.1177/1941738117717009
25. de Goede B, Wijsmuller AR, van Ramshorst GH, van Kempen BJ, Hop WCJ, Klitsie PJ, et al. Watchful waiting versus surgery of mildly symptomatic or asymptomatic inguinal hernia in men aged 50 years and older: A randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2018; 267(1): 42-49. doi: 10.1097/SLA.0000000000002243
26. Gong W, Li J. Operation versus watchful waiting in asymptomatic or minimally symptomatic inguinal hernias: The meta-analysis results of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2018; 52: 120-125. doi: 10.1016/j.ijisu.2018.02.030
27. Jørgensen SG, Öberg S, Rosenberg J. Treatment of long-standing groin pain: A systematic review. *Hernia*. 2019; 23(6): 1035-1044. doi: 10.1007/s10029-019-01919-7
28. van Veenendaal N, Simons M, Hope W, Tumtavitikul S, Bonjer J; HerniaSurge Group. Consensus on international guidelines for management of groin hernias. *Surg Endosc*. 2020; 34(6): 2359-2377. doi: 10.1007/s00464-020-07516-5
29. Lorenz R, Arlt G, Conze J, Fortelny R, Gorjanc J, Koch A, Morrison J, et al. Shouldice standard 2020: review of the current literature and results of an international consensus meeting. *Hernia*. 2021. doi: 10.1007/s10029-020-02365-6
30. Köckerling F, Koch A, Adolf D, Keller T, Lorenz R, Fortelny RH, et al. Has Shouldice repair in a selected group of patients with inguinal hernia comparable results to Lichtenstein, TEP and TAPP techniques? *World J Surg*. 2018; 42(7): 2001-2010. doi: 10.1007/s00268-017-4433-5
31. Amato B, Moja L, Panico S, Persico G, Rispoli C, Rocco N, et al. Shouldice technique versus other open techniques for inguinal hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2012(4): CD001543. doi: 10.1002/14651858.cd001543.pub3
32. Bracale U, Melillo P, Piaggio D, Pecchia L, Cuccurullo D, Milone M, et al. Is Shouldice the best NON-MESH inguinal hernia

- repair technique? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials comparing Shouldice and Desarda. *Int J Surg*. 2019; 62: 12-21. doi: 10.1016/j.ijssu.2019.01.001
33. Lockhart K, Dunn D, Teo S, Ng JY, Dhillon M, Teo E, et al. Mesh versus non-mesh for inguinal and femoral hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 9(9): CD011517. doi: 10.1002/14651858.cd011517.pub2
34. Ahmad MH, Pathak S, Clement KD, Aly EH. Meta-analysis of the use of sterilized mosquito net mesh for inguinal hernia repair in less economically developed countries. *BJS Open*. 2019; 3(4): 429-435 doi: 10.1002/bjs5.50147
35. Reinpold W, Chen D. Die evidenzbasierte Lichtenstein-Technik [Evidence-based Lichtenstein technique]. *Chirurg*. 2017; 88(4): 296-302. doi: 10.1007/s00104-017-0402-7
36. Shi YH, Xiao DS, Dai LB, Fang Q. Comparison of the effect of mesh-plug, Lichtenstein, transabdominal preperitoneal, and totally extraperitoneal hernia repair: A network meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020; 66(5): 687-691. doi: 10.1590/1806-9282.66.5.687
37. Decker E, Currie A, Baig MK. Prolene hernia system versus Lichtenstein repair for inguinal hernia: A meta-analysis. *Hernia*. 2019; 23(3): 541-546. doi: 10.1007/s10029-019-01897-w
38. Ran K, Wang X, Zhao Y. Open tensionless repair techniques for inguinal hernia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hernia*. 2020; 24(4): 733-745. doi: 10.1007/s10029-019-02106-4
39. Ripetti V, La Vaccara V, Greco S, Bono F, Valeri S, Coppola R. Randomised trial comparing Lichtenstein vs Trabucco vs Valenti techniques in inguinal hernia repair. *Hernia*. 2014; 18: 205-212. doi: 10.1007/s10029-013-1089-4
40. van Steensel S, van Vugt LK, Al Omar AK, Mommers EHH, Breukink SO, Stassen LPS, et al. Meta-analysis of postoperative pain using non-sutured or sutured single-layer open mesh repair for inguinal hernia. *BJS Open*. 2019; 3(3): 260-273. doi: 10.1002/bjs5.50139
41. Nyhus LM, Stevenson JKHH. Preperitoneal herniorrhaphy: A preliminary report in fifty patients. *West J Surg Obstet*. 1959; 67: 48-54. doi: 10.1007/s00464-011-1698-x
42. Willaert W, Berrevoet F, De Bacquer D, Rogiers X, Troisi R. Open preperitoneal techniques versus Lichtenstein repair for inguinal hernia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 4: 1-28. doi: 10.1002/14651858.cd008034
43. Sajid MS, Craciunas L, Singh KK, Sains P, Baig MK. Open transinguinal preperitoneal mesh repair of inguinal hernia: A targeted systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2013; 1(2): 127-37. doi: 10.1093/gastro/got002
44. Bökkerink WJV, Koning GG, Malagic D, van Hout L, van Laarhoven CJHM, Vriens PWHE. Long-term results from a randomized comparison of open transinguinal preperitoneal hernia repair and the Lichtenstein method (TULIP trial). *Br J Surg*. 2019; 106(7): 856-861. doi: 10.1002/bjs.11178
45. Zwols TLR, Slagter N, Veeger NJGM, Möllers MJW, Hess DA, Jutte E, et al. Transrectus sheath pre-peritoneal (TREPP) procedure versus totally extraperitoneal (TEP) procedure and Lichtenstein technique: A propensity-score-matched analysis in Dutch high-volume regional hospitals. *Hernia*. 2020. doi: 10.1007/s10029-020-02291-7
46. Sevinç B, Damburacı N, Güner M, Karahan Ö. Comparison of early and long term outcomes of open Lichtenstein repair and totally extraperitoneal herniorrhaphy for primary inguinal hernias. *Turk J Med Sci*. 2019; 49(1): 38-41. doi: 10.3906/sag-1803-94
47. Kushwaha JK, Enny LE, Anand A, Sonkar AA, Kumar A, Pahwa HS. A prospective randomized controlled trial comparing quality of life following endoscopic totally extraperitoneal (TEP) versus open Stoppa inguinal hernioplasty. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2017; 27(4): 257-261. doi: 10.1097/SLE.0000000000000450
48. McCormack K, Scott N, Go PM, Ross SJ, Grant A. Laparoscopic techniques versus open techniques for inguinal hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1): CD001785. doi: 10.1002/14651858.cd001785
49. Köckerling F. Data and outcome of inguinal hernia repair in hernia registers – A review of the literature. *Innov Surg Sci*. 2017; 2(2): 69-79. doi: 10.1515/iss-2016-0206
50. Aiolfi A, Cavalli M, Micheletto G, Lombardo F, Bonitta G, Morlacchi A, et al. Primary inguinal hernia: systematic review and Bayesian network meta-analysis comparing open, laparoscopic transabdominal preperitoneal, totally extraperitoneal, and robotic preperitoneal repair. *Hernia*. 2019; 23(3): 473-484. doi: 10.1007/s10029-019-01964-2
51. Lyu Y, Cheng Y, Wang B, Du W, Xu Y. Comparison of endoscopic surgery and Lichtenstein repair for treatment of inguinal hernias: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(6): e19134. doi: 10.1097/MD.00000000000019134
52. Wolfgang R. Risk factors of chronic pain after inguinal hernia repair: A systematic review. *Innov Surg Sci*. 2017; 2(2): 61-68. doi: 10.1515/iss-2017-0017
53. Köckerling F, Simons M. Current concepts of inguinal hernia repair. *Visc Med*. 2018; 34(2): 145-150. doi: 10.1159/000487278
54. Aiolfi A, Cavalli M, Del Ferraro S, Manfredini L, Bonitta G, Bruni PG, et al. Treatment of inguinal hernia: Systematic review and updated network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2021. doi: 10.1097/SLA.0000000000004735
55. Yang C, Deng S. Laparoscopic versus open mesh repair for the treatment of recurrent inguinal hernia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2020; 9(3): 1164-1173. doi: 10.21037/apm-20-968
56. Wake BL, McCormack K, Fraser C, Vale L, Perez J, Grant AM. Transabdominal pre-peritoneal (TAPP) vs totally extraperitoneal (TEP) laparoscopic techniques for inguinal hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (1): CD004703. doi: 10.1002/14651858.cd004703.pub2
57. Antoniou SA, Antoniou GA, Bartsch DK, Fendrich V, Koch OO, Pointner R, et al. Transabdominal preperitoneal versus totally extraperitoneal repair of inguinal hernia: A meta-analysis of randomized studies. *Am J Surg*. 2013; 206(2): 245-252.e1. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.10.041
58. Wei FX, Zhang YC, Han W, Zhang YL, Shao Y, Ni R. Transabdominal preperitoneal (TAPP) versus totally extraperitoneal (TEP) for laparoscopic hernia repair: A meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2015; 25(5): 375-383. doi: 10.1097/sle.0000000000000123
59. Aiolfi A, Cavalli M, Del Ferraro S, Manfredini L, Lombardo F, Bonitta G, et al. Total extraperitoneal (TEP) versus laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) hernioplasty: Systematic review and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Hernia*. 2021. doi: 10.1007/s10029-021-02407-7
60. Niebuhr H, Wegner F, Hukauf M, Lechner M, Fortelny R, Bittner R, et al. What are the influencing factors for chronic pain

following TAPP inguinal hernia repair: An analysis of 20,004 patients from the Herniated Registry. *Surg Endosc.* 2018; 32(4): 1971-1983. doi: 10.1007/s00464-017-5893-2

61. Eisenakh IA, Korotkevich OS, Mozes VG, Vlasova VV. Complications after different surgical methods of setting polypropylene suburethral meshes in women with stress urinary incontinence. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2018; 2: 277-280. (In Russ.).

62. Eisenakh IA, Bakarev MA, Lapiy GA, Bondarev OI, Mozes VG, Mozes KB. Study of the tissue reaction of the vaginal wall to implanted polypropylene prostheses. *Medicine in Kuzbass.* 2020; 2: 13-19. (In Russ.). doi: 10.24411/2687-0053-2020-10012

63. Lin H, Zhuang Z, Ma T, Sun X, Huang X, Li Y. A meta-analysis of randomized control trials assessing mesh fixation with glue versus suture in Lichtenstein inguinal hernia repair. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(14): e0227. doi: 10.1097/md.00000000000010227

64. Sun P, Cheng X, Deng S, Hu Q, Sun Y, Zheng Q. Mesh fixation with glue versus suture for chronic pain and recurrence in Lichtenstein inguinal hernioplasty. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2(2): CD010814. doi: 10.1002/14651858.cd010814.pub2

65. Wei K, Lu C, Ge L, Pan B, Yang H, Tian J, et al. Different types of mesh fixation for laparoscopic repair of inguinal hernia: A protocol for systematic review and network meta-analysis with randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(16): e0423. doi: 10.1097/md.00000000000010423

66. Techapongsatorn S, Tansawet A, Kasetsermwiriya W, Pattanapruteep O, Thakkinstian A. Mesh fixation technique for inguinal hernia repair: Protocol for an umbrella review with integrated and updated network meta-analysis. *BMJ Open.* 2019; 9(10): e031742. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031742

67. Ibrahim SR, Ward PJ. Tissue adhesives for hernia mesh fixation: A literature review. *Cureus.* 2020; 12(9): e10494. doi: 10.7759/cureus.10494

68. Sajid MS, Ladwa N, Kalra L, McFall M, Baig MK, Sains P. A meta-analysis examining the use of tacker mesh fixation versus glue mesh fixation in laparoscopic inguinal hernia repair. *Am J Surg.* 2013; 206(1): 103-111. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.09.003

69. Lo CW, Tsai YC, Yang SS, Hsieh CH, Chang SJ. Comparison of short- to mid-term efficacy of nonfixation and permanent tack fixation in laparoscopic total extraperitoneal hernia repair: A systematic review and meta-analysis. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2019; 31(4): 244-253. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_47_18

70. Francis N, Dort J, Cho E, Feldman L, Keller D, Lim R, et al. SAGES and EAES recommendations for minimally invasive surgery during COVID-19 pandemic. *Surg Endosc.* 2020; 34(6): 2327-2331. doi: 10.1007/s00464-020-07565-w

71. Stabilini C, East B, Fortelny R, Gillion JF, Lorenz R, Montgomery A, et al. European Hernia Society (EHS) guidance for the management of adult patients with a hernia during the COVID-19 pandemic. *Hernia.* 2020; 24(5): 977-983. doi: 10.1007/s10029-020-02212-8

Сведения об авторах

Ооржак Орлан Валерийович – кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением, ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», e-mail: 05-guz-kokb@kuzdrav.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4478-9520>

Шост Сергей Юрьевич – врач хирург, ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», e-mail: 05-guz-kokb@kuzdrav.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6518-9180>

Мозес Вадим Гельевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vadimmoses@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3269-9018>

Мозес Кира Борисовна – ассистент кафедры поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: kbsolo@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2906-6217>

Павленко Владимир Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: PavlenkoVV@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9439-2049>

Information about the authors

Orlan V. Oorzhak – Cand. Sc. (Med.), Head of the Surgical Department, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, e-mail: 05-guz-kokb@kuzdrav.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4478-9520>

Sergei Y. Shost – Surgeon, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, e-mail: 05-guz-kokb@kuzdrav.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6518-9180>

Vadim G. Mozes – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, e-mail: vadimmoses@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3269-9018>

Kira B. Mozes – Teaching Assistant at the Department of the Outpatient Therapy, Kemerovo State Medical University, e-mail: kbsolo@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2906-6217>

Vladimir V. Pavlenko – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Surgery, Kemerovo State Medical University, e-mail: 05-guz-kokb@kuzdrav.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9439-2049>

Вклад авторов

Ооржак О.В. – написание статьи.

Шост С.Ю. – перевод источников.

Мозес В.Г. – редактирование статьи.

Мозес К.Б. – редактирование статьи.

Павленко В.В. – написание статьи.

РЕДКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ В ГЕРНИОЛОГИИ: СОДЕРЖИМОЕ ГРЫЖЕВОГО МЕШКА – ПЕЧЕНЬ, МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ КАРЦИНОМА, ИНОРОДНОЕ ТЕЛО

Толкачёв К.С.,
Щербатых А.В.,
Калягин А.Н.,
Семендяев А.А.,
Дульский В.А.,
Ступин Д.А.,
Виноградов В.Г.

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

Автор, ответственный за переписку:
Толкачёв Константин Сергеевич,
e-mail: dekanat-ped@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Хирургическое лечение пациентов с послеоперационными вентральными грыжами является одной из актуальных проблем в герниологии. Верификация диагноза послеоперационной вентральной грыжи, как правило, не вызывает затруднений. Вместе с тем могут встречаться сложности в диагностике, связанные с определением истинных размеров грыжевых ворот, содержимым грыжевого мешка. Эти моменты определяются разными факторами: расположением грыжи на передней брюшной стенке; возрастом и полом пациента; анамнезом грыженосительства; объёмом ранее выполненного оперативного вмешательства. Одной из очень редких ситуаций при наружных грыжах живота является ситуация, при которой содержимым грыжевого мешка является часть паренхиматозного органа, опухолевый процесс, а также свободные инородные тела. В исследовании представлены материалы наблюдения трёх пациентов, поступивших для диагностики и лечения в хирургический стационар клиник ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. При обследовании и лечении обнаружено, что в одном наблюдении содержимым грыжевого мешка была часть левой доли печени, в другом наблюдении у пациента с паховой грыжей содержимым грыжевого мешка явилась метастатическая карцинома, и у одной пациентки в грыжевом мешке было обнаружено инородное тело. Всем пациентам выполнено оперативное вмешательство (грыжесечение, герниопластика). Диагноз грыжи передней брюшной стенки подтверждён. Произведён литературный поиск на предмет редких клинических примеров в герниологии. В мировой литературе имеются всего восемь наблюдений, когда содержимым грыжевого мешка являлась часть доли печени, а наличие метастатической карциномы и свободного инородного тела были найдены нами в литературных источниках в качестве единичных наблюдений, описанных известными корифеями в герниологии.

Ключевые слова: *грыжи живота, грыжи передней брюшной стенки, герниопластика, передняя брюшная стенка, послеоперационная грыжа, диагностика вентральных грыж, грыжевой мешок*

Для цитирования: Толкачёв К.С., Щербатых А.В., Калягин А.Н., Семендяев А.А., Дульский В.А., Ступин Д.А., Виноградов В.Г. Редкие наблюдения в герниологии: содержимое грыжевого мешка – печень, метастатическая карцинома, инородное тело. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 243-251. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.22

Статья поступила: 20.04.2021

Статья принята: 30.07.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

RARE CASES IN HERNIOLOGY: THE CONTENTS OF THE HERNIA – PART OF THE LIVER, METASTATIC CARCINOMA, A FOREIGN BODY

Tolkachev K.S.,
Shcherbatykh A.V.,
Kalyagin A.N.,
Semendyaev A.A.,
Dulsky V.A.,
Stupin D.A.,
Vinogradov V.G.

Irkutsk State Medical University
(Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk
664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Konstantin S. Tolkachev,
e-mail: dekanat-ped@yandex.ru

ABSTRACT

Surgical treatment of patients with postoperative ventral hernias is one of the most pressing problems in herniology. Verification of the diagnosis of postoperative ventral hernia is usually not difficult. At the same time, there may be difficulties in diagnosis associated with determining the true size of the hernia orifices, the contents of the hernial sac. These moments are determined by various factors: the location of the hernia on the anterior abdominal wall, the age, sex of the patient, as well as anamnesis of hernia and the volume of surgery previously performed. One of the very rare situations in external abdominal hernias is the situation when the content of the hernial sac is the part of the parenchymal organ, the tumor process, as well as foreign bodies. The study presents the observation materials of three patients admitted for diagnosis and treatment to the surgical hospital clinics of Irkutsk State Medical University. When examined and treated, it was found that in one case the content of the hernia sac included a part of the left lobe of the liver, in another observation, the inguinal hernia sac contained metastatic carcinoma, in the third case – a foreign body was found. All patients underwent surgery (hernioplasty, hernioplasty). Diagnosis of hernia of the anterior abdominal wall was confirmed. A literary search was made for rare clinical examples in herniology. In the world literature, there are only eight observations when the content of the hernia sac was a part of the lobe of the liver; the presence of metastatic carcinoma and a free foreign body we found as single observations described by known specialists in herniology.

Key words: abdominal hernia, hernia of the anterior abdominal wall, hernioplasty, anterior abdominal wall, postoperative hernia, diagnosis of ventral hernia, hernial sac

For citation: Tolkachev K.S., Shcherbatykh A.V., Kalyagin A.N., Semendyaev A.A., Dulsky V.A., Stupin D.A., Vinogradov V.G. Rare cases in herniology: The contents of the hernia – part of the liver, metastatic carcinoma, a foreign body. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 243-251. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.22

Received: 20.04.2021

Accepted: 30.07.2021

Published: 12.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Содержимое грыжевого мешка – это внутренние органы, вышедшие в грыжевой мешок. Чаще грыжевой мешок содержит наиболее подвижные органы брюшной полости – большой сальник, петли тонкой и толстой кишки [1]. В 1929 г. А.П. Крымов в своём известном научном труде описал случаи присутствия желчного пузыря в грыжевом мешке у пациента с грыжей белой линии живота, а также *lig. suspensor. hepatis* у одного из обследуемых лиц [2]. Наличие паренхиматозного органа (доля печени или её часть), по данным литературы, у лиц взрослого возраста – довольно редкая патология. Первый такой случай был описан в 2000 г., когда у пациентки 56 лет был обнаружен периодический болевой синдром в животе в проекции прямых мышц живота, причиной которого являлась грыжа передней брюшной стенки [1]. В своём сообщении зарубежные авторы указывают на то, что подобная клиническая картина (появление болевого синдрома и опухолевидного образования) возникла у 40-летнего мужчины и была связана с тупой травмой живота [3]. В обоих случаях содержимым грыжевого мешка являлась доля печени. В исследовании Н. Neelamraju Lakshmi et al. (2015) сообщается о шести случаях, когда содержимым грыжевого мешка являлась часть левой доли печени [4]. В 2004 г. представлено сообщение о клиническом случае у 45-летней пациентки, в анамнезе у которой была выполнена трансплантация печени [5]. В послеоперационном периоде в зоне операции возникло опухолевидное образование. Содержимым грыжевого мешка в данном наблюдении также являлась доля печени. Исследователи из Турции представили случаи обнаружения в грыжевом мешке левой доли печени у пациентов с разными оперативными вмешательствами в анамнезе по данным мировой литературы с 2000 по 2015 г. (табл. 1) [4, 6, 7, 8].

В источниках имеется описание «доли Риделя», представляющей собой удлинённый участок печёночной ткани, исходящий из края правой или квадратной

доли печени [9], а также имеются указания на наличие так называемых добавочных долей печени, которые могут располагаться в грыжевом мешке или под диафрагмой, и при этом они соединены с органом фиброзным тяжем [10].

В современной доступной литературе мы столкнулись с описанием наличия в грыжевом мешке не органа, а опухолевого процесса [11]. В дореволюционных публикациях указывалась такая возможность формирования новообразований при длительно существующих грыжах. Так, в монографии Н. Кукуджанова (1969) делается указание на то, что содержимым грыжевого мешка в очень редких наблюдениях могут являться злокачественные и доброкачественные опухоли различного генеза. Им представлена классификация, согласно которой различают: 1) внутримешковые опухоли; 2) опухоли грыжевого мешка; 3) внешние опухоли. К злокачественным и доброкачественным опухолям относятся саркомы, карциномы, фибросаркомы, а также фибромы, липомы и кисты. В грыжевом мешке может находиться брыжейка тонкой кишки с фибросаркомой лимфатических узлов, в сальнике могут быть идентифицированы липопластические саркомы и доброкачественные липомы [12].

В исторической литературе нам встретились описания обнаружения 4 случаев внутримешковых опухолей: липомы червеобразного отростка, карциномы аппендикса, фибросаркомы брыжейки и фибромы брыжейки [2]. В 1955 г. исследователи S.S. Fieber и J.T. Wolstenholme сообщили о 6 случаях внутримешковых новообразований, включая рак дивертикула мочевого пузыря, рак мочевого пузыря, липопластической саркомы сальника и фибросаркомы тонкой кишки [12]. Карциномы и другие неопластические процессы в грыжевом мешке описали в 1933 г. G. Carroll и R.G. Jacobs [12].

В стенке грыжевого мешка могут встречаться липомы, фибромиомы и т. д. Так, в одной из цитируемых монографий встречается упоминание о микросаркоме Горбатовского (1882), мезотелиоме [2]. Н.В. Воскресенский и С.Л. Горелик (1965) описывают клинический пример фи-

ТАБЛИЦА 1
СЛУЧАИ ОБНАРУЖЕНИЯ В ГРЫЖЕВОМ МЕШКЕ ЛЕВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ (2000–2015 ГГ.)

Год наблюдения	Возраст, пол	Операция в анамнезе	Доля печени в грыжевом мешке
2000	56 лет, мужской	Не известна	Левая доля печени
2004	45 лет, мужской	Трансплантация печени	Левая доля печени
2005	73 года, женский	Холецистэктомия	Левая доля печени
2009	48 лет, женский	Аорто-коронарное шунтирование	Левая доля печени
2012	81 год, женский	Аорто-коронарное шунтирование	Левая доля печени
2012	70 лет, женский	Холецистэктомия	Левая доля печени
2014	75 лет, женский	Холецистэктомия	Левая доля печени
2015	66 лет, женский	Аорто-коронарное шунтирование	Левая доля печени

TABLE 1
CASES OF DETECTION THE LEFT LOBE OF THE LIVER IN THE HERNIAL SAC (2000–2015)

бросаркомы стенки грыжевого мешка у пациента с паховой грыжей [13].

В тканях, окружающих грыжевой мешок, могут также встречаться опухоли, которые могут быть приняты за грыжу. Встречаются кисты, ангиомы и жировики, увеличение лимфатических узлов, а также семенные кисты [12].

В литературных источниках встречается немногочисленная информация о возможности обнаружения свободно перемещающихся инородных тел или образований в грыжевом мешке. При макроскопическом осмотре данные образования могут резко отличаться по форме и величине, иметь разную поверхность и в своей структуре быть представленными фибринозными отложениями, плотными при пальпации и по своей структуре напоминающими костную ткань. М.И. Павловский сделал заключение о том, что частота обнаружения свободных образований в грыжевом мешке небольшая и составляет около 0,5 % [12]. Он выделил три группы свободных тел: тела, попавшие в грыжевой мешок из свободной брюшной полости; инородные тела, попавшие в грыжевой мешок извне при травмах, конкременты и паразиты; тела, возникшие в результате патологического процесса в самом грыжевом мешке.

У пациентов с клинической картиной ущемления отечественные хирурги при вскрытии грыжевого мешка в крайне редких случаях определяли наличие инородных тел: игл, булавок, костей, желчных и каловых камней. Исходя из личного опыта, по мнению ряда авторов, свободные тела, также обнаруживаемые в грыжевом мешке, могут являться участком большого сальника или жировым привеском толстой кишки [13].

Инородные тела сравнительно больших размеров могут пальпироваться до операции, если же они небольшие – могут быть случайной находкой на операции.

Хирургическая клиника ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (ИГМУ) является одной из ведущих клиник г. Иркутска, где выполняется наибольшее количество оперативных вмешательств с использованием как традиционных (пластика местными тканями), так и преимущественно современных (безнатяжных) способов пластики по поводу грыж передней брюшной стенки с различными локализациями. В настоящее время клиника обладает современным диагностическим и лечебным оборудованием для лечения пациентов разной степени сложности с данной патологией. Нами произведен ретроспективный анализ 2256 историй болезни за период с 2006 по 2020 г. Нас интересовали нестандартные ситуации, когда содержимое грыжевого мешка верифицировалось как редкая ситуация. Мы представляем 3 (0,13 %) интересных и редких клинических наблюдения из нашей практики за этот период: пациента с невосправимой косой паховой грыжей слева, пациентки с послеоперационной невосправимой грыжей передней брюшной стенки (MW4R0 по классификации SWR) и пациентки с невосправимой пупочной грыжей.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент Б., 66 лет поступил 9.03.2006 на плановое хирургическое лечение с направительным диагнозом: невосправимая косая паховая грыжа слева. Поступил в клинику ИГМУ с жалобами на наличие плотного не вправляемого в брюшную полость, болезненного новообразования в паховой области слева. Болен в течение 3 месяцев, когда после физической нагрузки отметил появление в левой паховой области опухолевидного вправляемого в брюшную полость образования. Примерно за 1 месяц до госпитализации образование стало невосправимым, плотным, появился болезненный дискомфорт в левой паховой области. Обследован амбулаторно по месту жительства: 05.02.2006 выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости. Заключение: признаки паховой грыжи слева. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, проведенное 10.02.2006, показало умеренную водянку левого яичка, объемное образование паховой области слева(?). Консультирован онкологом в Иркутском областном онкологическом диспансере 09.02.2006: паховая грыжа слева, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, клиническая группа 1б (данных, свидетельствующих об онкологическом процессе, не найдено). На электрокардиограмме (ЭКГ): умеренная синусовая тахикардия (86 уд./мин); преобладание потенциалов левого желудочка; синдром ранней или реполяризации желудочков, боковой вариант; умеренные нарушения процессов реполяризации левого желудочка. Рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях (26.01.2006) патологии не выявила. В клинике ИГМУ проведена повторная ЭКГ: выявлена неполная блокада правой ножки пучка Гиса. На момент поступления пациента в хирургическое отделение в клиниках ИГМУ отсутствовала техническая возможность проведения МСКТ.

При объективном осмотре: общее состояние пациента при поступлении удовлетворительное, тип телосложения астенический, пониженного питания. Кожный покров и видимые слизистые бледно-розовой окраски, чистые. Периферические группы лимфатических узлов не увеличены и не пальпируются. Костно-мышечная система развита правильно. Живот слегка увеличен в объеме, мягкий, безболезненный. Печень умеренно выступает из-под реберной дуги, край несколько закруглен. Отделы толстой кишки без особенностей. Локально в левой паховой области, по ходу семенного канатика, определяется плотноэластическое, гладкое, слегка болезненное, ограниченно смещаемое опухолевидное образование продолговатой формы, размером 10 × 6 × 4 см. Образование перекрывает наружное паховое кольцо, не вправимо в брюшную полость (рис. 1).

Общеклинические и биохимические анализы – в пределах физиологической нормы: лейкоциты (WBC, white blood cells) – $7,2 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин (HGB, hemoglobin) – 159 г/л; эритроциты (RBC, red blood cells) – $4,8 \times 10^{12}/\text{л}$; скорость оседания эритроцитов – 19 мм/ч; УМСС отрицательный; глюкоза – 4,3 ммоль/л.



РИС. 1.
 Пациент Б. Объективный осмотр левой паховой области
FIG. 1.
 Patient B. Objective examination of the left inguinal region

10.03.2006 выполнено оперативное вмешательство: грыжесечение, пластика пахового канала по Постемпскому. Из протокола операции: под внутривенной анестезией косым разрезом в левой паховой области обнажён и вскрыт апоневроз по ходу пахового канала. При ревизии определяется плотное, фиксированное в элементах семенного канатика новообразование размером 10 × 6 × 4 см, яичко расположено ниже, интактно (рис. 2).



РИС. 2.
 Пациент Б. Ревизия элементов семенного канатика
FIG. 2.
 Patient B. Revision of elements of the testicular cord

В месте опухоли элементы канатика и сосуды не дифференцируются. Брюшина вскрыта по передней полуокружности наружного пахового кольца (рис. 3).

Выявляется прядь сальника, заполненная метастатическими узлами размерами до 1,5 см. При освобождении ворот выделилось до 0,5 л асцитической жидкости. Сальник с метастатическими узлами резецирован и удалён единым комплексом с опухолью, семенным канатиком и яичком. При пальцевой ревизии брюшной полости определяются множественные метастазы по всему сальнику, брюшине, кишечнику, верифицирован канце-

роматоз брюшной полости. Паховый канал восстановлен путём дубликатурной пластики по типу Постемпского с оставлением выпускника в подкожно-жировую клетчатку. Макропрепарат представлен грыжевым мешком, содержащим прядь сальника с фиксированной опухолью размером 10 × 6 × 4 см, которая интимно связана с элементами семенного канатика, на разрезе имеет вид «варёного рыбьего мяса» (рис. 4).

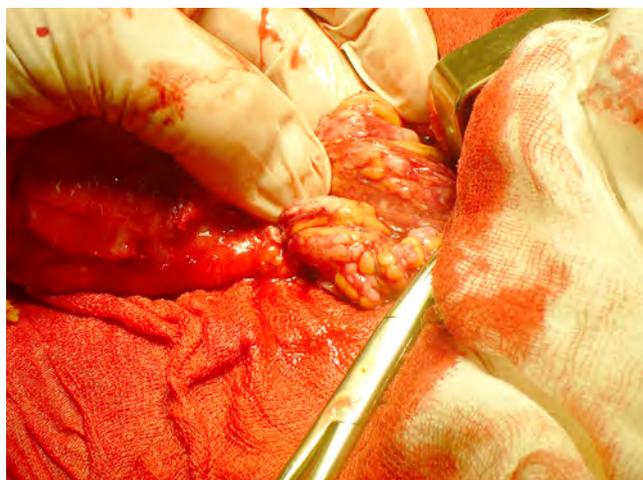


РИС. 3.
 Пациент Б. Метастатическая прядь большого сальника
FIG. 3.
 Patient B. Metastatic strand of the greater omentum

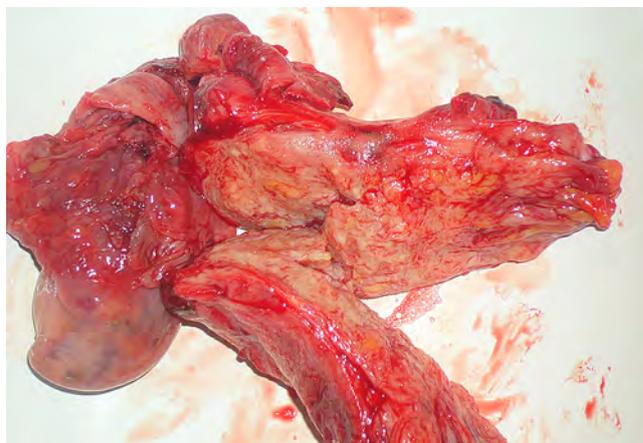


РИС. 4.
 Макропрепарат: конгломерат лимфоузлов с метастазами низкодифференцированной аденокарциномы
FIG. 4.
 Macropreparation: a conglomerate of lymph nodes with metastases of low-differentiated adenocarcinoma

Гистологическое заключение: конгломерат лимфоузлов с метастазами низкодифференцированной аденокарциномы с прорастанием окружающей клетчатки, эмболы сосудов. Послеоперационный период протекал относительно гладко, в течение 4 дней отмечалось выделение асцитической жидкости. Рана зажила первичным натяжением, но отмечалась специфическая инфильтрация мягких тканей. Пациент выписан под наблюдение врача-онколога по месту жи-

тельства. Дальнейшая связь с пациентом, к сожалению, потеряна.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка Г., 40 лет, поступила в хирургическое отделение 16.01.2010 с жалобами на наличие частично вправимой пупочной грыжи. Болея в течение 10 лет, когда впервые после физической нагрузки появилось небольшое выпячивание в области пупка. За последнее время опухолевидное образование перестало быть вправимым в брюшную полость. Пациентка отмечает наличие плотного образования до 1,5 см в диаметре, при попытке вправления грыжи появилась сильная боль в области пупка. При осмотре состояние удовлетворительное. Пациентка правильного телосложения, обычного питания. Кожный покров и видимые слизистые телесной окраски, подкожно-жировой слой выражен удовлетворительно. Периферические лимфоузлы не увеличены, пальпация зон их локализации безболезненна. При аускультации дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс – 72 уд./мин, артериальное давление – 130/90 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Локально в пупочной области: при пальпации – опухолевидное образование округлой формы, болезненное при пальпации, диаметром около 3 см, мягко-эластической консистенции, содержащее плотное включение до 1 см в диаметре.

В плановом порядке 17.01.2017 выполнено пупочное грыжесечение. Выделен и вскрыт грыжевой мешок размером 4 × 3 × 2 см, в его стенке – мешковидное углубление, содержащее плотный конкремент оранжево-красного цвета с прозрачными отливами до 1 см в диаметре. Разделить конкремент на части не представляется возможным из-за его плотности. Конкремент свободно выделился из дивертикула (рис. 5).

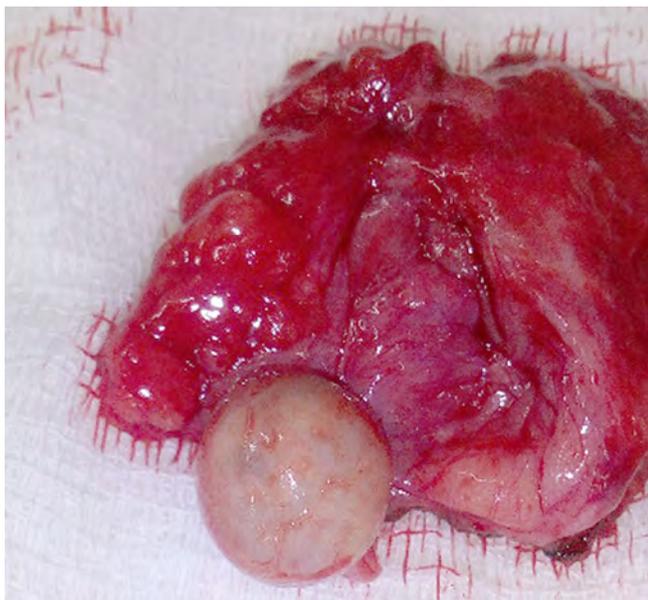


РИС. 5.
Содержимое грыжевого мешка – плотный конкремент

FIG. 5.
The hernia sac contents – a dense concrement

Мешок иссечён. Выполнена пластика дефекта местными тканями по Мейо. Послойно наложены швы на рану. Заживление раны происходило первичным натяжением. На гистологическом заключении: грыжевой мешок с элементами хронического воспаления, структура конкремента не идентифицирована из-за его плотности.

Клиническое наблюдение № 3

Пациентка М., 60 лет, поступила в хирургическую клинику ИГМУ в плановом порядке в 2017 г. При поступлении жалобы на наличие опухолевидного образования в проекции послеоперационного рубца, периодический болевой синдром, дискомфорт в этой зоне при физической нагрузке и в покое, косметический дефект, снижение качества жизни. В анамнезе у пациентки лапаротомия, холецистэктомия. Выписана из стационара без особенностей. Через 2,5 месяца с момента выписки после физической нагрузки в проекции послеоперационного рубца сформировалось опухолевидное образование, которое увеличилось в размерах, стали беспокоить вышеперечисленные жалобы. Пациентка осмотрена в плановом порядке, госпитализирована для оперативного лечения. При осмотре: пациентка повышенного питания, ожирение 2-й степени. Локально: по средней линии живота – старый послеоперационный рубец протяжённостью около 20 см (после верхнесрединной лапаротомии). В проекции рубца опухолевидное образование размером 20 × 15 см, овальной формы, при пальпации – плотноэластической консистенции, гладкое, незначительно болезненное, не вправимое в брюшную полость; симптом кашлевого толчка положительный. Кожный покров над опухолевидным образованием не изменён (рис. 6).



РИС. 6.
Пациентка М. Живот при объективном осмотре

FIG. 6.
Patient M. Abdomen during physical examination

Пациентка обследована согласно стандартному протоколу. Анализы крови и мочи в норме: WBC – $5,2 \times 10^9$ /л, HGB – 155 г/л, RBC – $5,3 \times 10^{12}$ /л, гематокрит – 47,4 %, билирубин общий – 11,3 ммоль/л, альфа-амилаза крови – 149 Ед/л, аспартатаминотрансфераза – 14,0 Ед/л, аланинаминотрансфераза – 24,7 Ед/л, фибриноген – 2,0 г/л. По заключению ультразвукового исследования органов брюшной полости определены сонографические признаки диффузных изменений печёночной ткани и поджелудочной железы, признаки нефроптоза первой степени. На ЭКГ – синусовый ритм, умеренные нарушения процессов реполяризации. Фиброгастродуоденоскопия выявила смешанный гастродуоденит. Результат спирографии – в пределах нормы. Выполнена МСКТ органов брюшной полости (рис. 7, 8). Из протокола: по срединной линии определяется грыжевое выпячивание с шириной грыжевых ворот до 17 см, расположенное от мечевидного отростка на протяжении 25 см. Содержимым грыжевого мешка являются часть левой доли печени, часть желудка, жировая клетчатка, поперечная ободочная кишка, петли тонкой кишки. Печень с ровными контурами, увеличена в размерах (кранио-каудальный размер – 18,7 см), однородной структуры, сниженной плотности (43 ед. Н). Диаметр *ductus hepaticus dexter et sinister* – в пределах нормы, диаметр *ductus choledohus* – 7 мм, *vesicae biliaris* удалён. Томографически поджелудочная железа без патологических изменений. Парапанкреальные прослойки сохранены. Контуров селезёнки ровные, плотность ткани не изменена. Надпочечники, почки расположены обычно, форма и размеры не изменены. Жировая клетчатка брюшной полости не инфильтрирована. Забрюшинные лимфоузлы не увеличены. Свободная жидкость не определяется.

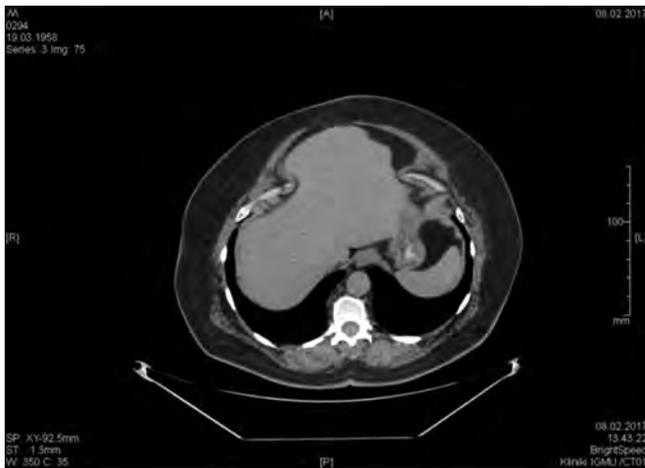


РИС. 7.
Пациентка М. МСКТ. DS: послеоперационная невправимая грыжа передней брюшной стенки, тип MW4R0 по классификации SWR. Содержимое грыжевого мешка – часть левой доли печени

FIG. 7.
Patient M. MSCT. DS: postoperative irreducible hernia of the anterior abdominal wall, type MW4R0 according to the SWR classification. The contents of the hernial sac – a part of the left lobe of the liver



РИС. 8.
Пациентка М. МСКТ. DS: послеоперационная невправимая грыжа передней брюшной стенки, тип MW4R0 по классификации SWR. Содержимое грыжевого мешка. Размер грыжевых ворот – 17,4 см

FIG. 8.
Patient M. MSCT. DS: postoperative irreducible hernia of the anterior abdominal wall, type MW4R0 according to the SWR classification. The contents of the hernial sac. The size of the hernia gate – 17.4 cm

В результате обследования пациентке выставлен диагноз: послеоперационная невправимая грыжа передней брюшной стенки типа MW4R0 по классификации SWR. Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь 2-й степени, риск 3. Хроническая сердечная недостаточность 1-й стадии, функциональный класс 1. Ожирение 2-й степени. Индекс массы тела – 32 кг/м^2 . Пациентке выполнено оперативное вмешательство: грыжесечение, ретромускулярная аллопластика сетчатым протезом «Линтекс» (Россия). На операции определено, что большую часть грыжевого мешка занимает левая доля печени, в небольшом объёме – ткань желудка, жировая клетчатка, поперечная ободочная кишка, петли тонкой кишки. В грыжевом мешке, а также в брюшной полости выявлен умеренный спаечный процесс, висцеролиз выполнен с техническими трудностями. Содержимое грыжевого мешка – без признаков ущемления. Часть левой доли печени – без особенностей. Добавочных долей печени не обнаружено. Подготовлена площадка в ретромускулярном пространстве для фиксации сетчатого протеза, выкроен протез фирмы «Линтекс». Произведена фиксация протеза трансфасциальными швами в 6 точках. Установлены 2 дренажа по Редону ретромускулярно, 2 дренажа – в подкожно-жировую клетчатку. На рану наложен косметический шов. Течение послеоперационного периода протекало без осложнений. Дренажи удалены на 10-е сутки. На УЗИ-контроле мягких тканей передней брюшной стенки: без особенностей. УЗИ-контроль органов брюшной полости: без патологии, паренхима печени без особенностей, свободной жидкости в брюшной полости нет. Контрольные клинические анализы – без патологии. С рекомендациями пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 12-е сутки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами представлены редкие случаи в герниологии. Обращает внимание на себя тот момент, что в одном из представленных наблюдений содержимым грыжевого мешка являлась часть левой доли печени. По данным зарубежной литературы с 2000 г. по настоящее время, имеются всего восемь подобных наблюдений наличия части печени в грыжевом мешке, а в отечественной литературе подобных наблюдений мы не встретили. Также очень редким клиническим примером является метастатическая карцинома и свободное тело грыжевого мешка, что, по данным литературы, нашло своё отражение только в классических монографиях прошлого века – А.П. Крымова, И.П. Кукуджанова, Н.В. Воскресенского и С.Л. Горелика [2, 12, 13]. Уникальность подобного наблюдения заслуживает внимания врачей, сталкивающихся с диагностикой и лечением данной категории больных.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тоскин К.Д., Жебровский В.В. *Грыжи передней брюшной стенки*. М.: Медицина; 1990: 270.
2. Крымов А.П. *Учение о грыжах*. М.; Ленинград: Практическая медицина; 1929: 552.
3. Eken H, Isik A, Buyukakincak S, Yilmaz I, Firat D, Cimen O. Incarceration of the left hepatic lobe in incisional hernia: A case report. *Ann Med Surg*. 2015; 4(3): 208-210. doi: 10.1016/j.amsu.2015.05.009
4. Neelamraju Lakshmi H, Saini D, Om P, Bagree R. A ventral incisional hernia with herniation of the left hepatic lobe and review of the literature. *BMJ Case Rep*. 2015; 2015: bcr2014207162. doi: 10.1136/bcr-2014-207162
5. Sheer TA, Runyon BA. Recurrent massive steatosis with liver herniation following transplantation. *Liver Transpl*. 2004; 10(10): 1324-1325. doi: 10.1002/lt.20201
6. Adeonigbagbe O, Ali K, Bradnock H. Herniation of the liver through the rectus muscle presenting as persistent abdominal pain. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(7): 1841-1842. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02151.x
7. Al Ani AH, Al Badra MYR, Al Kaisy S, Abdulmoneim H, Abdulkhakim H, Al Jowher Z, et al. Left hepatic lobe herniating through sternotomy incision. *Clin Surg*. 2017; 2: 1686.
8. Sabbah-Briffaut E, Houfflin-Debarge V, Sfeir R, Devisme L, Dubos JP, Puech F, et al. Les hépatocèles exclusives. Evaluation du pronostic. A propos de 11 observations [Liver hernia. Prognosis and report of 11 cases]. *J Gynecol. Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008; 37(4): 379-384. doi: 10.1016/j.jgyn.2007.10.003

9. Reitemeier RJ, Butt HR, Bagenstoss AH. Riedel's lobe of the liver. *Gastroenterology*. 1958; 34: 1090-1095.

10. Laaksonen E, Silvasti S, Hakala T. Right-sided Bochdalek hernia in an adult: a case report. *J Med Case Reports*. 2009; 3: 9291. doi: 10.1186/1752-1947-3-9291

11. Ганжий В.В., Новак С.А., Акиншин В.П., Колесник И.П., Баранов Е.И. Случай диагностики рака сигмовидной кишки, осложнённого острой толстокишечной непроходимостью, симулирующего ущемлённую паховую грыжу. *Украинский журнал хирургии*. 2013; 4(23): 116-117.

12. Кукуджанов Н.И. *Паховые грыжи*. М.: Медицина; 1969: 440.

13. Воскресенский Н.В., Горелик С.Л. *Хирургия грыж брюшной стенки*. М.: Медицина; 1965: 328.

REFERENCES

1. Toskin KD, Zhebrovsky VV. *Hernia of the anterior abdominal wall*. Moscow: Meditsina; 1990: 270. (In Russ.).
2. Krymov A.P. *Herniology*. Moscow; Leningrad: Prakticheskaya meditsina; 1929: 552. (In Russ.).
3. Eken H, Isik A, Buyukakincak S, Yilmaz I, Firat D, Cimen O. Incarceration of the left hepatic lobe in incisional hernia: A case report. *Ann Med Surg*. 2015; 4(3): 208-210. doi: 10.1016/j.amsu.2015.05.009
4. Neelamraju Lakshmi H, Saini D, Om P, Bagree R. A ventral incisional hernia with herniation of the left hepatic lobe and review of the literature. *BMJ Case Rep*. 2015; 2015: bcr2014207162. doi: 10.1136/bcr-2014-207162
5. Sheer TA, Runyon BA. Recurrent massive steatosis with liver herniation following transplantation. *Liver Transpl*. 2004; 10(10): 1324-1325. doi: 10.1002/lt.20201
6. Adeonigbagbe O, Ali K, Bradnock H. Herniation of the liver through the rectus muscle presenting as persistent abdominal pain. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(7): 1841-1842. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02151.x
7. Al Ani AH, Al Badra MYR, Al Kaisy S, Abdulmoneim H, Abdulkhakim H, Al Jowher Z, et al. Left hepatic lobe herniating through sternotomy incision. *Clin Surg*. 2017; 2: 1686.
8. Sabbah-Briffaut E, Houfflin-Debarge V, Sfeir R, Devisme L, Dubos JP, Puech F, et al. Les hépatocèles exclusives. Evaluation du pronostic. A propos de 11 observations [Liver hernia. Prognosis and report of 11 cases]. *J Gynecol. Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008; 37(4): 379-384. doi: 10.1016/j.jgyn.2007.10.003
9. Reitemeier RJ, Butt HR, Bagenstoss AH. Riedel's lobe of the liver. *Gastroenterology*. 1958; 34: 1090-1095.
10. Laaksonen E, Silvasti S, Hakala T. Right-sided Bochdalek hernia in an adult: a case report. *J Med Case Reports*. 2009; 3: 9291. doi: 10.1186/1752-1947-3-9291
11. Ganzhiy VV, Novak SA, Akinshin VP, Kolesnik IP, Baranov EI. A case of diagnosing sigmoid colon cancer complicated by acute colonic obstruction simulating a strangulated inguinal hernia. *Ukrainian Journal of Surgery*. 2013; 4(23): 116-117. (In Russ.).
12. Kukudzhanov NI. *Inguinal hernia*. Moscow: Meditsina; 1969: 440. (In Russ.).
13. Voskresensky NV, Gorelik SL. *Abdominal wall hernia surgery*. Moscow: Meditsina; 1965: 328. (In Russ.).

Сведения об авторах

Толкачёв Константин Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: dekanat-ped@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5709-5851>

Щербатых Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: irkutskii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1990-1207>

Калягин Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: prorector-med@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

Семендяев Андрей Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: stupindimitri@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4107-6285>

Дульский Вадим Алексеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vdulski@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8483-8692>

Ступин Дмитрий Андреевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: stupindima@stupindima.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0687-4804>

Виноградов Валентин Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vinogradov.travma@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6470-3800>

Information about the authors

Konstantin S. Tolkahev – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Intermediate Level Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: dekanat-ped@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5709-5851>

Andrey V. Shcherbatiykh – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Intermediate Level Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: irkutskii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1990-1207>

Alexsey N. Kalyagin – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: prorector-med@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

Andrey A. Semendyaev – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Pediatric and Adolescent Gynecology, Irkutsk State Medical University, e-mail: stupindimitri@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4107-6285>

Vadim A. Dulsky – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Outpatient Therapy and General Practice, Irkutsk State Medical University, e-mail: vdulski@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8483-8692>

Dmitry A. Stupin – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Pediatric and Adolescent Gynecology, Irkutsk State Medical University, e-mail: stupindima@stupindima.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0687-4804>

Valentin G. Vinogradov – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Traumatology and Orthopedics, Irkutsk State Medical University, e-mail: vinogradov.travma@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6470-3800>

Вклад авторов

Толкачёв К.С. – концепция и дизайн статьи, поиск материала, обработка исходного материала, написание текста.

Щербатых А.В. – дизайн статьи, редактирование текста, финальное утверждение рукописи.

Калягин А.Н. – редактирование текста, диагностика и обследование пациентов на догоспитальном этапе.

Семендяев А.А. – редактирование текста, диагностика и обследование пациентов на догоспитальном этапе.

Дульский В.А. – редактирование текста, диагностика и обследование пациентов на догоспитальном этапе.

Ступин Д.А. – поиск литературы, работа с графическими редакторами.

Виноградов В.Г. – редактирование текста, анализ источников литературы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА МЕЛАТОНИНА, ОКСИДА АЛЮМИНИЯ И ПОЛИМЕТИЛСИЛОКСАНА НА КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ СЕЛЕЗЁНКИ МЫШЕЙ, СОДЕРЖАВШИХСЯ В УСЛОВИЯХ КРУГЛОСУТОЧНОГО ОСВЕЩЕНИЯ

Шурлыгина А.В.¹,
Мичурина С.В.¹,
Рачковская Л.Н.¹,
Серых А.Е.¹,
Мирошниченко С.М.^{1,2},
Рачковский Э.Э.¹,
Королев М.А.¹,
Летягин А.Ю.¹

¹ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2, Россия)

² ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Мичурина Светлана Викторовна,
e-mail: michurinasv3000@gmail.com

Статья поступила: 09.06.2021

Статья принята: 24.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

РЕЗЮМЕ

Известно, что циркадный ритм продуцирования мелатонина зависит от интенсивности освещения. Нарушение светового режима приводит к подавлению синтеза мелатонина и развитию десинхроноза, что увеличивает риск развития ряда патологий. В связи с этим, актуален поиск возможностей восстановления нарушенных циркадианных ритмов и особенно коррекции иммунных дисфункций, которые возникают в этих ситуациях.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния комплекса мелатонина, оксида алюминия и полиметилсилоксана на лимфоциты селезёнки мышей, содержащихся при круглосуточном освещении.

Материалы и методы. Мыши линии C57Bl/6J в течение 14 суток содержались при круглосуточном освещении, на фоне которого им внутривенно вводили дистиллированную воду, оксид алюминия с полидиметилсилоксаном, мелатонин и комплекс мелатонина, оксида алюминия и полиметилсилоксана (новый препарат, разработанный в Научно-исследовательском институте клинической и экспериментальной лимфологии – филиале ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»; Патент РФ № 2577580, 2016), представленный комплексом пористого материала (оксид алюминия с полидиметилсилоксаном) и мелатонином, иммобилизованным в порах, из которых он постепенно высвобождается в жидкой среде. Контролем служили интактные животные, содержащиеся при световом режиме СТ 12/12 и при круглосуточном освещении. Иммунофенотипирование В- и Т-лимфоцитов селезёнки проводили на проточном цитофлуориметре с моноклональными антителами APC CD3 и FITC CD19. Для изучения распределения клеток по стадиям клеточного цикла в спленоцитах измеряли количество внутриядерной ДНК по уровню включения иодид пропидия.

Результаты. Проточная цитометрия распределения В- и Т-лимфоцитов селезёнки у самцов мышей линии C57Bl/6J, содержащихся в условиях круглосуточного освещения (КО 24/0 ч), выявила снижение процентного содержания количества В-лимфоцитов и повышение количества Т-лимфоцитов по сравнению с животными, содержащимися в условиях стандартного режима освещения (фотопериод свет/темнота – 14/10 ч). Соотношение CD19+/CD3+-лимфоцитов селезёнки у мышей, находившихся в условиях КО, значительно понижается (в 1,5 раза) по сравнению с интактными животными ($p \leq 0,001$).

Введение чистого и модифицированного мелатонина (Комплекса М) животным, содержащимся в условиях круглосуточного освещения, оказывает одинаково выраженный нормализующий эффект на клеточный состав В- (CD19) и Т- (CD3) лимфоцитов селезёнки, приводя значения исследуемых показателей к значениям контрольных величин у интактных животных ($p \leq 0,001$). Круглосуточное освещение влияет на пролиферативный потенциал спленоцитов, снижая количество клеток в фазе G2/M, по сравнению с животными, получавшими мелатонин ($p \leq 0,050$). Введение мелатонина приводит к повышению процента клеток в фазе G2/M по отношению к группе плацебо ($p \leq 0,050$). В группе мышей, получавших Комплекс М, выявлено наибольшее повышение клеток в фазах S + G2/M и наибольший процент клеток в фазе G2/M по сравнению с группой контроль плацебо ($p \leq 0,050$).

Заключение. Комплекс мелатонина, оксида алюминия и полиметилсилоксана обладает дополнительными иммуотропными свойствами по отношению к молекуле-модификатору, которые, по-видимому, обусловлены совместным иммуностимулирующим действием мелатонина и лимфостимулирующим действием сорбента. Мелатонин в составе комплекса более стабильно проявляет свои свойства.

Ключевые слова: лимфоциты, селезёнка, клеточный цикл, мелатонин, оксид алюминия, полидиметилсилоксан, круглосуточное освещение

Для цитирования: Шурлыгина А.В., Мичурина С.В., Рачковская Л.Н., Серых А.Е., Мирошниченко С.М., Рачковский Э.Э., Королев М.А., Летягин А.Ю. Влияние комплекса мелатонина, оксида алюминия и полиметилсилоксана на клеточный состав селезёнки мышей, содержащихся в условиях круглосуточного освещения. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 252-264. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.23

THE EFFECT OF A COMPLEX OF MELATONIN, ALUMINUM OXIDE AND POLYMETHYLSILOXANE ON THE CELLULAR COMPOSITION OF THE MICE SPLEEN KEPT IN ROUND-THE-CLOCK LIGHTING CONDITIONS

Shurlygina A.V.¹,
 Michurina S.V.¹,
 Rachkovskaya L.N.¹,
 Serykh A.E.¹,
 Mirosnichenko S.M.^{1,2},
 Rachkovsky E.E.¹,
 Korolev M.A.¹,
 Letyagin A.Yu.¹

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Timakova str. 2, Novosibirsk 630060, Russian Federation)

² Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Timakova str. 2, Novosibirsk 630060, Russian Federation)

Corresponding author:
 Svetlana V. Michurina,
 e-mail: michurinasv3000@gmail.com

ABSTRACT

It is known that the circadian rhythm of melatonin production depends on the intensity of illumination. Violation of the light regime leads to suppression of melatonin synthesis and the development of desynchronization, which increases the risk of developing a number of pathologies. In this regard, it is relevant to search for opportunities to restore disturbed circadian rhythms and, especially, to correct immune dysfunctions that occur in these situations.

The aim of this study was to examine the effect of a complex of melatonin, aluminum oxide and polymethylsiloxane on the lymphocytes of the spleen of mice kept under round-the-clock lighting.

Materials and methods. Mice of the C57Bl/6J line were kept under round-the-clock lighting for 14 days, against which they were intragastrically injected with distilled water, aluminum oxide with polydimethylsiloxane, melatonin and a complex of melatonin, aluminum oxide and polymethylsiloxane (a new drug developed by the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS; Patent of Russian Federation No. 2577580, 2016), represented by a complex of porous material (aluminum oxide with polydimethylsiloxane) and melatonin, immobilized in the pores, from which it is gradually released in a liquid medium. Intact animals kept under the light regime of ST 12/12 and under round-the-clock lighting served as a control. Immunophenotyping of spleen B- and T-lymphocytes was performed on a flow cytometer with monoclonal antibodies APC CD3 and FITC CD19. For studying the distribution of cells by stages of the cell cycle in splenocytes, the amount of intracellular DNA was measured by the level of inclusion of propidium iodide.

Results. Flow cytometry of the distribution of B- and T-lymphocytes of the spleen in male mice of the C57Bl/6J line kept under round-the-clock lighting conditions (KO 24/0 h) revealed a decrease in the percentage of B-lymphocytes and an increase in the number of T-lymphocytes, compared with animals kept under standard lighting conditions (the light/dark photoperiod – 14/10 hours). The ratio of CD19+/CD3+ lymphocytes of the spleen in mice under the conditions of KO significantly decreases (1.5 times) compared to intact animals ($p \leq 0.001$). The administration of pure and modified melatonin (Complex M) to animals kept under round-the-clock lighting conditions has an equally pronounced normalizing effect on the cellular composition of B- (CD19) and T- (CD3) lymphocytes of the spleen, bringing the values of the studied parameters to the control values of the intact animals ($p \leq 0.001$). Round-the-clock lighting affects the proliferative potential of splenocytes, reducing the number of cells in the G2/M phase, compared with animals treated with melatonin ($p \leq 0.050$). The introduction of melatonin leads to an increase in the percentage of cells in the G2/M phase relative to the placebo group ($p \leq 0.050$). In the group of mice treated with Complex M, the greatest increase in cells at the S + G2/M phases and the highest percentage of cells at the G2/M phase were revealed compared to the placebo control group ($p \leq 0.050$).

Conclusion. The complex of melatonin, aluminum oxide and polymethylsiloxane has additional immunotropic properties in relation to the modifier molecule, which, apparently, are due to the joint immunostimulating effect of melatonin and the lymphostimulating effect of the sorbent. Melatonin in the composition of the complex shows its properties more stably.

Received: 09.06.2021

Accepted: 24.08.2021

Published: 12.10.2021

Key words: *lymphocytes, spleen, cell cycle, melatonin, aluminum oxide, polydimethylsiloxane, round-the-clock lighting*

For citation: Shurlygina A.V., Michurina S.V., Rachkovskaya L.N., Serykh A.E., Miroshnichenko S.M., Rachkovsky E.E., Korolev M.A., Letyagin A.Yu. The effect of a complex of melatonin, aluminum oxide and polymethylsiloxane on the cellular composition of the mice spleen kept in round-the-clock lighting conditions. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 252-264. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.23

ВВЕДЕНИЕ

Мелатонин является индоламином, вырабатываемым в шишковидной железе головного мозга или эпифизе в тёмное время суток. Этот гормон регулирует циркадные ритмы, такие как ритм сна и бодрствования, нейроэндокринные ритмы, температурные циклы тела посредством своего действия на рецепторы MT1 и MT2 [1]. Употребление мелатонина *per os* вызывает усталость, сонливость и уменьшение латентности сна. Нарушения циркадных ритмов связаны с нарушениями сна и развитием ряда патологических состояний, среди которых можно назвать иммунодепрессию, психоэмоциональные и метаболические нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, рак [2]. Помимо хорошо известных эффектов мелатонина на регуляцию ритмов сна и бодрствования, мелатонин рассматривается как эндогенный синхронизатор и хронобиотическая молекула, то есть вещество, которое усиливает колебания или регулирует синхронизацию центральных биологических часов, расположенных в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, повышая стабилизацию ритмов различных функций организма. Мелатонин рассматривают как внутренний времяздател в сложной сети циркадных часов: в качестве основного гормонального сигнала мелатонин через свой ежедневный ритм секреции посылает временные сигналы к многочисленным тканевым мишеням, где присутствуют рецепторы мелатонина, стимулируя циркадные ритмы в некоторых тканевых структурах, таких как адеиногипофиз, или синхронизирующие периферические осцилляторы, такие как надпочечники, органы иммунной системы, поджелудочная железа, печень, почки, сердце, лёгкие, жир, кишечник и т. д. Циркадные ритмы, а точнее сеть циркадных часов, обеспечивают временную организацию биологических функций в связи с периодическими изменениями окружающей среды и, следовательно, отражают адаптацию к окружающей среде. Так, например, ритм сна/бодрствования, связанный с биологическими циркадными ритмами, можно считать адаптацией к циклу смены дня и ночи. Кроме того, синхронизация мелатонином периферических осцилляторов отражает адаптацию индивидуума к внутренней и внешней среде [1, 2].

Что касается роли мелатонина в регуляции иммунитета, то мелатонин оказывает прямое иммуностимулирующее действие на животных и человека [3]. Действительно, мелатонин стимулирует выработку цитокинов и, в частности, интерлейкинов (IL-2, IL-6, IL-12) [4]. Кроме того, мелатонин усиливает иммунный ответ Т-хелперов [5]. Антиоксидантные эффекты мелатонина также способствуют его иммуностимулирующему действию [4] и оказывают косвенное влияние на иммунную систему, уменьшая образование оксида азота, что способствует снижению воспалительного ответа [6]. Как предполагают A.I. Esquifino et al. [7], мелатонин может представлять собой сигнал времени для иммунной сети.

В современных реалиях увеличилась распространённость ситуаций, при которых в повседневной жизни человека нарушается световой режим. Это влечёт за со-

бой снижение синтеза мелатонина в тёмное время суток и повышает частоту развития рака, возникновения психоэмоциональных расстройств, ведёт к ускоренному старению, нарушению иммунитета и др. [8]. Мелатонин влияет на дифференцировку лимфоцитов, активность воспаления, силу иммунного ответа. Мелатонин может регулировать активацию Т/В-клеток, играя критическую роль в регуляции иммунного баланса [9]. В связи с этим важно изучить влияние нарушения светового режима на органы иммунной системы и возможности коррекции иммунных нарушений при помощи нового мелатонин-содержащего препарата (Комплекс М), синтезированного в лаборатории фармацевтических технологий Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН) [10].

Необходимость создания нового препарата мелатонина была обусловлена следующими причинами. После внутривенного введения мелатонин быстро выводится из организма (период полувыведения составляет от 0,5 до 5,6 минуты). После внутривенного или перорального введения мелатонин быстро метаболизируется, главным образом, в печени и вторично в почках. После приёма внутрь пик концентрации в плазме возникает в течение 60 минут. Последующее уменьшение концентрации мелатонина в плазме является двухфазным с периодом полураспада соответственно 2 и 20 минут [11]. Потребление обычной дозы (то есть от 1 до 5 мг) позволяет в течение часа после приёма пищи получать концентрации мелатонина в 10–100 раз выше, чем физиологический ночной пик, с возвратом к базальным концентрациям через 4–8 часов. Биодоступность варьировала от 10 до 56 % (в среднем – 33 %). Однако для применения в терапевтических целях такого кратковременного содержания повышенных концентраций мелатонина в крови оказывается явно недостаточно.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния комплекса мелатонина, оксида алюминия и полиметилсилоксана на лимфоциты селезёнки мышей, содержащихся при круглосуточном освещении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн эксперимента

Самцов мышей C57Bl/6J SPF статуса ($n = 36$), в возрасте 10–12 недель, содержали в контролируемых барьерных помещениях ЦКП «SPF-виварий» (RFMEFI61914X0005 и RFMEFI62114X0010) ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН». Еду (сбалансированный гранулированный корм SSNIFF, Германия) и воду животным предоставляли *at libitum*.

Были сформированы следующие группы:

1. *Интактные животные* ($n = 6$) содержались при стандартном режиме освещения – фотопериод свет/темнота: 14/10 ч, при этом к светлой фазе суток относили плавное увеличение освещённости до дневных значений в течение 1 часа (рассвет) и плавное уменьшение значений освещённости до полного выключения в течение 1 часа (закат);

2. *Мыши группы КО* ($n = 6$) содержались в течение 14 суток в условиях круглосуточного освещения (фотопериод свет/темнота – 24/0 ч, модель светового десинхроноза);

3. *Мыши группы «КО + ВОДА»* ($n = 6$) содержались при круглосуточном освещении и ежедневно внутрижелудочно через зонд получали дистиллированную воду в объёме 200 мкл (контроль плацебо);

4. *Группа «КО + С»* ($n = 6$) включала мышей, содержащихся при круглосуточном освещении, которым внутрижелудочно через зонд вводили водную суспензию «С» (оксида алюминия с полидиметилсилоксаном) из расчёта 0,664 г/кг массы тела животного;

5. *Мыши группы «КО + М»* содержались при круглосуточном освещении и получали внутрижелудочно через зонд мелатонин (САТ № 102254, MP Biomedical, LLC, Франция) в дозе 1 мг/кг массы тела в 200 мкл воды ($n = 6$);

6. *Группа «КО + С + М»* ($n = 6$) включала мышей, содержащихся при круглосуточном освещении, которым внутрижелудочно через зонд вводили комплекс мелатонина, оксида алюминия и полиметилсилоксана из расчёта 0,664 г/кг массы тела животного. Процедуру введения проводили в 16:00 местного времени (с наступлением тёмной фазы суток).

Все эксперименты проводились с соблюдением принципов гуманности и выполнялись в соответствии с «Правилами работ с экспериментальными животными» (Приложение к Приказу Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977) и директивой Европейского сообщества (86/609/ЕЕС). Эксперименты были одобрены локальным этическим комитетом (протокол № 128 от 15.03.2017).

Синтезированный в НИИКЭЛ – филиале ФИЦ ИЦИГ СО РАН новый препарат «Комплекс М», содержащий мелатонин, представляет собой порошок белого цвета с размером частиц до 0,1 мкм, с насыпной плотностью близкой к единице, со средним объёмом пор порядка до 0,26 см³/г, величиной удельной поверхности до 160 м²/г. Содержание мелатонина в Комплексе М – 0,15 %. Комплекс М имеет мезо-, макропористую структуру с преимущественным размером пор 10–100 нм, поверхность характеризуется набором гидрофильных участков за счёт матрицы оксида алюминия и гидрофобных участков за счёт кремний-содержащего полимера, что создаёт условия для многоточечного связывания различных средне- и высокомолекулярных токсических агентов на поверхности Комплекса М и последующего их выведения из организма естественным путём, что и обеспечивает детоксирующий эффект. Комплекс оксида алюминия с полидиметилсилоксаном имеет до-

статочную сорбционную ёмкость. Заданные параметры структуры и химической природы поверхности создают возможность постепенного высвобождения гормона мелатонина, что позволяет добиться эффекта «протезирования» мелатонин-продуцирующей функции эпифиза, т. е. пик повышенной концентрации мелатонина в крови оказывается не кратковременным, а распределённым в течение всей ночи при условии приёма препарата в вечернее время. Композиция создаёт условия для моделирования физиологического суточного ритма содержания мелатонина в организме, проявляет детоксирующий и противоотёчный эффект за счёт регуляции баланса тканевой жидкости. При этом показана практически полная безопасность препарата (Патент РФ № 2577580, 2016).

Методики

Животных забивали на следующий день после последнего введения препаратов и воды. Извлекали селезёнку, из которой приготавливали клеточную суспензию мягким раздавливанием в стеклянном гомогенизаторе. Для изучения распределения клеток по стадиям клеточного цикла измеряли количество внутриядерной ДНК по уровню включения иодид пропидия (PI), уровень флуоресценции которого пропорционален количеству ДНК, с которым он связался. Спленциты фиксировали в ледяном 70%-м этаноле и хранили при 20 °С до использования (в течение недели). После центрифугирования клетки промывали холодным PBS и инкубировали в течение 10 мин в гипотоническом растворе буфера экстракции для удаления низкомолекулярной ДНК с целью определения гиподиплоидного пика (SubG1) с последующей инкубацией клеток в течение 30 минут в буфере окраски, содержащем 50 мкг/мл пропидия йодида (PI, Sigma, США) и 200 мкг/мл РНКазы-А (Invitrogen, США). Флуоресценцию PI определяли на проточном цитофлуориметре («CYTOFLEX S100», «Beckman Coulter», США; $\lambda_{Em} = 670$ нм). Оценивали количество клеток с различным содержанием ДНК в фазах клеточного цикла: G0/G1, S, G2/M. Иммунофенотипирование В- и Т-лимфоцитов селезёнки проводили по стандартной методике на проточном цитофлуориметре («CYTOFLEX S100», «Beckman Coulter», США). Окраску клеток проводили согласно рекомендациям производителя. К 50 мкл каждого образца добавляли по 3 мкл антител APC CD3 и FITC CD19 в присутствии 1%-го альбумина. Далее проводили инкубацию в течение 30 мин, при комнатной температуре, в темноте. Затем отмывали дважды в фосфатно-забуферном физиологическом растворе с добавлением 1%-го альбумина. После этого образцы исследовали с помощью проточной цитометрии.

Статистическая обработка

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ «Statistica 12». Определялась медиана с указанием первого и третьего квартиля. Статистическую значимость различий сравниваемых величин между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количество В- и Т-лимфоцитов интактных животных группы 1, находившихся при стандартном режиме освещения (фотопериод свет/темнота – 14/10 ч), составило 41,6 (37–45,4) и 14,95 (12,6–16,65) % соответственно. Соотношение количества В-лимфоцитов к Т-лимфоцитам составило 2,90 (2,85–3,1) %. Установлено, что перевод самцов мышей линии C57Bl/6J на круглосуточное

освещение в течение 14 суток (группа 2, КО) приводит к понижению процентного содержания В-лимфоцитов до 34,05 (31,9–36,6) % и повышению количества Т-лимфоцитов до 17,05 (16,4–17,85) % (рис. 1, 2), соответственно соотношение CD19+/CD3+ лимфоцитов селезёнки у мышей, находившихся в условиях КО, значительно понижается (в 1,5 раза по сравнению с интактными животными, $p \leq 0,001$) (рис. 3). Такие перестройки можно объяснить нарушением суточных биоритмов

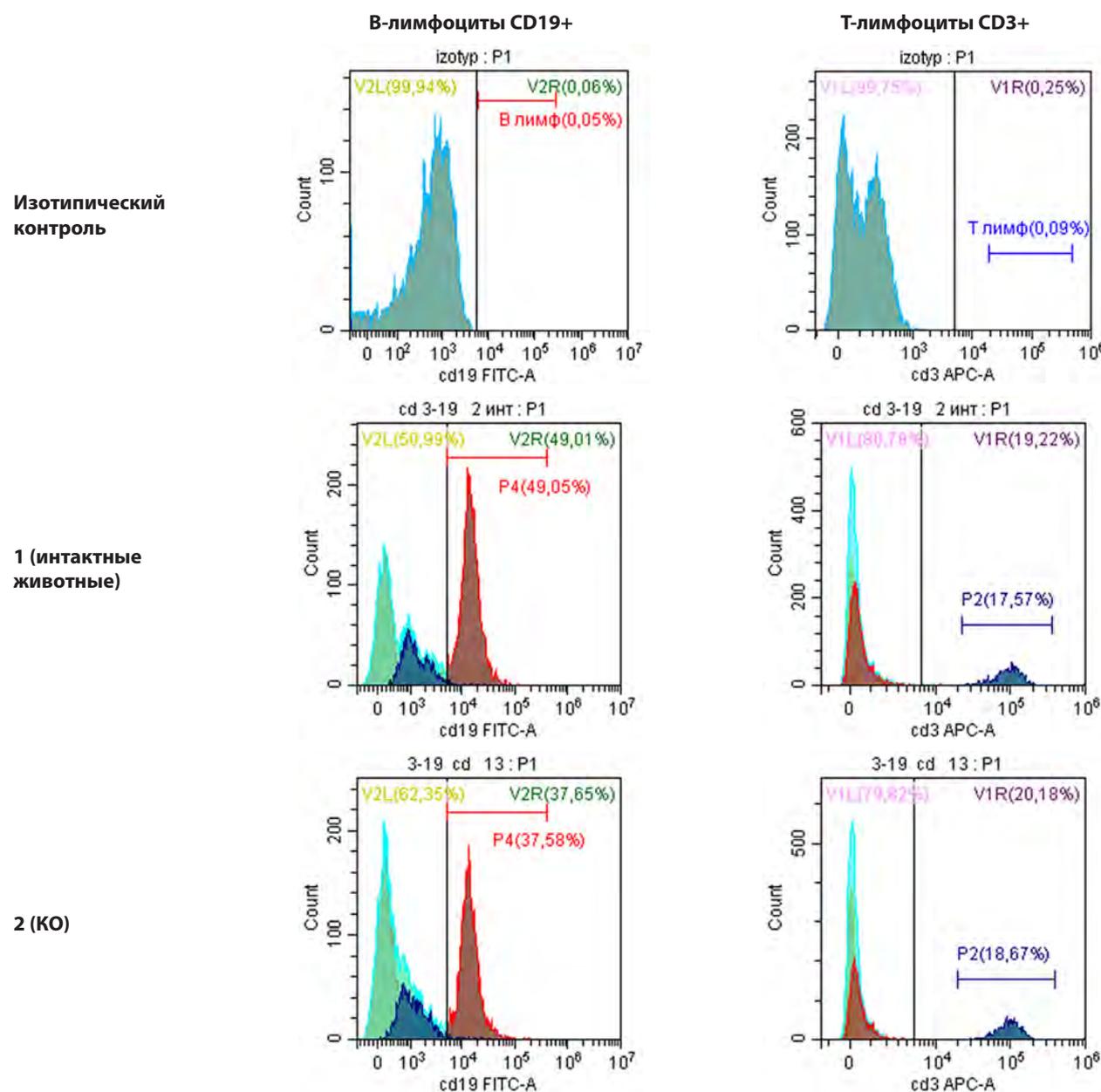
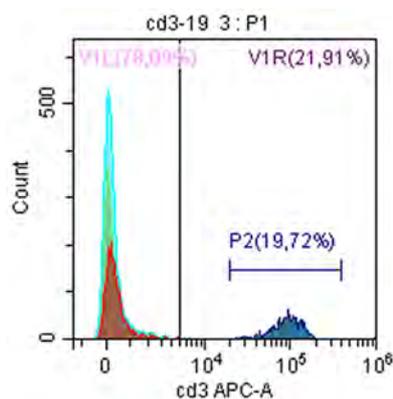
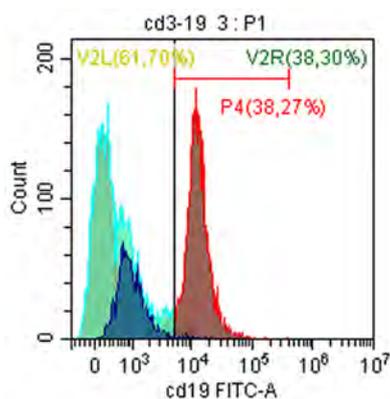


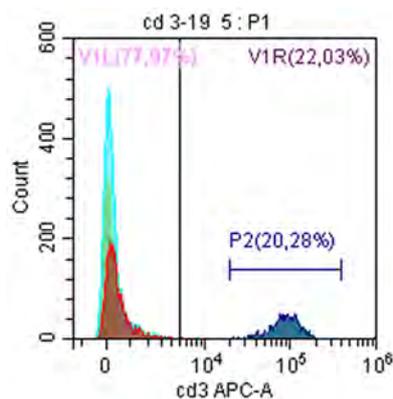
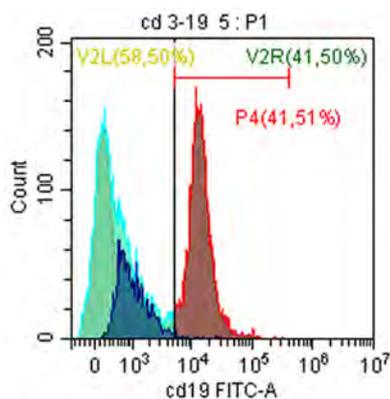
РИС. 1. Гистограммы проточной цитометрии распределения В- и Т-лимфоцитов селезёнки мышей линии C57Bl/6J при круглосуточном освещении в группах: 1 – контроль, интактные животные; 2 – животные при круглосуточном освещении (КО). По оси ординат – количество клеток; по оси абсцисс: слева – интенсивность флуоресценции CD19 Fite (красный цвет), справа – CD3 APC (зелёный цвет)

FIG. 1. Flow cytometry histograms of the distribution of B- and T-lymphocytes of the spleen of C57Bl/6J mice under round-the-clock lighting in groups: 1 – control, intact animals; 2 – animals with round-the-clock lighting (KO). On the ordinate – the number of cells; on the abscissa: on the left – the fluorescence intensity of CD19 Fite (red), on the right – CD3 APC (green)

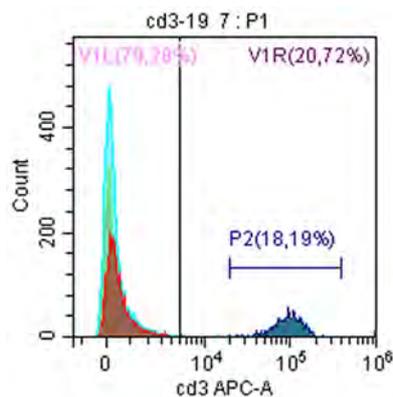
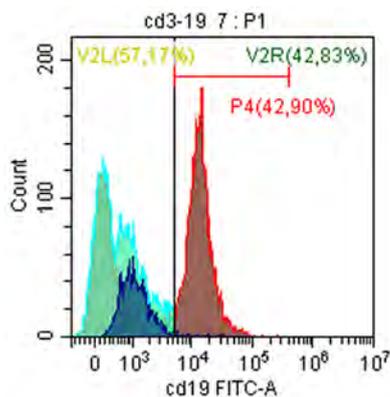
3 (КО + ВОДА)



4 (КО + С)



5 (КО + С + М)



6 (КО + М)

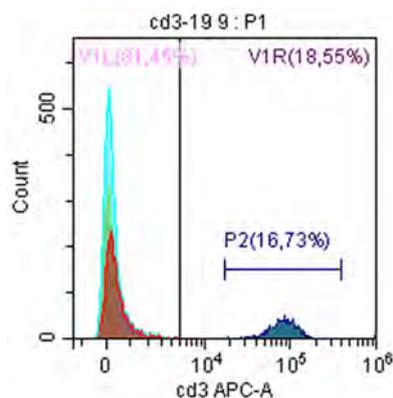
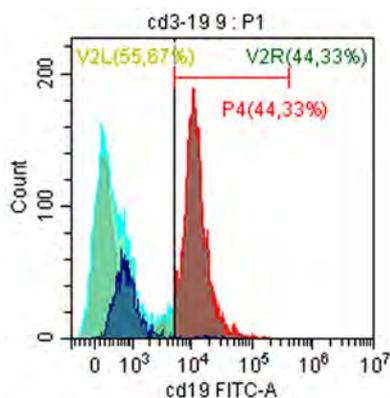


РИС. 1. (продолжение)

3 – животные при введении воды (КО + ВОДА); 4 – животные при введении оксида алюминия и полиметилсилоксана (КО + С); 5 – введение комплекса мелатонина, оксида алюминия и полиметилсилоксана (КО + С + М); 6 – введение мелатонина (КО + М). По оси ординат – количество клеток; по оси абсцисс: слева – интенсивность флуоресценции CD19 Fitc (красный цвет), справа – CD3 APC (зелёный цвет)

FIG. 1. (continued)

3 – animals with water injection (КО + ВОДА); 4 – animals with the introduction of aluminum oxide and polymethylsiloxane (КО + С); 5 – the introduction of a complex of melatonin, aluminum oxide and polymethylsiloxane (КО + С + М); 6 – the introduction of melatonin (КО + М). On the ordinate – the number of cells; on the abscissa: on the left – the fluorescence intensity of CD19 Fitc (red), on the right – CD3 APC (green)

пролиферации и миграции клеток иммунной системы при изменённом световом режиме.

Введение воды животным, содержащимся при круглосуточном освещении (контроль плацебо), не влияло значительно на соотношение CD19+/CD3+-лимфоцитов селезёнки по сравнению с просто круглосуточным освещением (рис. 1–3) и является хорошим контролем для опытных групп с внутривенным введением.

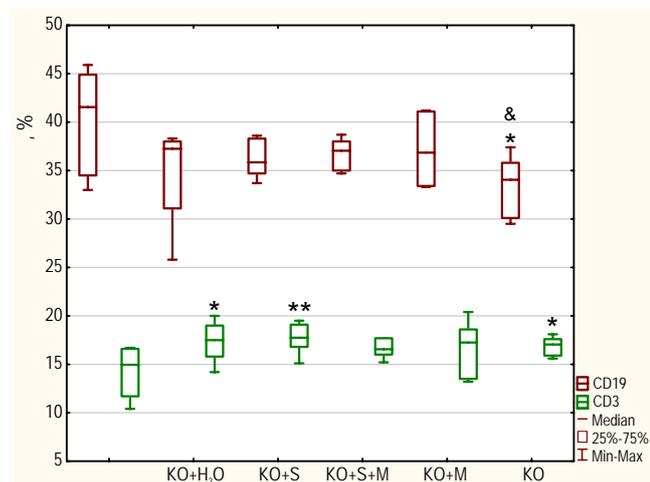


РИС. 2. Клеточный состав В- (CD19) и Т- (CD3) лимфоцитов селезёнки у интактных мышей линии C57Bl/6J, при круглосуточном освещении (КО), при введении воды (КО + ВОДА), оксида алюминия и полиметилсилоксана (КО + С), мелатонина (КО + М) и комплекса мелатонина, оксида алюминия и полиметилсилоксана (КО + С + М): КО – круглосуточное освещение; С – композиция оксида алюминия и полидиметилсилоксана; М – мелатонин. Статистически значимые отличия: * – от интактных животных; & – от группы КО + С + М (*, & – $p \leq 0,050$; ** – $p \leq 0,010$; критерий Манна – Уитни)

FIG. 2. Cell composition of В- (CD19) and Т- (CD3) spleen lymphocytes in intact C57Bl/6J mice, under 24-hour illumination (KO), with the introduction of water (KO + ВОДА), aluminum oxide and polymethylsiloxane (KO + С), melatonin (KO + М) and a complex of melatonin, aluminum oxide and polymethylsiloxane (KO + С + М): KO – round-the-clock lighting; С – composition of aluminum oxide and polydimethylsiloxane; М – melatonin. Statistically significant differences: * – from intact animals; & – from KO + С + М group (*, & – $p \leq 0.050$; ** – $p \leq 0.010$; Mann – Whitney test)

Введение оксида алюминия и полиметилсилоксана, по сравнению с интактными животными, приводит к повышению процентного содержания CD3+-спленоцитов до 17,75 (17,2–19,3) % ($p \leq 0,010$) (рис. 1, 2). У животных этой группы выявлено возрастание соотношения CD19+/CD3+ по сравнению с животными группы 2 с 1,9 (1,88–2,05) до 2,05 (2–2,24) % ($p \leq 0,050$), однако значения этого показателя не достигают контрольных величин группы 1 «Интактные животные» ($p \leq 0,001$) (рис. 3).

Введение чистого мелатонина (группа 6) и модифицированного мелатонина (КО + М, группа 5) животным,

содержавшимся в условиях круглосуточного освещения, оказывает одинаково выраженный нормализующий эффект на клеточный состав В- (CD19) и Т- (CD3) лимфоцитов селезёнки, приводя значения исследуемых показателей к значениям контрольных величин группы 1 «Интактные животные» ($p \leq 0,001$) (рис. 1, 2). Выявлено возрастание соотношения CD19+/CD3+ при введении мелатонина – 2,1 (2–2,75) ($p \leq 0,010$) и Комплекса М – 2,2 (2,2–2,3) ($p \leq 0,001$), по сравнению с животными групп 2 и 3 (рис. 3), однако значения этого показателя не достигают контрольных величин группы 1 «Интактные животные» ($p \leq 0,001$). Стоит отметить, что введение комплекса с мелатонином стабилизирует данные соотношения CD19/CD3, уменьшая разброс данных и статистически значимо отличаясь от трёх групп: от интактных; от животных, получавших воду на фоне КО; и от животных, получавших оксид алюминия и полиметилсилоксан (рис. 3). Возможно пролонгированное действие модифицированного мелатонина обеспечивает эту стабильную тенденцию к нормализации соотношения В- и Т-лимфоцитов, повышая количество В-лимфоцитов и снижая повышенное круглосуточным освещением количество Т-лимфоцитов – 16,55 (16,25–17,7) %.

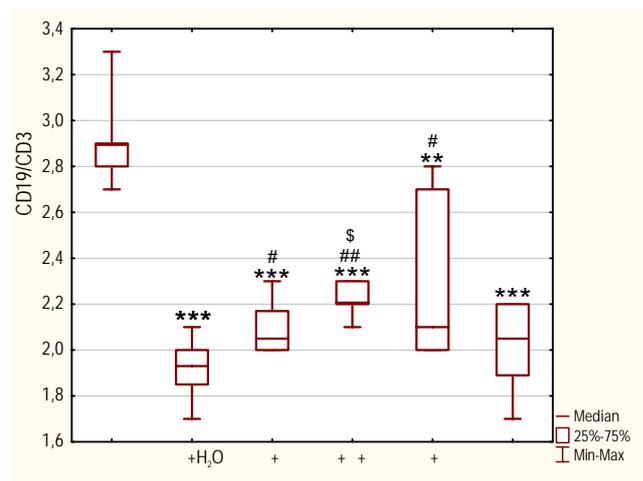


РИС. 3. Соотношение CD19+/CD3+-лимфоцитов селезёнки мышей линии C57Bl/6J при круглосуточном освещении, при введении воды, оксида алюминия и полиметилсилоксана, мелатонина (КО + М) и комплекса мелатонина, оксида алюминия и полиметилсилоксана: КО – круглосуточное освещение; С – композиция оксида алюминия и полидиметилсилоксана; М – мелатонин. Статистически значимые отличия: * – от интактных животных; # – от группы КО + ВОДА; \$ – от группы КО + С (#, \$ – $p \leq 0,050$; **, ## – $p \leq 0,010$; *** – $p \leq 0,001$; критерий Манна – Уитни)

FIG. 3. The ratio of CD19+/CD3+-lymphocytes of the spleen of C57Bl/6J mice, under round-the-clock lighting, with the introduction of water, aluminum oxide and polymethylsiloxane, melatonin (KO + М) and a complex of melatonin, aluminum oxide and polymethylsiloxane: KO – round-the-clock lighting; С – a composition of aluminum oxide and polydimethylsiloxane; М – melatonin. Statistically significant differences: * – from intact animals; # – from KO + ВОДА group; \$ – from KO + С group (#, \$ – $p \leq 0,050$; **, ## – $p \leq 0.010$; *** – $p \leq 0.001$; Mann – Whitney test)

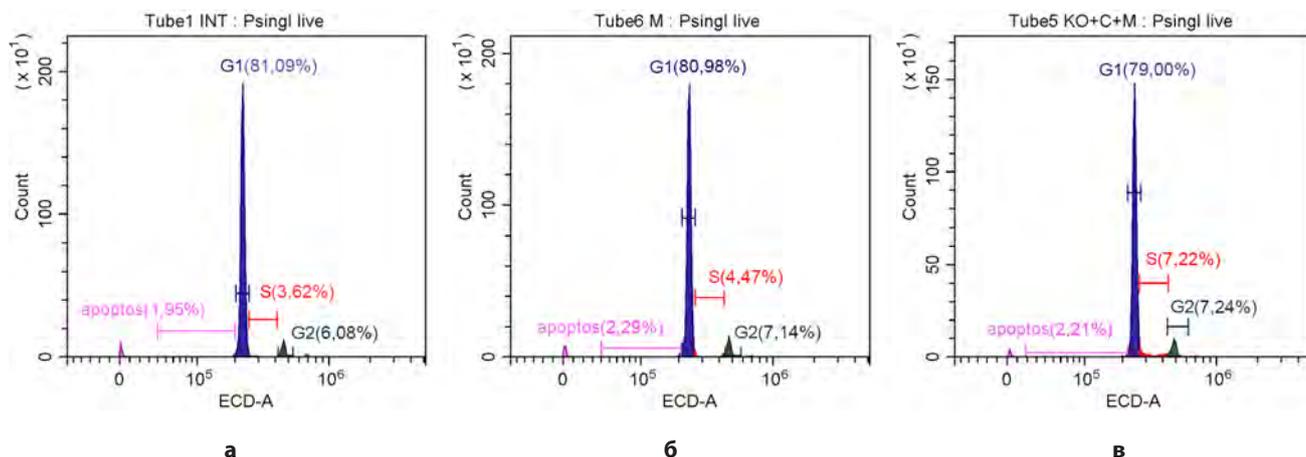


РИС. 4.
 Гистограммы проточной цитометрии клеточного цикла в селезёнке мышей линии C57Bl/6J: **а** – у интактных животных; **б** – у животных, получавших мелатонин; **в** – у животных, получавших комплекс мелатонина, оксида алюминия и полиметилсилоксана. По оси ординат – количество клеток; по оси абсцисс – интенсивность флуоресценции пропидия иодида (слева)

FIG. 4.
 Histograms of flow cytometry of the cell cycle in the spleen of C57Bl/6J mice: **a** – in intact animals; **б** – in animals receiving melatonin; **в** – in animals receiving a complex of melatonin, aluminum oxide and polymethylsiloxane. On the ordinate – the number of cells, on the abscissa – the fluorescence intensity of propidium iodide (on the left)

Таким образом выявлено, что добавление в рацион мышей, содержащихся в условиях круглосуточного освещения, Комплекса М нормализует пул В-лимфоцитов, повышая их процентное содержание до 37,05 (35,95–38,35) %. Снижение количества Т-лимфоцитов нормализует соотношение В- к Т-лимфоцитам по сравнению с группой, получавшей плацебо.

ТАБЛИЦА 1
СОДЕРЖАНИЕ КЛЕТОК В РАЗНЫХ ФАЗАХ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА В СЕЛЕЗЁНКЕ У ИНТАКТНЫХ МЫШЕЙ ПРИ КРУГЛОСУТОЧНОМ ОСВЕЩЕНИИ И ПРИ ВВЕДЕНИИ ВОДЫ, ОКСИДА АЛЮМИНИЯ И ПОЛИМЕТИЛСИЛОКСАНА, МЕЛАТОНИНА, КОМПЛЕКСА МЕЛАТОНИНА, ОКСИДА АЛЮМИНИЯ И ПОЛИМЕТИЛСИЛОКСАНА (МЕ [25 %; 75 %])

TABLE 1
THE CONTENT OF CELLS IN DIFFERENT PHASES OF THE CELL CYCLE IN THE SPLEEN OF INTACT MICE UNDER ROUND-THE-CLOCK LIGHTING AND WITH THE INTRODUCTION OF WATER, ALUMINUM OXIDE AND POLYMETHYLSILOXANE, MELATONIN, MELATONIN, ALUMINUM OXIDE AND POLYMETHYLSILOXANE COMPLEX (ME [25 %; 75 %])

Группы	S	G2/M
Интактные	5,35 [4,45; 6,1]	6,6 [5,95; 8,1]
КО + ВОДА	5,25 [4,65; 7,35]	5,25 [4,8; 5,9]
КО + С	5,1 [4,85; 8,25]	5,85 [5,3; 7,9]
КО + С + М	6,2 [5,1; 9,2]	7,15 [6,35; 8,05] [#]
КО + М	5,4 [5,2; 8,8]	6,95 [6,4; 9,1] [#]
КО	5,65 [4,75; 6,8]	5,65 [5,6; 6,25] [^]

Примечание. КО – круглосуточное освещение; С – композиция оксида алюминия и полидиметилсилоксана; М – мелатонин. Статистически значимые отличия: [#] – от группы КО + ВОДА; [^] – от группы КО + М ($p \leq 0,050$; критерий Манна – Уитни).

Исследование клеточного цикла спленоцитов показало (рис. 4, табл. 1), что при круглосуточном освещении снижается количество клеток в фазе G2/M, по сравнению с группой животных, получавших мелатонин ($p \leq 0,050$). Введение воды, как и введение оксида алюминия и полиметилсилоксана, не оказывает никакого действия на соотношение в селезёнке клеток в разных фазах клеточного цикла (табл. 1). Введение мелатонина приводит к повышению процента клеток в фазе G2/M по отношению к группе с введением воды ($p \leq 0,05$).

В группе мышей, получавших Комплекс М, выявлено наибольшее повышение процента спленоцитов в фазе G2/M по сравнению с животными группы 3 (КО + ВОДА), получавших воду ($p \leq 0,050$) (табл. 1). Суммарно S + G2/M имеет максимальные значения в присутствии комплекса с мелатонином, что свидетельствует о повышении пролиферативного потенциала клеток.

ОБСУЖДЕНИЕ

Функциональная связь между пинеальной железой и иммунной системой широко описывается с помощью двух основных экспериментальных подходов: пинеалэктомии и ритмической синхронизации между синтезом мелатонина и иммунной системой. Удаление эпифиза способствует массовой потере веса в первичных и вторичных лимфоидных органах и снижению функций клеток, связанных с врождёнными и специфическими реакциями. Кроме того, есть многочисленные публикации о синхронизации между ритмичностью продуцирования мелатонина и циркадными и сезонными изменениями в иммунной системе [12]. Важным фактом, который также поддерживает связь между мелатонином и иммунной системой, является присутствие рецепторов

мелатонина в самых разных органах и иммунных клетках различных видов млекопитающих и птиц. В настоящее время имеется достаточно доказательств, чтобы утверждать, что мелатонин не только взаимодействует с мембранно-ассоциированными и внутриклеточными мишенями, но и что это взаимодействие обеспечивает важные регуляторные воздействия на иммунную систему. Большое количество доказательств подтвердило иммуномодулирующее действие введения мелатонина как в моделях *in vivo*, так и *in vitro* [12]. Некоторые исследования показали, что применение мелатонина способствует увеличению веса иммунных органов, как при базальных, так и при иммуносупрессивных состояниях [13]. Наоборот, антипролиферативные эффекты мелатонина наблюдались *in vitro* в РНА-стимулированных лимфоцитах человека [14]. Мелатонин также модулирует как врожденные, так и специфические иммунные ответы посредством регуляции пролиферации иммунокомпетентных клеток [15, 16] и секреции иммунных медиаторов, таких как цитокины [17].

Из результатов проведенного исследования можно заключить, что использованный модифицированный сорбент обладает определенными особенностями действия на состав иммунокомпетентных клеток в таком органе лимфоидной системы как селезенка. Селезенка – вторичный орган иммунитета, в котором формируется системный иммунный ответ при попадании антигена в кровь. Таким образом, состояние лимфоцитов селезенки (спленоцитов) определяет возможности иммунной системы реагировать на антигенное воздействие, нейтрализовать и элиминировать антиген из организма.

Известно, что иммунная система функционирует в режиме суточной периодичности. В течение 24-часового цикла закономерно меняются процессы пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, сила иммунного ответа, метаболический статус лимфоидных клеток. Нарушение светового режима приводит к рассогласованию циркадных ритмов в иммунной системе и, соответственно, к потере способности адекватно отвечать на антигенное воздействие, исходящее из внешней или внутренней среды организма [18]. Это приводит к таким серьезным заболеваниям, как аутоиммунные, аллергические, онкологические.

В настоящей работе показано, что содержание экспериментальных животных при круглосуточном освещении меняет клеточный состав селезенки со снижением общего количества лимфоцитов и повышением содержания в органе Т-клеток, со снижением количества В-лимфоцитов и снижением количества клеток в S- и G2/M-фазах клеточного цикла. Эти изменения можно объяснить изменением суточных биоритмов пролиферации и миграции клеток иммунной системы при световом режиме, отличающихся от нормального [19]. Введение комплекса мелатонина, оксида алюминия и полиметилсилоксана привело к повышению пролиферативного потенциала клеток и нормализации соотношения В-кТ-лимфоцитам, но также к некоторому снижению общего числа лимфоцитов. Возможно, это действие обусловлено лимфостимулирующим влиянием сорбента [20,

21], за счёт чего может усиливаться миграция жизнеспособных клеток из органа. Введение комплекса с мелатонином нормализовало соотношение В-кТ-лимфоцитам более стабильно, чем мелатонин. В группе животных, получавших мелатонин, наблюдался большой разброс данных, что возможно объяснимо, учитывая короткий период полужизни этого гормона. Стабильное пролонгированное поступление мелатонина из Комплекса М обеспечило более стабильный результат. Активация спленоцитов, скорее всего, объясняется иммуностимулирующим действием мелатонина, входящего в состав препарата [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно заключить, что использованный модифицированный сорбент обладает дополнительными иммуностимулирующими свойствами по отношению к молекуле-модификатору, которые, по-видимому, обусловлены совместным иммуностимулирующим действием мелатонина, пролонгированным его действием в составе Комплекса М и лимфостимулирующим действием сорбента.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 melatonin receptors: A therapeutic perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2016; 56: 361-383. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742
2. Arendt J. Melatonin: Characteristics, concerns, and prospects. *J Biol Rhythms.* 2005; 20(4): 291-303. doi: 10.1177/0748730405277492
3. Pandi-Perumal SR, Esquifino A, Cardinali DP. The role of melatonin in immunoenhancement: Potential application in cancer. *Int J Exp Pathol.* 2006; 87(2): 81-87. doi: 10.1111/j.0959-9673.2006.00474.x
4. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Maestroni GJ, Esquifino AI, Hardeland R, Cardinali DP. Role of melatonin in neurodegenerative diseases. *Neurotox Res.* 2005; 7(4): 293-318. doi: 10.1007/BF03033887
5. Regodon S, Martin-Palomino P, Fernandez-Montesinos R, Herrera JL, Carrascosa-Salmoral MP, Piriz SS, et al. The use of melatonin as a vaccine agent. *Vaccine.* 2005; 23(46-47): 5321-5327. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.07.003
6. Hardeland R, Pandi-Perumal SR. Melatonin, a potent agent in antioxidative defense: Actions as a natural food constituent, gastrointestinal factor, drug and prodrug. *Nutr Metab (Lond).* 2005; 2: 22. doi: 10.1186/1743-7075-2-22
7. Esquifino AI, Cano P, Jiménez-Ortega V, Fernández-Mateos P, Cardinali DP. Neuroendocrine-immune correlates of circadian physiology: Studies in experimental models of arthritis, ethanol feeding, aging, social isolation, and calorie restriction. *Endocrine.* 2007; 32(1): 1-19. doi: 10.1007/s12020-007-9009-y

8. Borugian MJ, Gallagher RP, Friesen MC, Switzer TF, Aronson KJ. Twenty-four-hour light exposure and melatonin levels among shift workers. *J Occup Environ Med.* 2005; 47(12): 1268-1275. doi: 10.1097/01.jom.0000184855.87223.77

9. Luo J, Zhang Z, Sun H, Song J, Chen X, Huang J, et al. Effect of melatonin on T/B cell activation and immune regulation in pinealectomy mice. *Life Sci.* 2020; 242: 117191. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117191

10. Мичурина С.В., Рачковская Л.Н., Ищенко И.Ю., Рачковский Э.Э., Климонтов В.В., Коненков В.И. *Пористый сорбент с хронотропными свойствами на основе оксида алюминия*: Патент № 2577580 Рос. Федерация; МПК В01J 20/08 (2006.01) В01J 20/22 (2006.01); заявитель и патентообладатель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии». № 2015100920/05; заявл. 12.01.2015; опубл. 20.03.2016. 2016; (8).

11. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev.* 2005; 9(1): 11-24. doi: 10.1016/j.smrv.2004.08.001

12. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine.* 2005; 27(2): 189-200. doi: 10.1385/ENDO:27:2:189

13. Rai S, Haldar C. Pineal control of immune status and hematological changes in blood and bone marrow of male squirrels (*funambulus pennanti*) during their reproductively active phase. *Comp Biochem Physiol Toxicol Pharmacol.* 2003; 136(4): 319-328. doi: 10.1016/j.cca.2003.10.008

14. Capelli E, Campo I, Panelli S, Damiani G, Barbone V, Lucchelli A, et al. Evaluation of gene expression in human lymphocytes activated in the presence of melatonin. *Int Immunopharmacol.* 2002; 2(7): 885-892. doi: 10.1016/s1567-5769(02)00021-8

15. Sze SF, Liu WK, Ng TB. Stimulation of murine splenocytes by melatonin and methoxytryptamine. *J Neural Transm Gen Sect.* 1993; 94(2): 115-126. doi: 10.1007/BF01245005

16. Demas GE, Nelson RJ. Exogenous melatonin enhances cell-mediated, but not humoral, immune function in adult male deer mice (*peromyscus maniculatus*). *J Biol Rhythms.* 1998; 13(2): 245-252. doi: 10.1177/074873098129000084

17. Carrillo-Vico A, Reiter RJ, Lardone PJ, Herrera JL, Fernandez-Montesinos R, Guerrero JM, et al. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006; 7(5): 423-431.

18. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В. Проблемы гистофизиологии иммунной системы. *Иммунология.* 2002; 23(1): 4-8.

19. Brazão V, Santello FH, Colato RP, Duarte A, Goulart A, Sampaio PA, et al. Melatonin down-regulates steroidal hormones, thymocyte apoptosis and inflammatory cytokines in middle-aged *T. cruzi* infected rats. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020; 1866(11): 165914. doi: 10.1016/j.bbdis.2020.165914

20. Бородин Ю.И., Коненков В.И., Пармон В.Н., Любарский М.С., Рачковская Л.Н., Бгатова Н.П., и др. Биологические свойства сорбентов и перспективы их применения. *Успехи современной биологии.* 2014; 134(3): 236-248.

21. Мичурина С.В., Ищенко И.Ю., Архипов С.А., Климонтов В.В., Рачковская Л.Н., Коненков В.И., и др. Влияние комплекса мелатонина, оксида алюминия и полиметилсилоксана на экспрессию LYVE-1 в печени мышей с моделью ожирения и сахарного диабета 2-го типа. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2016; 162(8): 238-242. doi: 10.1007/s10517-016-3592-y

REFERENCES

1. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 melatonin receptors: A therapeutic perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2016; 56: 361-383. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742

2. Arendt J. Melatonin: Characteristics, concerns, and prospects. *J Biol Rhythms.* 2005; 20(4): 291-303. doi: 10.1177/0748730405277492

3. Pandi-Perumal SR, Esquifino A, Cardinali DP. The role of melatonin in immunoenhancement: Potential application in cancer. *Int J Exp Pathol.* 2006; 87(2): 81-87. doi: 10.1111/j.0959-9673.2006.00474.x

4. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Maestroni GJ, Esquifino AI, Hardeland R, Cardinali DP. Role of melatonin in neurodegenerative diseases. *Neurotox Res.* 2005; 7(4): 293-318. doi: 10.1007/BF03033887

5. Regodon S, Martin-Palomino P, Fernandez-Montesinos R, Herrera JL, Carrascosa-Salmoral MP, Piriz SS, et al. The use of melatonin as a vaccine agent. *Vaccine.* 2005; 23(46-47): 5321-5327. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.07.003

6. Hardeland R, Pandi-Perumal SR. Melatonin, a potent agent in antioxidative defense: Actions as a natural food constituent, gastrointestinal factor, drug and prodrug. *Nutr Metab (Lond).* 2005; 2: 22. doi: 10.1186/1743-7075-2-22

7. Esquifino AI, Cano P, Jiménez-Ortega V, Fernández-Mateos P, Cardinali DP. Neuroendocrine-immune correlates of circadian physiology: Studies in experimental models of arthritis, ethanol feeding, aging, social isolation, and calorie restriction. *Endocrine.* 2007; 32(1): 1-19. doi: 10.1007/s12020-007-9009-y

8. Borugian MJ, Gallagher RP, Friesen MC, Switzer TF, Aronson KJ. Twenty-four-hour light exposure and melatonin levels among shift workers. *J Occup Environ Med.* 2005; 47(12): 1268-1275. doi: 10.1097/01.jom.0000184855.87223.77

9. Luo J, Zhang Z, Sun H, Song J, Chen X, Huang J, et al. Effect of melatonin on T/B cell activation and immune regulation in pinealectomy mice. *Life Sci.* 2020; 242: 117191. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117191

10. Michurina SV, Rachkovskaya LN, Ishchenko IYu, Rachkovsky EE, Klimontov VV, Konenkov VI. *Porous sorbent with chronotropic properties based on aluminum oxide*: Patent N 2577580 of the Russian Federation; 2016; (8). (In Russ.).

11. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev.* 2005; 9(1): 11-24. doi: 10.1016/j.smrv.2004.08.001

12. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine.* 2005; 27(2): 189-200. doi: 10.1385/ENDO:27:2:189

13. Rai S, Haldar C. Pineal control of immune status and hematological changes in blood and bone marrow of male squirrels (*funambulus pennanti*) during their reproductively active phase. *Comp Biochem Physiol Toxicol Pharmacol.* 2003; 136(4): 319-328. doi: 10.1016/j.cca.2003.10.008

14. Capelli E, Campo I, Panelli S, Damiani G, Barbone V, Lucchelli A, et al. Evaluation of gene expression in human lymphocytes activated in the presence of melatonin. *Int Immunopharmacol.* 2002; 2(7): 885-892. doi: 10.1016/s1567-5769(02)00021-8

15. Sze SF, Liu WK, Ng TB. Stimulation of murine splenocytes by melatonin and methoxytryptamine. *J Neural Transm Gen Sect.* 1993; 94(2): 115-126. doi: 10.1007/BF01245005

16. Demas GE, Nelson RJ. Exogenous melatonin enhances cell-mediated, but not humoral, immune function in adult male deer mice (*Peromyscus maniculatus*). *J Biol Rhythms*. 1998; 13(2): 245-252. doi: 10.1177/074873098129000084
17. Carrillo-Vico A, Reiter RJ, Lardone PJ, Herrera JL, Fernandez-Montesinos R, Guerrero JM, et al. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. *Curr Opin Investig Drugs*. 2006; 7(5): 423-431.
18. Trufakin VA, Shurlygina AV. Problems of histophysiology of the immune system. *Immunologiya*. 2002; 23(1): 4-8. (In Russ.).
19. Brazão V, Santello FH, Colato RP, Duarte A, Goulart A, Sampaio PA, et al. Melatonin down-regulates steroidal hormones, thymocyte apoptosis and inflammatory cytokines in middle-aged *T. cruzi* infected rats. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020; 1866(11): 165914. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165914
20. Borodin Yul, Kononov VI, Parmon VN, Lyubarsky MS, Rachkovskaya LN, Bgatova NP, et al. Biological properties of sorbents and prospects for their application. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2014; 134(3): 236-248. (In Russ.).
21. Michurina SV, Ishchenko IYu, Arkhipov SA, Klimontov VV, Rachkovskaya LN, Kononov VI, et al. Effects of melatonin, aluminum oxide, and polymethylsiloxane complex on the expression of LYVE-1 in the liver of mice with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 162(2): 269-272. (In Russ.). doi: 10.1007/s10517-016-3592-y

Сведения об авторах

Шурлыгина Анна Вениаминовна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории фармацевтических технологий, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», <https://orcid.org/0000-0002-3576-9456>

Рачковская Любовь Никифоровна – кандидат химических наук, руководитель лаборатории фармацевтических технологий, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: noolit@niikel.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9622-5391>

Мичурина Светлана Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель группы экспериментальной фармакологии, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: michurinasv3000@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3630-4669>

Серых Анастасия Евгеньевна – лаборант-исследователь лаборатории фармацевтических технологий, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: rasiel1996@yandex.ru

Мирошниченко Светлана Михайловна – младший научный сотрудник лаборатории фармакологически активных соединений, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»; научный сотрудник, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», e-mail: svmiro@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0001-5115-864X>

Рачковский Эдмунд Эдмундович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории фармацевтических технологий, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: noolit@niikel.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3756-4873>

Королев Максим Александрович – кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории патологии соединительной ткани, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: kormax@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0471-652X>

Летягин Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-9293-4083>

Information about the authors

Anna V. Shurlygina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Leading Research Officer at the Laboratory of Pharmaceutical Technologies, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, <https://orcid.org/0000-0002-3576-9456>

Lyubov N. Rachkovskaya – Cand. Sc. (Chem.), Head of the Laboratory of Pharmaceutical Technologies, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: noolit@niikel.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9622-5391>

Svetlana V. Michurina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Research Officer, the Head of the Group of Experimental Pharmacology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: michurinasv3000@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3630-4669>

Anastasia E. Serykh – Assistant Researcher at the Laboratory of Pharmaceutical Technologies, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: rasiel1996@yandex.ru

Svetlana M. Miroshnichenko – Junior Research Officer at the Laboratory of Pharmacologically Active Compounds, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Research Officer, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, e-mail: svmiro@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5115-864X>

Edmund E. Rachkovsky – Cand. Sc. (Chem.), Senior Research Officer at the Laboratory of Pharmaceutical Technologies, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: noolit@niikel.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3756-4873>

Maxim A. Korolev – Cand. Sc. (Med.), the Head of the Laboratory of Connective Tissue Pathology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: kormax@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0471-652X>

Andrey Yu. Letyagin – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9293-4083>

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНИНА НА АНТИОКСИДАНТНУЮ ЗАЩИТУ ПЕЧЕНИ И ТОНКОГО КИШЕЧНИКА СИРИЙСКОГО ХОМЯКА (*MESOCRICETUS AURATUS*)

Антонова Е.П.,
Володина А.Д.,
Илюха В.А.

Институт биологии – обособленное подразделение ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр РАН» (185910, г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, 11, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Антонова Екатерина Петровна,
e-mail: antonova88er@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. По причине возрастающего светового загрязнения и освоения новых северных территорий поиск препаратов, повышающих адаптационные возможности организма, является перспективным.

Цель исследования: изучить влияние экзогенного мелатонина на антиоксидантную защиту печени и тонкого кишечника самок сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*) в фотопериодических условиях Севера.

Материалы и методы. Хомяки были разделены на две группы: контроль (LD: 12 ч свет/12 ч темнота; n = 12) и опыт (NL: постепенное уменьшение продолжительности световой фазы дня от 19:36 ч/4:24 ч до 12 ч/12 ч, наблюдаемое в г. Петрозаводске в период с 25.06.18 по 25.09.18; n = 24). В целях коррекции физиологического состояния хомякам группы NL добавляли в воду мелатонин в ночное время (100 мкг/животное) (NL + mel).

Результаты. Содержание животных в NL-режиме привело к снижению содержания глутатиона и активностей супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы на начальном этапе эксперимента и повышению уровня ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП) в начале и через месяц эксперимента в печени по сравнению с LD-режимом. Обнаружено, что в тонком кишечнике активность супероксиддисмутазы, а также уровни глутатиона (начальный и промежуточные этапы) и ТБК-РП (конец опыта) были значительно выше в группе NL, чем у хомяков группы LD. Концентрации ТБК-РП в печени и тонком кишечнике через 1 и 3 месяца были снижены в группе NL + mel по сравнению с группой NL.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о чувствительности антиоксидантной защиты в тканях печени и тонкого кишечника к фотопериоду и экзогенному мелатонину у сирийского хомяка. Показано, что экзогенный мелатонин способен снижать уровень ТБК-РП и повышать активность СОД и каталазы в световых условиях Севера (NL + mel).

Ключевые слова: световой режим, мелатонин, антиоксидантная система, печень, тонкий кишечник

Для цитирования: Антонова Е.П., Володина А.Д., Илюха В.А. Влияние экзогенного мелатонина на антиоксидантную защиту печени и тонкого кишечника сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 265-272. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.24

Статья поступила: 02.06.2021

Статья принята: 06.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

EFFECT OF EXOGENOUS MELATONIN ON THE ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM IN THE LIVER AND SMALL INTESTINE OF THE SYRIAN HAMSTER (*MESOCRICETUS AURATUS*)

Antonova E.P.,
Volodina A.D.,
Ilyukha V.A.

Institute of Biology of Karelian
Research Centre of the Russian
Academy of Sciences (Pushkinskaya str.
11, Petrozavodsk 185910, Russian
Federation)

Corresponding author:
Ekaterina P. Antonova,
e-mail: antonova88ep@mail.ru

ABSTRACT

Background. Due to the growing light pollution and the development of new territories, including northern ones, the search for drugs that increase the adaptive capacity of the organism is promising.

The aim. We studied the effects of the exogenous melatonin (100 µg/day/animal) on antioxidant status of liver and small intestine in Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*) in the light conditions of North-West of Russia (Petrozavodsk, northern lighting – NL).

Materials and methods. Female hamsters were exposed to a 12/12 light/dark cycle (LD; n = 12) or NL for 3 months. In NL light conditions hamsters were divided into two groups: NL-control (received placebo; n = 12) and NL-mel (received melatonin; n = 12). The study was conducted from the period of the summer solstice – June 25 (NL: 19.36/4.24) to September 25 (NL: 12/12) (autumn equinox).

Results. Animals were kept in the NL conditions had decreased the levels of GSH and activities of antioxidant enzymes (superoxide dismutase (SOD) and catalase) at initial stage of experiment as well as increased TBA reactive substances (TBARS) level at the beginning and after a month of the experiment in the liver in comparison to control (LD). It was observed that in the small intestine the activities of SOD and the levels of GSH (initial and intermediate stages) and TBARS (end of the experiment) were significantly higher in NL in comparison to LD. Liver and small intestine TBARS concentrations after one and three months of the experiment were decreased in NL-mel in comparison to NL-control.

Conclusion. The results of the study indicate the sensitivity of the antioxidant defense system in the tissues of the liver and small intestine of Syrian hamster to the photoperiod and exogenous melatonin. The present study revealed that exogenous melatonin was able to reduce the level of TBARS and increase the activity of SOD and CAT in the light conditions of North-West of Russia.

Key words: light mode, melatonin, antioxidant system, liver, small intestine

For citation: Antonova E.P., Volodina A.D., Ilyukha V.A. Effect of exogenous melatonin on the antioxidant defense system in the liver and small intestine of the Syrian hamster (*Mesocricetus auratus*). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 265-272. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.24

Received: 02.06.2021

Accepted: 06.08.2021

Published: 12.10.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Среди приоритетных направлений экологической и экстремальной медицины особое значение имеет изучение адаптационных возможностей организма с помощью направленного влияния внешних факторов. Так, за последние годы проведено большое количество исследований, посвящённых влиянию световых режимов на организм лабораторных животных и человека [1, 2]. Исследования в этой области весьма разнообразны, при этом в большинстве случаев изучается влияние искусственно созданных световых условий – постоянного освещения LL (24 ч свет – Light) и постоянной темноты DD (24 ч темнота – Dark), в то время как сведения о гомеостаз-поддерживающих механизмах в смоделированных условиях, учитывающих особенности годовой фотопериодичности северных районов, крайне малочисленны и фрагментарны.

Свет является главным сигналом окружающей среды, с помощью которого животные определяют время для своей суточной активности. У млекопитающих реакция организма на изменение световых условий окружающей среды обусловлена функцией центральных циркадных биологических часов (супрахизматические ядра (СХЯ) передней части гипоталамуса) [3]. Световой сигнал, получаемый сетчаткой глаза, передаётся в СХЯ и затем распространяется по всему организму посредством автономной нервной системы и гормона пинеальной железы (ПЖ) – мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамиин) [4]. Многочисленные функции мелатонина тесно связаны с его pleiotропными эффектами в центральной нервной системе и периферических тканях [5]. Прежде всего, гормон известен своими антиоксидантными свойствами [4]. Мелатонин участвует в поддержании гомеостаза между антиоксидантами и прооксидантами в клетке, обезвреживая активные формы кислорода (АФК) и повышая экспрессию генов и активность антиоксидантных ферментов [4, 5].

Известно, что ритм синтеза мелатонина в ПЖ имеет высокоамплитудный характер: свет оказывает ингибирующее, а темнота, напротив, стимулирующее влияние на продукцию этого гормона [3]. Нарушение суточной цикличности его синтеза, например, при воздействии света ночью (световое загрязнение, полярный день или белые ночи на Севере), как правило, приводит к нарушению функционирования органов и физиологических систем у млекопитающих [1–6]. В исследованиях на крысах было показано, что световые условия Севера способствуют рассогласованию работы ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной системы органов [1]. В связи с этим целью настоящего исследования было изучение влияния экзогенного мелатонина на антиоксидантный статус печени и тонкого кишечника самок сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus* Waterhouse, 1839) в фотопериодических условиях Севера (NL: уменьшение продолжительности световой фазы дня).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены на научном оборудовании Центра коллективного пользования ФГБУН Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр РАН» (КарНЦ РАН) в соответствии с рекомендациями этического комитета Института биологии КарНЦ РАН (выписка от 14.05.2018). Опыты проводили на самках *M. auratus* (ООО «КролИнфо»). Выбор объекта изучения был определён биологическими особенностями *M. auratus*. Эволюционное становление *M. auratus* как вида происходило при фотопериоде, значительно отличающемся от такового на Севере, что делает допустимым оценить влияние «нестандартного» режима NL в модельных экспериментах. Все животные содержались в стандартных помещениях вивария ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» площадью 25 м² в индивидуальных клетках размером 42 × 26 × 18,5 см при температуре 23 ± 1 °C и влажности в диапазоне от 45 до 55 %, в качестве подстилочного материала использовали древесную стружку. Хомяки получали стандартный готовый лабораторный корм (ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», ГОСТ P50258-92) и фильтрованную водопроводную воду без ограничений. В возрасте 6,5 мес. животные ($n = 36$) были разделены на 2 группы: контроль (LD, стандартные световые условия «12 ч свет/12 ч темнота») и опыт (NL, освещение, свойственное для северо-запада России в период летнего солнцестояния – «19:36 ч свет/4:24 ч темнота») (рис. 1). После адаптации к фотопериоду (2 недели) группа NL была разделена на две подгруппы: NL (плацебо, хомяки получали питьевую воду без мелатонина) и NL + mel (хомякам добавляли 5 раз в неделю в питьевую воду мелатонин на ночь (100 мкг на животное)). Экспериментальное моделирование фотопериода Севера включало ежедневное изменение световых условий (уменьшение светового дня). Исследование проводили с 25.06.18 (NL, 19:36 ч/4:24 ч) по 25.09.18 (NL, 12 ч/12 ч, день осеннего равноденствия). К концу эксперимента фотопериод NL соответствовал LD (по продолжительности и по времени начала светлой фазы суток) (рис. 1).

Препарат мелатонин (Sigma-Aldrich, США), растворённый в этаноле, добавляли в питьевую воду в концентрации 10 мг/л, конечная концентрация этанола составляла < 0,01 % для всех экспериментальных групп. Свежие растворы готовились два раза в неделю: в вечернее время в клетки устанавливались покрытые алюминиевой фольгой поилки (по 10 мл раствора на животное). В среднем хомяки выпивали около 10–15 мл воды в день, при этом 95 % от этого общего суточного количества потреблялось в ночное время, таким образом, используемая дозировка мелатонина была приблизительно 100 мкг мелатонина в день на животное. Выбор данной дозы препарата осуществлялся согласно результатам исследования на сирийских хомяках [7]: добавление мелатонина в питьевую воду сирийским хомякам в ночное время в концентрации от 10 мг/л приводило к росту уровня этого гормона в крови.



РИС. 1.

Схема проведённого эксперимента: LD – стандартное освещение «12 ч свет/12 ч темнота»; NL – экспериментально смоделированные световые условия Севера; NL + mel – группа хомяков, получавших мелатонин с питьевой водой на ночь

FIG. 1.

Scheme of the experiment: LD – standard lighting “12 h light/12 h dark”; NL – photoperiodic conditions of North; NL + mel – group of animals that received melatonin at night

Мы исследовали антиоксидантную защиту печени и тонкого кишечника, поскольку данные органы участвуют в синтезе и метаболизме экстрапинеального мелатонина (т. е. продуцированного вне ПЖ) [8]. После адаптации к световым режимам и через 1 (NL, 18/6) и 3 месяца (NL, 12/12) эксперимента отбирали образцы тканей органов (печень и тонкий кишечник) (по 4 самки в каждой группе), троекратно промывали охлаждённым физиологическим раствором и хранили в морозильной камере (при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$) до проведения анализа. Спектрофотометрически (спектрофотометр Thermo Spectronic Genesys 20 «ThermoFisher Waltham», США; спектрофотометр СФ-2000, Россия) исследовали активности СОД [9] и каталазы [10], а также содержание восстановленного глутатиона (GSH) [11] и уровень соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП)), в том числе и малонового диальдегида в образцах тканей [12]. Активность антиоксидантных ферментов рассчитывали на 1 мг белка (в усл. ед.), количество ТБК-РП и GSH выражали в мкмоль/г ткани. Данные обрабатывали статистическими методами с использованием MS Excel и Statgraphics. Оценка различий межгрупповых показателей проводилась с применением U-критерия Манна – Уитни, а внутригрупповых – с применением W-критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе выполнения исследования была проведена оценка антиоксидантного статуса печени и тонкого кишечника у самок сирийского хомяка в различных световых режимах (LD, NL) и при введении экзогенного мелатонина в фотопериодических условиях Севера (NL + mel). Содержание животных в NL-режиме привело к снижению активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в печени на начальном этапе эксперимента по сравнению с контролем, однако после первого месяца исследований различий между изученными группами в активности антиоксидантных ферментов не было обнаружено (табл. 1). По истечению 3 месяцев (несмотря на сходство фотопериодов LD и NL) выявлено увеличение активности каталазы в печени хомяков в группе NL по сравнению с группой LD (табл. 1). Помимо этого, в начале эксперимента содержание низкомолекулярного антиоксиданта GSH в печени у животных группы NL было ниже, чем у хомяков группы LD. На промежуточном этапе и в конце опыта не наблюдалось различий между группами LD и NL по уровню GSH в печени (табл. 1).

Уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ), оцениваемый по количеству ТБК-РП, в печени животных опытной группы (NL) был выше, чем у контрольных жи-

ТАБЛИЦА 1
МЕДИАНЫ ЗНАЧЕНИЙ АКТИВНОСТИ
АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ И СОДЕРЖАНИЯ
ГЛУТАТИОНА В ПЕЧЕНИ И ТОНКОМ КИШЕЧНИКЕ
СИРИЙСКОГО ХОМЯКА (*M. AURATUS*) (В СКОБКАХ –
НИЖНИЙ И ВЕРХНИЙ КВАРТИЛИ)

TABLE 1
MEDIAN VALUES OF ANTIOXIDANT ENZYME ACTIVITIES
AND THE GLUTATHIONE CONTENT IN THE LIVER
AND THE SMALL INTESTINE OF THE SYRIAN HAMSTER
(*M. AURATUS*) (LOWER AND UPPER QUARTILES ARE
SHOWN IN PARENTHESES)

Активность супероксиддисмутазы, усл. ед./мг белка						
Группы	Печень			Тонкий кишечник		
	25 июня	25 июля	25 сентября	25 июня	25 июля	25 сентября
LD	7,54 (7,08; 7,65)	8,21 (7,67; 8,87)	4,51 (4,37; 4,99)	1,70 (1,48; 1,77)	1,92 (1,64; 2,16)	1,64 (1,32; 1,86)
NL	6,51 (6,01; 6,96)*	7,91 (7,55; 8,16)	4,48 (3,76; 5,84)	2,34 (2,09; 3,44)*	2,50 (2,19; 3,97*)	1,43 (1,29; 1,55)
NL + mel	6,51 (6,01; 6,96)	10,18 (9,12; 10,69)*	4,67 (3,79; 5,79)	2,34 (2,09; 3,44)	2,38 (1,94; 3,11)	1,74 (1,60; 2,09)*
Активность каталазы, усл. ед./мг белка						
Группы	Печень			Тонкий кишечник		
	25 июня	25 июля	25 сентября	25 июня	25 июля	25 сентября
LD	12,67 (10,88; 14,07)	10,54 (9,44; 11,66)	8,74 (6,97; 9,36)	0,165 (0,081; 0,195)	0,154 (0,126; 0,256)	0,163 (0,145; 0,216)
NL	9,54 (9,21; 10,02)*	10,27 (8,55; 11,60)	10,09 (9,52; 13,91)*	0,186 (0,128; 0,193)	0,181 (0,126; 0,211)	0,129 (0,115; 0,135)*
NL + mel	9,54 (9,21; 10,02)	10,57 (9,84; 11,92)	10,89 (9,98; 11,77)	0,186 (0,128; 0,193)	0,190 (0,169; 0,269)	0,174 (0,140; 0,257)*
Содержание восстановленного глутатиона, мкмоль/г ткани						
Группы	Печень			Тонкий кишечник		
	25 июня	25 июля	25 сентября	25 июня	25 июля	25 сентября
LD	10,55 (10,30; 11,21)	10,59 (10,47; 12,94)	6,29 (6,11; 8,12)	3,51 (3,31; 3,53)	4,78 (3,29; 5,08)	4,69 (3,43; 5,38)
NL	3,36 (7,87; 9,15)*	10,16 (8,01; 10,59)	7,79 (6,52; 80,5)	3,46 (3,36; 3,64)	5,90 (5,09; 6,26)*	4,02 (3,15; 5,01)
NL + mel	3,36 (7,87; 9,15)	11,23 (9,32; 13,15)	7,61 (6,52; 8,35)	3,46 (3,36; 3,64)	4,27 (4,22; 4,84)*	4,34 (3,75; 4,82)

Примечание. LD – стандартное освещение «12 ч свет/12 ч темнота»; NL – экспериментально смоделированные световые условия Севера; NL + mel – группа хомячков, получавших мелатонин 5 раз в неделю с питьевой водой на ночь; * – различия статистически значимы между группами LD и NL в один и тот же временной период ($p < 0,05$); ♦ – различия статистически значимы между группами NL и NL + mel в один и тот же временной период ($p < 0,05$).

вотных в начале эксперимента и после первого месяца воздействия фотопериода NL (рис. 2). Возможно, это связано с тем, что в летне-осенний период на Севере наблюдается резкое изменение фотопериодических условий. Так, например, за три месяца (с периода летнего солнцестояния до дня осеннего равноденствия) продолжительность светлой фазы суток сокращается на 7 часов. Подобное изменение световых условий несвойственно для видов (в том числе для человека), сформировавшихся в условиях стандартно регулярно чередующегося режима «12 ч день/12 ч ночь», и может вызывать разбалансировку физиологических процессов и световой десинхронизации [2, 6]. Проблема нарушения суточного ритма

синтеза мелатонина актуальна для проживающих на Севере, поэтому поиск препаратов в целях коррекции физиологических процессов в периоды «нестандартного» светового режима является перспективным. Ранее было показано, что дисбаланс синтеза мелатонина ПЖ способен приводить к росту продукции АФК в клетках печени [13, 14]. В нашем эксперименте, в целях нивелирования эффектов периода резкого снижения продолжительности светлой фазы суток в NL хомякам добавляли гормон мелатонин (NL + mel), обладающий антиоксидантными свойствами как внутри клетки, так и в межклеточном пространстве [5]. Мелатонин и его метаболиты участвуют в нейтрализации около 10 видов АФК [4, 5]. В допол-

нение к этому гормон ограничивает утечку электронов из электрон-транспортной цепи митохондрий, что приводит к снижению продукции супероксид-анион-радикала [4]. Непрямые антиоксидантные эффекты мелатонина связаны с активизацией ядерных рецепторов RZR/ROR – транскрипционных факторов, принадлежащих к семейству связанных с ретиноевой кислотой орфанных рецепторов. Эти факторы в ядре регулируют транскрипцию путём связывания с промоторной областью генов-мишеней (в том числе антиоксидантных ферментов: СОД, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы) [4, 5]. В нашем эксперименте применение препарата мелатонина (NL + mel) приводило к увеличению только активности СОД на промежуточном этапе в печени сирийских хомяков по сравнению с NL (табл. 1, рис. 2). Не обнаружено статистически значимого влияния экзогенного мелатонина на активность каталазы и содержание GSH после первого месяца и на все исследуемые звенья антиоксидантной защиты в печени у животных группы NL + mel в конце опыта. Несмотря на вышеописанный факт, введение мелатонина вызвало снижение уровня ТБК-РП (после первого месяца и до конца эксперимента) в печени сирийского хомяка по сравнению с соответствующими показателями животных в NL-режиме (табл. 1, рис. 2), что, вероятно, связано с прямыми антиоксидантными свойствами гормона. Схожие результаты были получены в исследованиях на крысах: добавление экзогенного мелатонина животным, находящимся в условиях постоянного освещения, приводило к снижению уровня ПОЛ в тканях органов [14].

В тонком кишечнике хомяков также было обнаружено влияние световых условий на активность ферментов: у животных в группе NL выявлено увеличение активности СОД (на начальном этапе и через месяц эксперимента) и снижение активности СОД и каталазы ($p < 0,05$) в конце эксперимента по сравнению с группой LD (табл. 1). Рассогласование работы ферментов антиоксидантной системы способно приводить к увеличению ПОЛ в тонком кишечнике и к снижению функциональной активности данного участка желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Возможно, поэтому уровни GSH (после первого месяца) и ТБК-РП (конец эксперимента) в данном органе были выше в группе NL, чем у животных группы LD.

Введение мелатонина оказало влияние на все исследуемые показатели в тонком кишечнике сирийских хомяков. В конце эксперимента уровни активности СОД и каталазы в группе NL + mel были выше (непрямые антиоксидантные свойства мелатонина), чем при NL-режиме и соответствовали показателям контрольной группы. На промежуточном этапе эксперимента в группе NL + mel не обнаружено изменений активности антиоксидантных ферментов, однако наблюдалось снижение уровня GSH в тонком кишечнике по сравнению животными в группе NL. Данный факт не согласуется с ранее выявленными эффектами мелатонина – гормон активизирует синтез GSH, тем самым улучшая восстановительный потенциал тканей [4].

Помимо этого, в результате применения мелатонина выявлено снижение уровня ПОЛ в тонком кишеч-

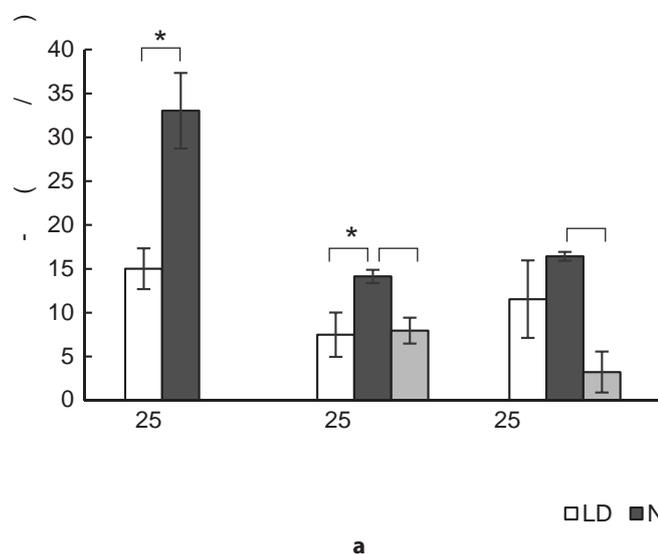


РИС. 2. Уровень ТБК-РП в печени (а) и тонком кишечнике (б) сирийского хомяка (*M. auratus*): LD – стандартное освещение «12 ч свет/12 ч темнота»; NL – экспериментально смоделированные световые условия Севера; NL + mel – группа хомяков, получавших мелатонин с питьевой водой на ночь; * – различия статистически значимы между группами LD и NL в один и тот же временной период ($p < 0,05$); ♦ – различия статистически значимы между группами NL и NL + mel в один и тот же временной период ($p < 0,05$)

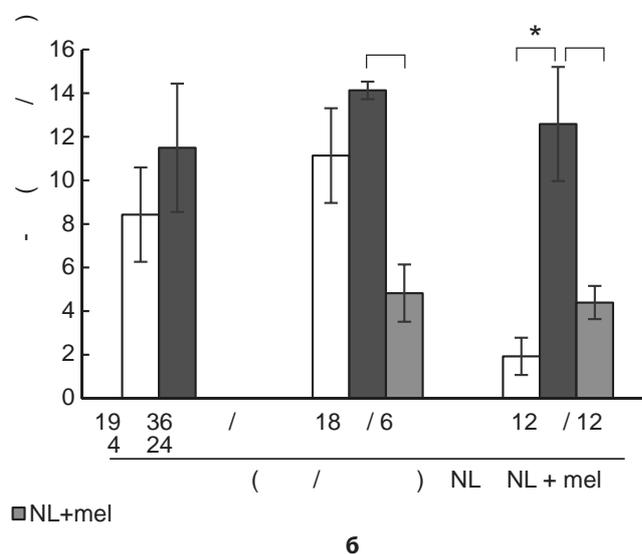


FIG. 2. Levels of TBARS in the liver (a) and the small intestine (б) of the Syrian hamster (*M. auratus*): LD – standard lighting “12 h light/12 h dark”; NL – photoperiodic conditions of North; NL + mel – group of animals that received melatonin at night; * – statistically significant differences between the animals from LD and NL groups of the same period ($p < 0.05$); ♦ – statistically significant differences between the animals from NL and NL + mel groups of the same period ($p < 0.05$)

нике в группе NL + mel относительно уровня в группе NL как на промежуточном этапе, так и в конце эксперимента, что указывает на усиление антиоксидантной защиты тонкого кишечника хомяков в этом режиме (рис. 2). Необходимо отметить, что в ЖКТ вырабатывается в 400 раз больше мелатонина, чем в шишковидной железе, но почти 90 % гормона метаболизируется в клетках печени [8]. Несмотря на это, экстрапинеальный мелатонин действует аутокринно в органах пищеварительной системы и выполняет многочисленные функции (антиоксидантная, противовоспалительная, регуляция активности пищеварительных ферментов) [8, 15]. Вполне вероятно, что обнаруженное нами усиление антиоксидантной защиты тонкого кишечника связано с участием мелатонина в регуляции баланса между прооксидантными и антиоксидантными процессами в клетке. Антиоксидантные эффекты мелатонина выявлены в различных отделах ЖКТ, так, например, он ускоряет заживление хронических язв желудка путём стимуляции микроциркуляции, взаимодействуя с простагландинами и предотвращая увеличение продукции АФК [15, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, содержание сирийских хомяков в NL-режиме привело к изменению активности антиоксидантных ферментов и увеличению уровня ПОЛ в тканях печени (на начальном и промежуточном этапе эксперимента) и тонкого кишечника (в конце эксперимента) по сравнению с соответствующими показателями контрольных животных. Введение экзогенного мелатонина в фотопериодических условиях северо-запада России оказало положительный эффект на изучаемую систему – выявлено снижение количества ТБК-РП в группе NL + mel. Полученные в ходе исследования результаты способствуют расширению научных знаний о стратегиях приспособлений к специфическим фотопериодическим условиям Севера, а также пониманию механизмов предотвращения их патологических последствий.

Источник финансирования

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (0218-2019-0073).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vinogradova IA, Anisimov VN, Bukalev AV, Ilyukha VA, Khizhkin EA, Lotosh TA, et al. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in young but not in old rats. *Aging (Albany NY)*. 2010; 2(2): 82-92. doi: 10.18632/aging.100120
2. Plano SA, Casiraghi LP, García Moro P, Paladino N, Golombek DA, Chiesa JJ. Circadian and metabolic effects of light: Implications in weight homeostasis and health. *Front Neurol*. 2017; 8: 558. doi: 10.3389/fneur.2017.00558
3. Logan RW, McClung CA. Rhythms of life: Circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nat Rev Neurosci*. 2019; 20(1): 49-65. doi: 10.1038/s41583-018-0088-y
4. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: Under promises but over delivers. *J Pineal Res*. 2016; 61(3): 253-278. doi: 10.1111/jpi.12360
5. Ferlazzo N, Andolina G, Cannata A, Costanzo MG, Rizzo V, Currò M, et al. Is melatonin the cornucopia of the 21st century? *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(11): 1088. doi: 10.3390/antiox9111088
6. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci*. 2017; 173: 94-106. doi: 10.1016/j.lfs.2017.02.008
7. Gibbs FP, Vriend J. Counterantigonadotropic effect of melatonin administered via the drinking water. *Endocrinology*. 1983; 113(4): 1447-1451. doi: 10.1210/endo-113-4-1447
8. Jaworek J, Nawrot-Porabka K, Leja-Szpak A, Bonior J, Szklarczyk J, Kot M, et al. Melatonin as modulator of pancreatic enzyme secretion and pancreatoprotector. *J Physiol Pharmacol*. 2007; 58(6): 65-80.
9. Misra HP, Fridovich F. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem*. 1972; 247(10): 3170-3175.
10. Bears RF, Sizer IN. A spectral method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *J Biol Chem*. 1952; 195(1): 133-140.
11. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound and non-protein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem*. 1968; 25(1): 192-205. doi: 10.1016/0003-2697(68)90092-4
12. Kitabchi AE, Challoner DR, Williams RH. Respiration and lipid peroxidation in tocopherol deficient rat hearts. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1968; 127(2): 647-650. doi: 10.3181/00379727-127-32764
13. Zhang JJ, Meng X, Li Y, Zhou Y, Xu DP, Li S, et al. Effects of melatonin on liver injuries and diseases. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(4): 673. doi: 10.3390/ijms18040673
14. Baydaş G, Erçel E, Canatan H, Dönder E, Akyol A. Effect of melatonin on oxidative status of rat brain, liver and kidney tissues under constant light exposure. *Cell Biochem Funct*. 2001; 19(1): 37-41. doi: 10.1002/cbf.897
15. Glenister R, McDaniel K, Francis H. Therapeutic actions of melatonin on gastrointestinal cancer development and progression. *Transl Gastrointest Cancer*. 2013; 2(1): 11-20. doi: 10.3978/j.issn.2224-4778.2012.08.03
16. Tas U, Ayan M, Sogut E, Kuloglu T, Uysal M, Tanriverdi HI, et al. Protective effects of thymoquinone and melatonin on intestinal ischemia-reperfusion injury. *Saudi journal of gastroenterology*. 2015; 21(5): 284-289. doi: 10.4103/1319-3767.166203

Сведения об авторах

Антонова Екатерина Петровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экологической физиологии животных, Институт биологии – обособленное подразделение ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр РАН», e-mail: antonova88ep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4740-2141>

Володина Анастасия Дмитриевна – ведущий биолог лаборатории экологической физиологии животных, Институт биологии – обособленное подразделение ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр РАН», e-mail: myshonog@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0016-7017>

Илюха Виктор Александрович – доктор биологических наук, директор, Институт биологии – обособленное подразделение ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр РАН», e-mail: ilyukha@bio.krc.karelia.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7085-4154>

Information about the authors

Ekaterina P. Antonova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Animal Ecophysiology, Institute of Biology of Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences; e-mail: antonova88ep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4740-2141>

Anastasia D. Volodina – Leading Biologist at the Laboratory of Animal Ecophysiology, Institute of Biology of Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences; e-mail: myshonog@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0016-7017>

Viktor A. Ilyukha – Dr. Sc. (Biol.), Director of the Institute of Biology of Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences; e-mail: ilyukha@bio.krc.karelia.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7085-4154>

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ К ВИРУСУ SARS-COV-2 У ЖИТЕЛЕЙ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Балахонов С.В.¹,
Дубровина В.И.¹,
Чеснокова М.В.¹,
Брюхова Д.Д.¹,
Киселева Н.О.¹,
Пятидесятникова А.Б.¹,
Корытов К.М.¹,
Войткова В.В.¹,
Пережогин А.Н.¹,
Гаврилова Т.А.²,
Селедцов А.А.³

¹ ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, Россия)

² Управление Роспотребнадзора по Иркутской области (664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 8, Россия)

³ Управление развития системы здравоохранения Министерства здравоохранения Иркутской области (664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 29, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Дубровина Валентина Ивановна,
e-mail: dubrovina-valya@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В настоящее время пандемия COVID-19 в мире и России остаётся главным событием. В связи с этим изучение проявлений эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции COVID-19 и закономерностей её развития, является актуальным направлением исследований. В борьбе с этим вирусным заболеванием важная роль отводится изучению развития популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2, которое позволит провести оценку динамики серопревалентности и процесса формирования постинфекционного гуморального иммунитета, прогноза развития эпидемиологической ситуации, выявления особенностей эпидемического процесса, а также будет способствовать планированию мероприятий по специфической и неспецифической профилактике заболевания.

Цель исследования: определение динамики популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Иркутской области в период пандемии COVID-19.

Материалы и методы. В рамках проекта Роспотребнадзора по оценке популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 у населения Российской Федерации проведены исследования среди населения Иркутской области в периоды с 23.06.2020 по 19.07.2020 (1-й этап), с 16.09.2020 по 25.09.2020 (2-й этап), с 07.12.2020 по 18.12.2020 (3-й этап) и с 08.03.2021 по 14.03.2021 (4-й этап) с учётом протокола, рекомендованного ВОЗ. Содержание антител к SARS-CoV-2 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов для анализа сыворотки или плазмы крови человека на наличие специфических иммуноглобулинов класса G к белкам вируса SARS-CoV-2.

Результаты. Показано, что в период эпидемического подъёма заболеваемости COVID-19 сформировался невысокий уровень серопревалентности (1-й этап – $5,8 \pm 0,5\%$, 2-й этап – $12,1 \pm 0,7\%$), в условиях длительного максимального роста заболеваемости – $25,9 \pm 1,0\%$ (3-й этап) и на начало периода вакцинации – $46,2 \pm 1,2\%$ (4-й этап). Значительная доля бессимптомных форм инфекции на первых двух этапах исследования (1-й этап – $82,2 \pm 3,2\%$, 2-й этап – $86,1 \pm 2,3\%$) характеризует высокую интенсивность скрыто развивающегося эпидемического процесса. Высокий уровень IgG у перенёсших COVID-19 сохранялся в среднем от 3 до 5 месяцев.

Заключение. Результаты оценки популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у населения Иркутской области свидетельствуют о том, что уровень серопревалентности на 4-м этапе исследования составил $46,2\%$. После перенесённого заболевания в среднем у $49,5\%$ лиц антитела не выявлены. Полученные результаты следует учитывать при организации профилактических мероприятий, включая вакцинацию и прогнозирование заболеваемости.

Ключевые слова: гуморальный иммунитет, специфические антитела, COVID-19, SARS-CoV-2

Для цитирования: Балахонов С.В., Дубровина В.И., Чеснокова М.В., Брюхова Д.Д., Киселева Н.О., Пятидесятникова А.Б., Корытов К.М., Войткова В.В., Пережогин А.Н., Гаврилова Т.А., Селедцов А.А. Популяционный иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 у жителей Иркутской области в динамике развития эпидемического процесса. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 273-283. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.25

Статья поступила: 05.04.2021

Статья принята: 09.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

POPULATION IMMUNITY TO SARS-COV-2 VIRUS IN RESIDENTS OF THE IRKUTSK REGION IN THE DYNAMICS OF THE EPIDEMIC

Balakhonov S.V.¹,
 Dubrovina V.I.¹,
 Chesnokova M.V.¹,
 Bryukhova D.D.¹,
 Pyatidesyatnikova A.B.¹,
 Kiseleva N.O.¹,
 Korytov K.M.¹,
 Voitkova V.V.¹,
 Perezhogin A.N.¹,
 Gavrilova T.A.²,
 Seledtsov A.A.³

¹ Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor (Trilissera str. 78, Irkutsk 664047, Russian Federation)

² Rospotrebnadzor Administration for the Irkutsk Region (Karla Marksa str. 8, Irkutsk 664003, Russian Federation)

³ Department of Health System Development, Ministry of Health of the Irkutsk Region (Karla Marksa str. 29, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Valentina I. Dubrovina,
 e-mail: dubrovina-valya@mail.ru

ABSTRACT

Background. Currently, the COVID-19 pandemic in the world and in Russia remains the main event. In this regard, the study of the manifestations of the epidemic process of the new coronavirus infection COVID-19 and the patterns of its development are an urgent area of research. In the fight against this viral disease, an important role is assigned to the study of the development of population immunity to the SARS-CoV-2 virus, which will make it possible to assess the dynamics of seroprevalence and the formation of post-infectious humoral immunity, forecasting the development of the epidemiological situation, elucidating the characteristics of the epidemic process, and will also contribute to planning activities for specific and non-specific prevention of the disease.

The aim: to determine the dynamics of population immunity to SARS-CoV-2 among the population of the Irkutsk region during the COVID-19 pandemic.

Materials and methods. As a part of the Rospotrebnadzor project of assessing population immunity to SARS-CoV-2 in the population of the Russian Federation, the research has been conducted among the population of the Irkutsk region in the periods from June 23, 2020 to July 19, 2020 (Stage 1), from September 16, 2020 to September 25, 2020 (Stage 2), from December 7, 2020 to December 18, 2020 (Stage 3) and from March 8, 2021 to March 14, 2021 (Stage 4), taking into account the reacted one recommended by the WHO. The content of antibodies to SARS-CoV-2 was determined by ELISA using a set of tests for human serum or plasma for specific immunoglobulins of class G to the proteins of the SARS-CoV-2 coronavirus.

The results. The research of the humoral immunity of volunteers shows that during the period of an epidemic rise in the incidence of COVID-19 in the Irkutsk region, a low level of seroprevalence was formed (Stage 1 – 5.8 ± 0.5 %, Stage 2 – 12.1 ± 0.7 %), and in conditions of a long-term maximum increase in the incidence rate – 25.9 ± 1.0 % (Stage 3) and 46.2 ± 1.2 % (Stage 4). A significant proportion (Stage 1 – 82.2 ± 3.2 %, Stage 2 – 86.1 ± 2.3 %) of asymptomatic forms of infection characterizes the high intensity of the latently developing epidemic process in the first two stages. High levels of IgG in reconvalescents of COVID-19 persisted for an average of 3 to 5 months.

Conclusion. The results of assessing the population immunity to the SARS-CoV-2 virus in the population of the Irkutsk region indicate that the seroprevalence level at Stage 4 of the research was 46.2%. After the disease, on average, 49.5% of persons did not detect antibodies. The results obtained should be taken into account when organizing preventive measures, including vaccination, and predicting morbidity.

Key words: humoral immunity, specific antibodies, COVID-19, SARS-CoV-2

For citation: Balakhonov S.V., Dubrovina V.I., Chesnokova M.V., Bryukhova D.D., Pyatidesyatnikova A.B., Kiseleva N.O., Korytov K.M., Voitkova V.V., Perezhogin A.N., Gavrilova T.A., Seledtsov A.A. Population immunity to SARS-CoV-2 virus in residents of the Irkutsk Region in the dynamics of the epidemic. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 273-283. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.25

Received: 05.04.2021

Accepted: 09.08.2021

Published: 12.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

В связи с непрекращающейся пандемией COVID-19 одним из важных аспектов в борьбе с этой инфекцией является изучение популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 с целью оценки процесса формирования постинфекционного гуморального иммунитета, прогноза развития эпидемиологической ситуации, выявления особенностей эпидемиологического процесса, а также планирования мероприятий по специфической и неспецифической профилактике заболевания.

В настоящее время проводятся исследования, касающиеся различных направлений противодействия инфекции [1–4], таких как разработка методов диагностики, профилактики, лечения, а также изучение закономерностей, присущих эпидемическому процессу данного вирусного заболевания, и разработка системы эпидемиологического надзора за распространением SARS-CoV-2 на основе полученной информации.

На момент подготовки данной работы Россия занимала 55-е место как по уровню заболеваемости на 100 тысяч населения (показатель заболеваемости – 1690), так и по уровню летальности (1,7 %) [5]. В Российской Федерации первые завозные случаи COVID-19 из КНР были зарегистрированы 31 января 2020 г. в г.г. Чите и Тюмени, при этом до 24 марта регистрировалась только единичная заболеваемость в разных регионах страны, и лишь с конца марта рост приобрёл практически экспоненциальный характер [6]. Максимальное число заражённых в Российской Федерации пришлось на 24.12.2020 и составило за сутки 29 935 чел. Наибольшее число инфицированных было выявлено в Москве, Московской области и Санкт-Петербурге – территориях с наибольшей плотностью населения [7]. Иркутская область по числу заражённых на 7 декабря 2020 г. занимала 10-е место среди 85 субъектов Российской Федерации (34 275 чел.).

Общепризнанно, что напряжённость коллективного иммунитета оказывает существенное влияние на уровень инфекционной заболеваемости [8], а инфекционный процесс спонтанно снижается, когда число людей, у которых содержание в крови специфических к возбудителю антител (АТ), достигает 60–70 % от популяции [9]. Наиболее простым путём достижения подобного уровня гуморального иммунитета (серопревалентности) является спонтанная заболеваемость 60–70 % восприимчивых лиц в популяции в отсутствие контроля над инфекцией [10]. Ранее нами установлено, что показатель сероконверсии у переболевших бессимптомной и лёгкой формами COVID-19 составил 94,9 % при среднегеометрическом титре IgG 1 : 835 [11]. Вместе с тем именно вакцинация является наиболее эффективной и безопасной мерой борьбы с инфекцией. Применительно к COVID-19 в этом направлении достигнуты определённые успехи, свидетельствующие о разработке вакцинных препаратов и их использовании для массовой вакцинации в разных странах [12–14]. Важную роль в противодействии COVID-19 играют индивидуальные особенности иммунной системы организма. Известно, что в связи с отсутствием быстрого реагирования врождённого им-

мунитета на коронавирус, появляется возможность его размножения в организме в течение продолжительного времени [15, 16]. Реакция иммунной системы запаздывает, развивающийся инфекционный процесс вовремя не купируется и создаётся возможность для реализации повреждающего воздействия вируса на клетки [15, 17]. Важным этапом в этом направлении может стать мониторинг популяционной серопревалентности [16, 17].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение динамики популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Иркутской области в период пандемии COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась в рамках проекта Роспотребнадзора по оценке популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 у населения Российской Федерации с учётом протокола, рекомендованного ВОЗ [18]. Определение серопревалентности к COVID-19 было организовано каждые 3 месяца развития эпидемии с 23.06.2020 по 19.07.2020 (1-й этап; 2674 чел.), с 16.09.2020 по 25.09.2020 (2-й этап; 1911 чел.), с 07.12.2020 по 18.12.2020 (3-й этап; 1943 чел.) и с 08.03.2021 по 14.03.2021 (4-й этап; 1730 чел.). В исследование взяты 15 административных территорий, на которых проживает 86,3 % населения Иркутской области, а удельный вес заболеваний в обследованных районах колебался от 92,0 % (1-й этап) до 84,4 % (4-й этап).

Все волонтеры распределены на 7 возрастных и 6 социально-профессиональных групп населения с потенциальным риском заражения. Доля волонтеров, принявших участие во 2-м этапе, составила 71,5 % от общего числа участников 1-го этапа, в 3-м этапе – 74,8 %, в 4-м – 66,6 %. Группа включала 796 мужчин и 1804 женщины (1-й этап), во 2-м этапе – 537 и 1374, в 3-м этапе – 532 и 1411, а в 4-м этапе – 465 и 1265 соответственно. Соотношение мужчин и женщин в 1-м и 2-м этапах исследования составило от 1 : 2,4 до 1 : 3,2 соответственно.

В работе с добровольцами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом института (протокол № 3 от 01.06.2020). Все волонтеры или их юридические представители ознакомились с целью и методикой исследования и подписали информированное согласие на участие в нём. Отбор добровольцев для тестирования проводили методом анкетирования и рандомизации путём случайной выборки. В каждом этапе участвовали одни и те же волонтеры.

Содержание антител к SARS-CoV-2 определяли в сыворотке крови методом ИФА с использованием набора реагентов для анализа сыворотки или плазмы крови человека на наличие специфических иммуноглобулинов класса G к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 производства ФБУН ГНЦПМиБ Роспотребнадзора (г. Оболонск),

а также у вакцинированных против COVID-19, с использованием наборов реагентов для анализа сыворотки или плазмы крови человека на наличие специфических иммуноглобулинов класса G к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S (spike) коронавируса SARS-CoV-2 «SARS-CoV-2-RBD-ИФА-Гамалеи» и к белкам коронавируса SARS-CoV-2 «SARS-CoV-2-IgG-Вектор (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»)». Результаты учитывали качественным методом и считали положительными при превышении индекса позитивности (ИП) ≥ 1 , расчёт которого осуществлялся по формуле:

$$ИП = (ОП \text{ образца}) / ОП \text{ критическое (cut off)},$$

где ОП образца – измеренная оптическая плотность, а ОП критическое (cut off) рассчитывается в соответствии с инструкцией к тест-системе.

Статистическую обработку данных проводили с использованием методов вариационной статистики в программах Excel и WinPeri (версия 11.65) с помощью дисперсионного анализа. Для оценки статистической значимости различий сравниваемых показателей использовали уровень вероятности $p < 0,05$, корреляционные взаимосвязи оценивали с использованием критерия Пирсона и выражали в виде коэффициента корреляции (R). Данные выражали в виде среднего значения со стандартным отклонением среднего ($M \pm SD$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиологическая ситуация по новой коронавирусной инфекции в Иркутской области характеризовалась различной динамикой заболеваемости. Первый слу-

чай заболевания лабораторно подтверждён в г. Иркутске 27 марта 2020 г. у женщины, прибывшей из Объединённых Арабских Эмиратов. После закрытия 30.03.2020 государственных границ пусковым механизмом распространения COVID-19 в области до 04.05.2020 стали единичные случаи завоза из неблагоприятных регионов центральной части Российской Федерации, преимущественно из Москвы и Санкт-Петербурга [19].

С 27.04.2020 установлен первоначальный весенне-летний период роста числа инфицированных вирусом SARS-CoV-2 в среднем по $66,5 \pm 20,1$ нового случая в день. Максимального значения заболеваемость достигла на 27-й календарной неделе (к. н.) (29.06.2020 – 05.07.2020), когда было зарегистрировано 1657 случаев при показателе заболеваемости 69,3 на 100 тыс. населения ($^0/_{0000}$) (1-й этап исследования – 3 мес. развития эпидемии).

Затем, с 06.07.2020 по 20.09.2020 (28–38-е к. н.), регистрация новых заболеваний постепенно снижалась и достигла минимального значения – 504 случая за неделю. Именно в этот период проводился 2-й этап исследования (6 мес. развития эпидемии), показатель заболеваемости был минимальный ($22,0 ^0/_{0000}$). Далее, с 21.09.2020, выявлен экспоненциальный рост заболеваемости с увеличением случаев в 2–3 раза, достигнув показателя заболеваемости $69,1 ^0/_{0000}$ на 46-й к. н. (09.11.2020 – 15.11.2020).

В последующем, с 16.11.2020 по 14.02.2021, отмечен период интенсивного осенне-зимнего распространения COVID-19 (в среднем – $252,1 \pm 1,5$ нового случая в день). Заболеваемость достигла максимальных значений от 72,1 до $76,4 ^0/_{0000}$. На 50-й к. н. (07.12.2020 –

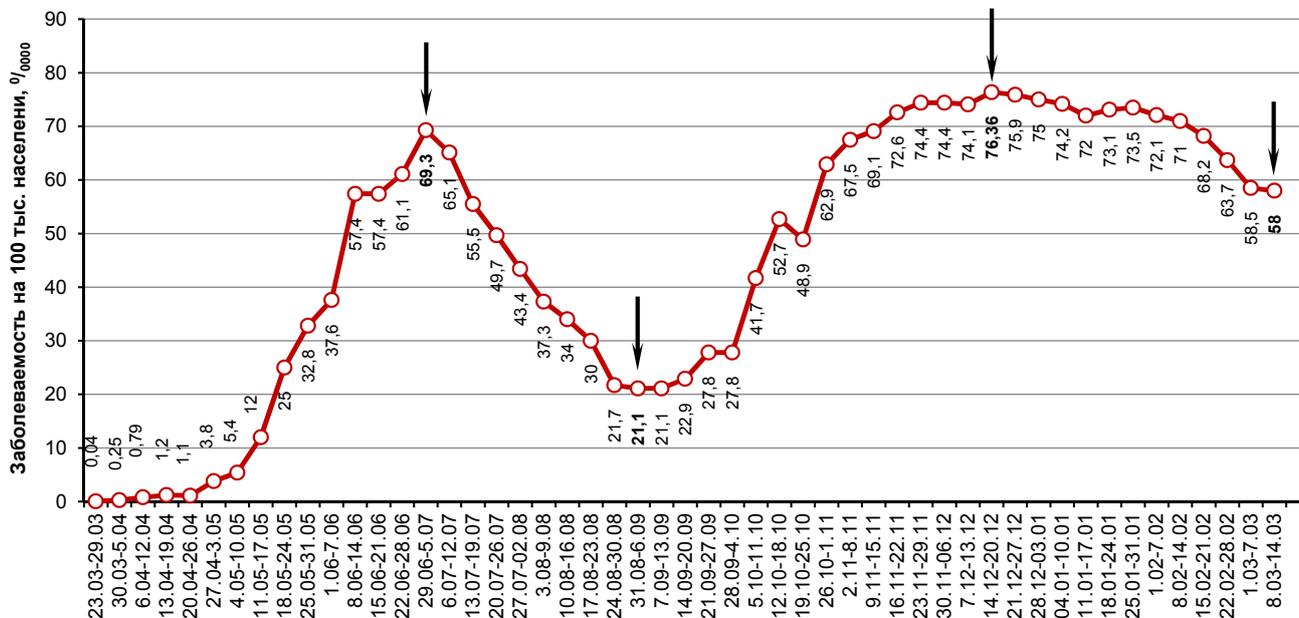


РИС. 1.
Еженедельная динамика заболеваемости COVID-19 с 23 марта 2020 г. по 14 марта 2021 г. в Иркутской области (стрелками указаны этапы проведения исследований)

FIG. 1.
Weekly dynamics of the incidence of COVID-19 from March 23, 2020 to March 14, 2021 in the Irkutsk Region (arrows indicate the stages of research)

13.12.2020) при стабилизации уровня заболеваемости проводился 3-й этап исследований (9 мес. от начала эпидемии). Начиная с 15.02.2021 (7-я к. н.) и по настоящее время (на 14.03.2021 – 10-я к. н.) наметилась тенденция к снижению заболеваемости с еженедельным темпом от -1,1 % до -3,6 % и заболеваемостью 58,0⁰/₀₀₀₀ (4-й этап – 12 мес. развития эпидемии). Стартовала массовая вакцинация населения. На 14.03.2021 имеют законченную вакцинацию 30 252 чел. – 2,5 % от численности групп риска, подлежащих иммунизации (рис. 1).

В течение развития эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции доля переболевших с установленным диагнозом COVID-19 на 1-м этапе исследования составила 1,8 % (49 чел.), на 2-м этапе – 2,3 %

(43 чел.), на 3-м этапе – 14,9 % (291 чел.), на 4-м этапе – 5,3 % (91 чел.). Среди них на долю внебольничной пневмонии приходилось соответственно 24,5 % (12 чел.), 25,2 % (11 чел.), 27,2 % (79 чел.) и 20,9 % (19 чел.).

Исследования показали, что коллективный иммунитет среди населения Иркутской области характеризовался тенденцией к росту, составляя на 1-м этапе – 5,8 ± 0,5 % (154/2674 чел.), на 2-м этапе – 12,1 ± 0,7 % (231/1911 чел.), на 3-м этапе – 25,9 ± 1,0 % (504/1943 чел.) и 4-м этапе – 46,2 ± 1,0 % (799/1730 чел.) (рис. 2) [20].

Его максимальный уровень на 1–2-м этапах исследований (табл. 1) превалировал среди детей до 17 лет (8,0 ± 1,4 и 20,1 ± 2,5 % соответственно), на 3-м и 4-м этапах – среди лиц 60–69 лет (31,4 ± 2,5 и 53,8 ± 2,9 % соответственно).

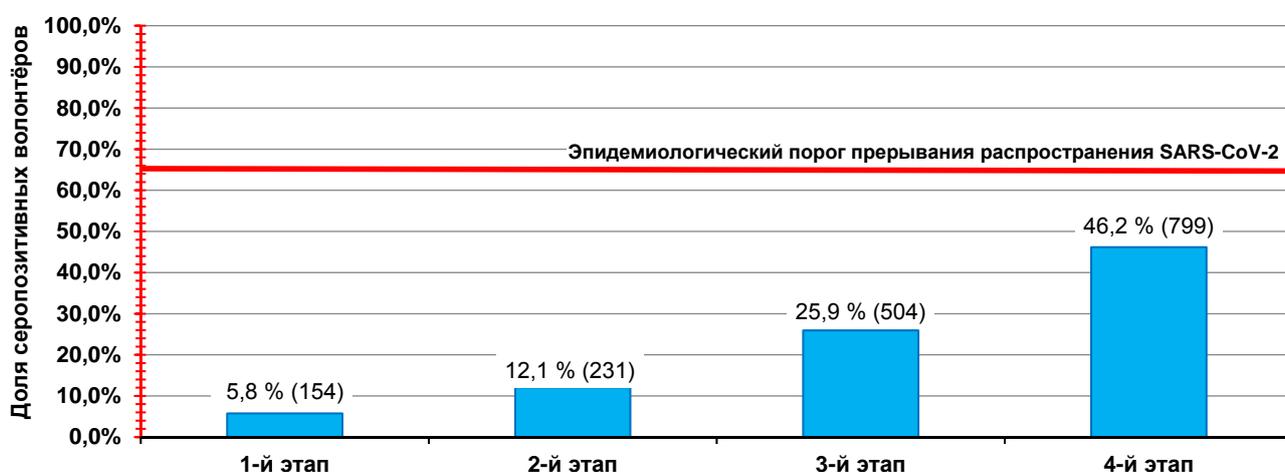


РИС. 2. Уровни серопревалентности на каждом этапе

FIG. 2. Seroprevalence levels at each stage

ТАБЛИЦА 1
УРОВЕНЬ СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТИ К SARS-COV-2
В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ОБСЛЕДОВАННЫХ
ВОЛОНТЁРОВ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

TABLE 1
LEVEL OF SEROPREVALENCE TO THE SARS-COV-2 VIRUS
IN THE SURVEYED AGE GROUPS OF THE POPULATION
OF THE IRKUTSK REGION

Возрастная группа	Число обследованных				Серопревалентность, % (M ± SD)			
	1-й этап	2-й этап	3-й этап	4-й этап	1-й этап	2-й этап	3-й этап	4-й этап
1–17	387	264	251	212	8,0 ± 1,4*	20,1 ± 2,5	18,7 ± 2,5	33,5 ± 3,2
18–29	385	202	212	182	6,8 ± 1,3	15,8 ± 2,6	24,1 ± 2,9	42,3 ± 3,7
30–39	373	267	280	251	4,0 ± 1,0	8,6 ± 1,7	24,3 ± 2,6	42,2 ± 3,1
40–49	374	303	321	286	4,3 ± 1,1	11,9 ± 1,8	27,4 ± 2,5	49,0 ± 3,0
50–59	386	291	319	288	4,4 ± 1,0	11,1 ± 1,8	28,2 ± 2,5	50,7 ± 2,9
60–69	390	355	338	305	3,6 ± 0,9	9,6 ± 1,5	31,4 ± 2,5	53,8 ± 2,9
70 и старше	379	229	222	206	9,2 ± 1,5*	9,2 ± 1,9	24,3 ± 2,9	46,1 ± 3,5
Итого	2674	1911	1943	1730	5,8 ± 0,4	12,1 ± 0,7	25,9 ± 1,0	46,2 ± 1,2

Примечание. * – различия по сравнению со средним значением по всей когорте волонтеров статистически значимы (p < 0,05).

Чаще всего антитела выявлялись у рабочих, служащих ($12,0 \pm 1,4$ %) и пенсионеров ($6,5 \pm 1,1$ %) на 1-м этапе; у учащихся ($20,2 \pm 2,5$ %) и работников образовательных учреждений ($14,9 \pm 3,7$ %) – на 2-м этапе; у работников образовательных учреждений ($35,2 \pm 5,0$ %), у медицинских работников ($27,0 \pm 1,9$ %) и работников транспорта, торговли, сферы услуг ($26,2 \pm 2,6$ %) – на 3-м этапе; у работников образования ($57,8 \pm 5,2$ %) и медицинских работников ($50,1 \pm 2,1$ %) – на 4-м этапе. При этом отмечено значительное увеличение уровня серопозитивности в период интенсивного распространения COVID-19 (3-й и 4-й этап) по сравнению с периодом первоначального роста (1-й этап) среди «безработных» в 26,1 раза ($44,4 \pm 5,5$ против $1,7 \pm 1,2$ %), среди работников образовательных учреждений – в 19,2 раза ($57,8 \pm 5,2$ против $3,0 \pm 1,5$ %), работников транспорта, торговли и сферы услуг – в 18,0 раз ($2,7 \pm 0,8$ против $48,6 \pm 3,2$ %), медицинских работников – в 11,4 раза ($4,4 \pm 0,8$ против $50,1 \pm 2,1$ %) (табл. 2).

Серопревалентность не имела гендерных различий и составила: у мужчин – $6,3 \pm 0,9$ % (1-й этап), $13,1 \pm 4,0$ % (2-й этап), $24,8 \pm 1,9$ % (3-й этап) и $43,4$ % (4-й этап), а у женщин – $5,5 \pm 0,5$ %, $11,7 \pm 2,5$ %, $26,4 \pm 1,2$ % и $47,2$ % соответственно.

Наличие IgG антител к вирусу SARS-CoV-2 свидетельствует о том, что человек переболел манифестной (клинически выраженной) формой коронавирусной инфекции разной степени интенсивности или перенёс инфекцию в инapparантной (бессимптомной) форме [11]. Показано, что при наличии контактов с больными COVID-19 особенно высокий риск инфицирования выявлен в начальный период развития эпидемии, в по-

следующие 6 мес. он снижался. После перенесённой COVID-19 антитела вырабатываются в $56,5 \pm 7,7$ % случаев на 1-м этапе, в $46,5 \pm 7,6$ % – на 2-м этапе, в $59,8 \pm 3,7$ % случаев – на 3-м и в $64,8 \pm 5,0$ % случаев – на 4-м этапе. Доля бессимптомных форм среди серопозитивных жителей Иркутской области составила $82,2 \pm 3,2$ % на 1-м этапе, $86,1 \pm 2,3$ % – на 2-м этапе, $39,9 \pm 3,5$ % – на 3-м и $59,7 \pm 1,7$ % – на 4-м этапе, что свидетельствует об эпидемиологической значимости данной категории источников инфекции и объясняет высокий процент невыявленных контактов в эпидемических очагах [20]. При этом уровень серопревалентности среди лиц, возможно перенёсших бессимптомное течение заболевания, статистически значимо выше и выявлен спустя 3 мес. развития эпидемии среди пенсионеров ($6,3 \pm 1,1$ %; $t = 2,1$; $p \leq 0,5$), через 6 мес. – среди учащихся ($20,2 \pm 2,5$ %; $t = 3,4$; $p \leq 0,5$) и медицинских работников ($21,1 \pm 1,7$; $t = 2,4$; $p \leq 0,5$), через 12 мес. (3 этап исследований) – среди работников образования ($26,4 \pm 4,6$; $t = 2,1$; $p \leq 0,5$), на 4-м этапе – среди работников транспорта, торговли и сферы услуг ($33,5 \pm 3,0$ %; $t = 2,1$; $p \leq 0,5$).

Территориальная распространённость показателей серопревалентности характеризовалась неравномерностью в течение всего срока наблюдения [21]. Наиболее высокий уровень серопревалентности (на 4-м этапе исследования) наблюдался в Тайшетском ($66,0 \pm 6,7$ %), Усть-Илимском ($59,7 \pm 6,0$ %), Саянском ($59,1 \pm 6,1$ %), Шелеховском ($56,7 \pm 9,0$ %), Боханском ($50,0 \pm 6,5$ %) и Усть-Кутском ($49,2 \pm 6,5$ %) муниципальных районах Иркутской области (рис. 3).

Между заболеваемостью COVID-19 и серопревалентностью очевидная связь не установлена. На 1-м эта-

ТАБЛИЦА 2
КОЛИЧЕСТВО СЕРОПОЗИТИВНЫХ ВОЛОНТЁРОВ
В КАЖДОЙ ОБСЛЕДОВАННОЙ ГРУППЕ ПОЭТАПНО

TABLE 2
THE NUMBER OF SEROPOSITIVE VOLUNTEERS
IN EACH SURVEYED GROUP IN STAGES

Социально- профессиональные группы риска	Число обследованных				Серопревалентность, % ($M \pm SD$)			
	1-й этап	2-й этап	3-й этап	4-й этап	1-й этап	2-й этап	3-й этап	4-й этап
Медицинские работники	703	619	574	553	$4,4 \pm 0,8$	$9,4 \pm 1,2$	$27,0 \pm 1,9$	$50,1 \pm 2,1$
Работники образовательных учреждений	132	94	91	90	$3,0 \pm 1,5$	$14,9 \pm 3,7$	$35,2 \pm 5,0$	$57,8 \pm 5,2^*$
Учащиеся (студенты и школьники)	365	252	245	207	$4,4 \pm 1,1$	$20,2 \pm 2,5^*$	$19,2 \pm 2,5$	$35,3 \pm 3,3$
Пенсионеры	475	296	288	260	$6,5 \pm 1,1$	$11,8 \pm 1,8$	$23,3 \pm 2,5$	$47,7 \pm 3,1$
«Безработные»	116	47	62	81	$1,7 \pm 1,2$	$10,6 \pm 4,5$	$24,2 \pm 5,4$	$44,4 \pm 5,5$
Работники транспорта, торговли и сферы услуг	375	235	286	245	$2,7 \pm 0,8$	$11,1 \pm 2,1$	$26,2 \pm 2,6$	$48,6 \pm 3,2$
Прочие (рабочие и служащие)	508	368	397	294	$12,0 \pm 1,4^*$	$11,4 \pm 1,6$	$46,6 \pm 2,5^*$	$40,1 \pm 2,9$
Итого	2674	1911	1943	1730	$5,8 \pm 0,4$	$12,1 \pm 0,7$	$29,5 \pm 1,0$	$46,2 \pm 1,2$

Примечание. * – различия по сравнению со средним значением в остальных профессиональных группах статистически значимы ($p < 0,05$).

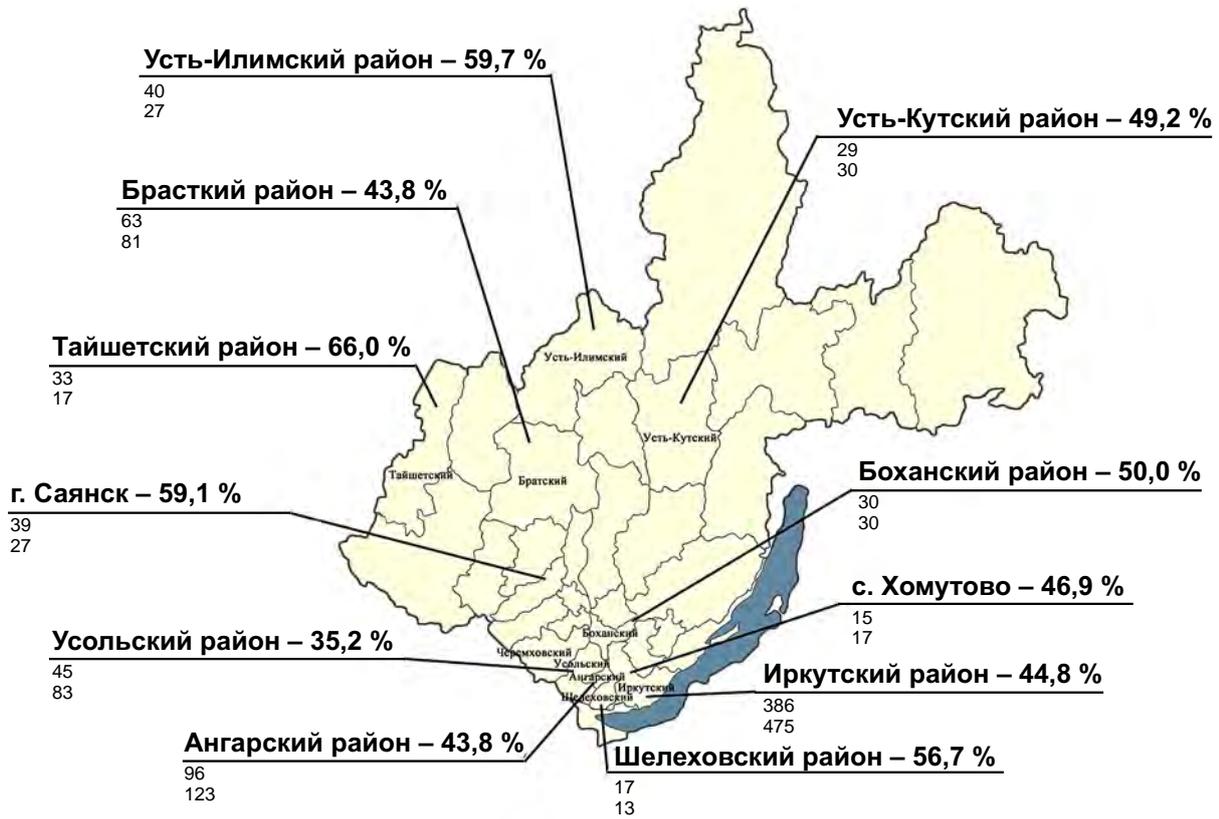


РИС. 3.
Карта территориальной распространённости показателей серопревалентности в Иркутской области

FIG. 3.
Map of the territorial prevalence of seroprevalence of indicators in the Irkutsk Region

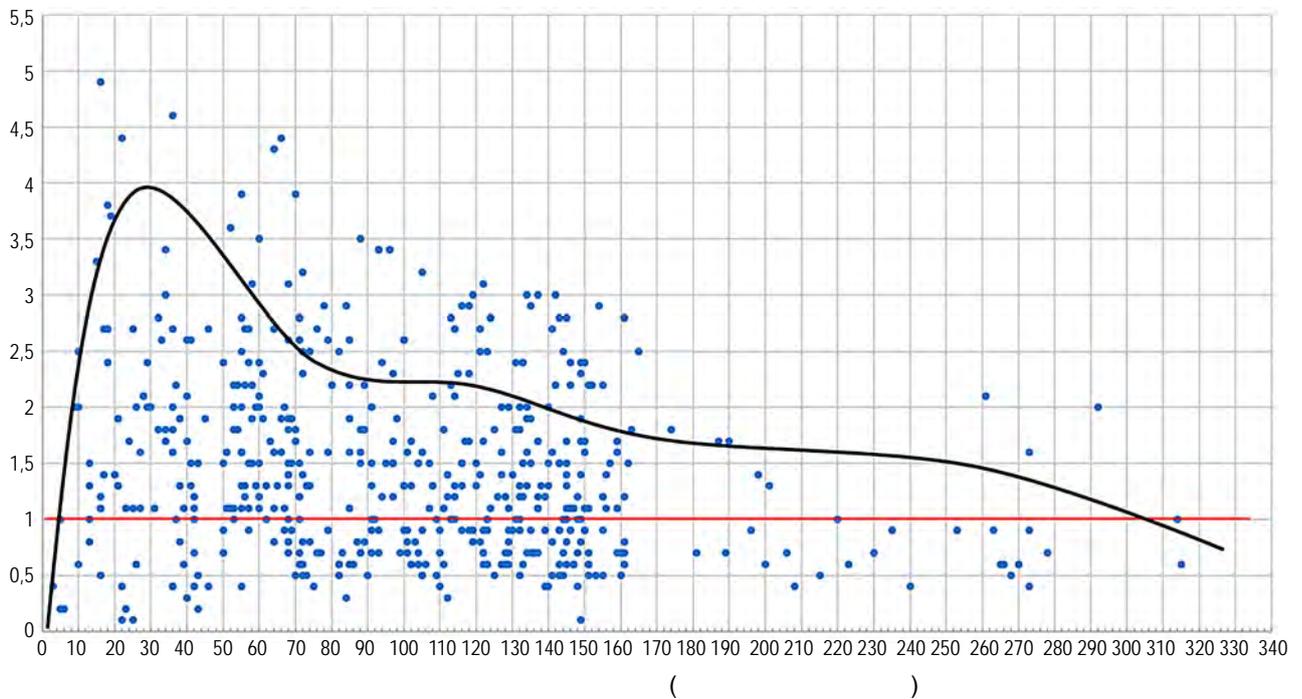
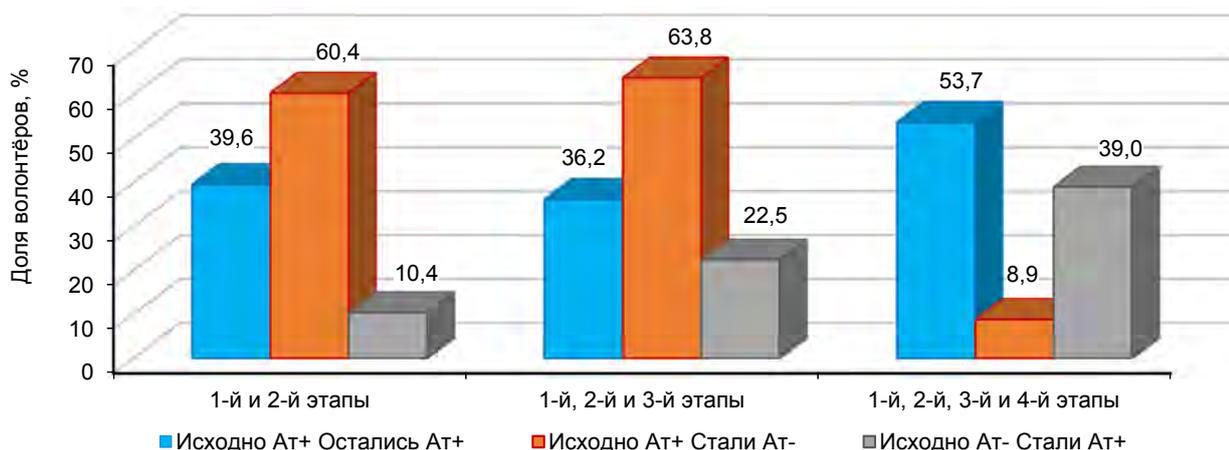


РИС. 4.
Динамика антител класса IgG у больных COVID-19 на разных сроках от начала заболевания по Иркутской области (тест-система ФБУН «ГНЦ ПМБ», Оболенск)

FIG. 4.
The dynamics of IgG antibodies of volunteers with COVID-19 at different periods from the onset of the disease in the Irkutsk Region (test system of the SRCAMB, Obolensk)

**РИС. 5.**

Удельный вес антител к SARS-CoV-2 в динамике эпидемического процесса зависимости от исходного статуса по Иркутской области

FIG. 5.

The proportion of antibodies to SARS-CoV-2 in the dynamics of the epidemic process depending on the initial status in the Irkutsk Region

пе исследования коэффициент корреляции Пирсона ($R = 0,39$) ниже критического показателя ($-0,51; p > 0,05$). На 2-м этапе между величиной заболеваемости населения и серопревалентностью наблюдается корреляционная связь средней степени силы ($R = 0,61; p < 0,05$), на 3-м этапе корреляция отсутствовала ($R = 0,29; p > 0,05$), причём на 4-м этапе она приобрела отрицательное значение ($R = -0,19; p > 0,05$).

На рисунке 4 показано, что у волонтеров с установленным COVID-19 в течение первых 5 дней, IgG к SARS-CoV-2 не обнаруживались. На 6–10-й день с момента подтверждения диагноза специфические IgG определялись в диагностических титрах 1 : 400, при этом индекс позитивности (ИП) варьировал от 1,0 до 2,5. С 15-х до 25-х суток ИП был в диапазоне от 1,1 до 4,9, а в более поздние сроки наблюдения (30–315-е сутки) IgG по-прежнему обнаруживались, но при этом уровень специфических IgG к SARS-CoV-2 оставался в пределах ИП 1,0–4,6. Максимальный уровень IgG был отмечен на 16–25-е сутки от даты установления диагноза (ИП 2,7–4,9).

Необходимо отметить, что доля серонегативных волонтеров с установленным диагнозом COVID-19 (сроки наблюдения – до 2,5 мес.) составила в среднем $8,1 \pm 1,2\%$ и возросла до $20,3 \pm 1,8\%$ через 3,5–10 месяцев после заболевания.

Анализ динамики сохранения или отсутствия антител IgG к SARS-CoV-2 показал, что среди 91 серопозитивного волонтера 1-го этапа исследования лишь у 36 ($39,6 \pm 5,1\%$) человек IgG по-прежнему выявлялись во 2-м этапе (спустя 6 мес. от начала развития эпидемии), а у 55 ($60,4 \pm 5,1\%$) – стали ниже диагностического титра или не определялись. При этом 167 ($10,4 \pm 0,8\%$) серонегативных волонтеров 1-го этапа стали серопозитивными во 2-м этапе (рис. 5). На 3-м этапе из 232 серопозитивных волонтеров 1-го и 2-го этапов исследований антитела по-прежнему выявлялись только у 84 ($36,2 \pm 3,2\%$) человек, а на 4-м этапе (12 мес. развития

эпидемии) из 512 серопозитивных волонтеров 1-го, 2-го и 3-го этапов – у 275 человек ($53,7 \pm 2,2\%$).

Установлено, что 148 чел. ($63,8 \pm 3,2\%$) серопозитивных волонтеров 1-го и 2-го этапа стали серонегативными через 9 мес. развития эпидемии (3-й этап исследования). Отсутствие антител у исходно серопозитивных волонтеров 1-го, 2-го и 3-го этапов установлено через 12 мес. на 4-м этапе в $8,9 \pm 1,3\%$ случаев (45 чел.). Доля вновь выявленных серопозитивных волонтеров (серонегативные на предыдущих этапах стали серопозитивными на последнем этапе) составила $22,5 \pm 1,0\%$ для 3-го этапа (413 чел.) и $39,0 \pm 1,4\%$ – для 4-го этапа (475 чел.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты оценки популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у населения Иркутской области свидетельствуют о том, что в течение 3–6 мес. развития эпидемии на фоне первоначального подъёма и последующего снижения заболеваемости COVID-19 сформировался невысокий уровень серопревалентности (1-й этап – $5,8\%$, 2-й этап – $12,1\%$). Через 9 мес. распространения COVID-19, а именно в период повторного роста заболеваемости и стабилизации её на максимальном уровне, серопревалентность достигла $25,9\%$ (3-й этап), что в 4,5 раза больше по сравнению с 1-м этапом исследования. Спустя 12 мес., когда наметилась тенденция к снижению заболеваемости с еженедельным темпом от $-1,1\%$ до $-3,6\%$ и началом периода массовой вакцинации, серопревалентность достигла $46,2 \pm 1,2\%$ (4-й этап), что свидетельствует о нарастающем уровне серопревалентности в динамике развития эпидемического процесса COVID-19 с июня 2020 г. по март 2021 г. с $5,8$ до 46% .

Несмотря на вовлечённость всех профессиональных и социальных групп населения в формирование популя-

ционного иммунитета, статистически значимые различия по уровню серопревалентности установлены среди работников образовательных организаций, студентов и школьников, а также рабочих и служащих, что определяет эпидемиологическое значение данных «групп риска».

После перенесённой инфекции COVID-19, антитела выявлялись в $56,9 \pm 0,2$ % случаев и сохранялись до 3,5–10 мес. Доля бессимптомных форм инфекции среди серопозитивных жителей Иркутской области составила $67,0 \pm 0,5$ %, что обуславливает высокую интенсивность скрыто протекающего эпидемического процесса. В динамике развития эпидемического процесса COVID-19 антитела IgG к SARS-CoV-2 сохранялись у $53,7 \pm 2,2$ % и формировались у $39,0 \pm 1,4$ % населения.

Полученные результаты следует учитывать при принятии управленческих решений по организации профилактических мероприятий, включая вакцинацию и прогнозирование развития эпидемиологической ситуации.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(3): 2000044. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044
2. World Health Organization Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China. Beijing: WHO. 2020. URL: <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>. [Дата доступа: 02.04.2021].
3. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17(3): 181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
4. Новиков Д.В., Мохонов В.В., Мохонова Е.В., Лапин В.А., Мелентьев Д.А., Новиков В.В. Разработка вакцины против коронавирусной инфекции на базе норовирусной молекулярной платформы. *Материалы Международной научно-практической конференции по вопросам противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям.* Саратов: ООО «Амирит»; 2020: 154-156.
5. Карта коронавируса Covid-19 онлайн. URL: <https://www.coronavirus-monitor.info> [Дата доступа: 02.04.2021].
6. Доклад главного государственного санитарного врача Российской Федерации А.Ю. Поповой на Международной научно-практической конференции по вопросам противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям, г. Санкт-Петербург, 9 декабря 2020 г. URL: <https://www.pasteurorg.ru> [Дата доступа: 29.03.2021].
7. Оперативные данные. URL: <https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/> [Дата доступа: 25.03.2021].
8. Lourenço J, Paton R, Ghafari M, Kraemer M, Thompson C, et al. Fundamental principles of epidemic spread highlight the immediate need for large-scale serological surveys to assess the stage of the SARS-CoV-2 epidemic. *MedRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.24.20042291
9. Corey L, Mascola JR, Fauci AS, Collins FS. A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D. *Science.* 2020; 368(6494): 948-950. doi: 10.1126/science.abc5312
10. Randolph HE, Barreiro LB. Herd immunity: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020; 52(5): 737-741. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.012
11. Балахонов С.В., Дубровина В.И., Чеснокова М.В., Войткова В.В., Пятидесятникова А.Б., Брюхова Д.Д., и др. Изучение гуморального иммунного ответа при лёгкой и бессимптомной формах проявления COVID-19. *Acta biomedica scientifica.* 2020; 5(5): 26-30. doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.3
12. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции. *Инфекция и иммунитет.* 2020; 10(3): 446-458. doi: 10.15789/2220-7619-SPO-1470
13. Wu SC. Progress and concept for COVID-19 vaccine development. *Biotechnol J.* 2020; 15(6): e2000147. doi: 10.1002/biot.202000147
14. Robison D, Lhermie G. Living with COVID-19: A systemic and multi-criteria approach to enact evidence-based health policy. *Front Public Health.* 2020; 8: 294. doi: 10.3389/fpubh.2020.00294
15. Костинов М.П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии. *Иммунология.* 2020; 41(1): 83-91.
16. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11): 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
17. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
18. Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 infection. WHO/2019-nCoV/Seroepidemiology/2020.2. URL: <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV/Seroepidemiology-2020.2> [Дата доступа: 28.12.2020].
19. Балахонов С.В., Чеснокова М.В., Пережогин А.Н., Никитин А.Я., Каверзина С.В., Бренева Н.В., и др. Эпидемиологическая ситуация по COVID-19 в Иркутской области и прогноз её распространения. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020; (4): 34-40. doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-34-40
20. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Балахонов С.В., Чеснокова М.В., Дубровина В.И., и др. Опыт исследования серопревалентности к вирусу SARS-CoV-2 населения Иркутской области в период вспышки COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020; (3): 106-113. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-106-113
21. Балахонов С.В., Дубровина В.И., Пятидесятникова А.Б., Брюхова Д.Д., Киселева Н.О., Корытов К.М., и др. Динамика изменений популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у жителей Иркутской области в условиях пандемии COVID-19. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2021; 20(2): 12-17. doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-2-12-17

REFERENCES

1. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(3): 2000044. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044
2. *World Health Organization Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China.* Beijing: WHO. 2020. URL: <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>. [Date of access: 02.04.2021].
3. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17(3): 181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
4. Novikov DV, Mokhonov VV, Mokhonova EV, Lapin VA, Melentyev DA, Novikov VV. Development of a vaccine against coronavirus infection based on a norovirus molecular platform. *Proceedings of the International Scientific and Practical Conference on Counteracting the New Coronavirus Infection and Other Infectious Diseases.* Saratov: Amirit; 2020: 154-156. (In Russ.).
5. *Map of the coronavirus Covid-19 online.* URL: <https://coronavirus-monitor.info> [Date of access: 02.04.2021].
6. *Report of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation A.Yu. Popova at the International Scientific and Practical Conference on Counteracting Novel Coronavirus Infection and Other Infectious Diseases, St. Petersburg; December 9, 2020.* URL: <https://www.pasteurorg.ru> [Date of access: 29.03.2021]. (In Russ.).
7. *Operational data.* URL: <https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/> [Date of access: 25.03.2021]
8. Lourenço J, Paton R, Ghafari M, Kraemer M, Thompson C, et al. Fundamental principles of epidemic spread highlight the immediate need for large-scale serological surveys to assess the stage of the SARS-CoV-2 epidemic. *MedRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.24.20042291
9. Corey L, Mascola JR, Fauci AS, Collins FS. A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D. *Science.* 2020; 368(6494): 948-950. doi: 10.1126/science.abc5312
10. Randolph HE, Barreiro LB. Herd immunity: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020; 52(5): 737-741. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.012
11. Balakhonov SV, Dubrovina VI, Chesnokova MV, Voitkova VV, Pyatidesyatnikova AB, Bryukhova DD, et al. Studying humoral immune response at mild and asymptomatic COVID-19 forms. *Acta biomedica scientifica.* 2020; 5(5): 26-30. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.3
12. Smirnov VS, Totolian AA. Some opportunities for immunotherapy in coronavirus infection. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2020; 10(3): 446-458. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-SPO-1470
13. Wu SC. Progress and concept for COVID-19 vaccine development. *Biotechnol J.* 2020; 15(6): e2000147. doi: 10.1002/biot.202000147
14. Robison D, Lhermie G. Living with COVID-19: A systemic and multi-criteria approach to enact evidence-based health policy. *Front Public Health.* 2020; 8: 294. doi: 10.3389/fpubh.2020.00294
15. Kostinov MP. Immunopathogenic properties of SARS-CoV-2 as a basis for the choice of pathogenetic therapy. *Immunology.* 2020; 41(1): 83-91. (In Russ.).
16. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11): 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
17. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
18. *Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 infection. WHO/2019-nCoV/Seroepidemiology/2020.2.* URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV/Seroepidemiology-2020.2> [Date of access: 28.12.2020].
19. Balakhonov SV, Chesnokova M, Perezhogin AN, Nikitin AY, Kaverzina SV, Breneva NV, et al. Epidemiological situation on COVID-19 in Irkutsk Region and forecast for its spread. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2020; (4): 34-40. (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-34-40
20. Popova AY, Ezhlova EB, Melnikova AA, Balakhonov SV, Chesnokova MV, Dubrovina VI, et al. Experience in studying seroprevalence to SARS-CoV-2 virus in the population of the Irkutsk Region during COVID-19 outbreak. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2020; (3): 106-113. (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-106-113
21. Balakhonov SV, Dubrovina VI, Pyatidesyatnikova AB, Briukhova DD, Kiseleva NO, Korytov KM, et al. Dynamics of changes in population immunity to the SARS-CoV-2 virus in residents of the Irkutsk region in the context of the COVID-19 pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2021; 20(2): 12-17. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-2-12-17

Сведения об авторах

Балахонov Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: balakhonov.irk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Дубровина Валентина Ивановна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Чеснокова Маргарита Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом научного и учебно-методического обеспечения, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: mar_chumin@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5489-9363>

Брюхова Дарья Дмитриевна – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: darbrukhov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5589-9522>

Киселева Наталья Олеговна – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: nata13026@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6678-2998>

Пятидесятникова Анна Борисовна – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: smy_irkutsk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6381-4517>

Корытов Константин Михайлович – научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: konstmikhkor@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1137-6049>

Войткова Валентина Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: vvoitkova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0685-7625>

Пережогов Алексей Николаевич – заведующий отделом санитарной охраны и мониторинга чрезвычайных ситуаций, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5678-468X>

Гаврилова Татьяна Анатольевна – заместитель начальника отдела эпидемиологического надзора, Управление Роспотребнадзора по Иркутской области, e-mail: epid@38.rospotrebnadzor.ru

Седецов Александр Анатольевич – начальник, Управление развития системы здравоохранения Министерства здравоохранения Иркутской области, e-mail: guzio@guzio.ru

Information about the authors

Sergey V. Balakhonov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Valentina I. Dubrovina – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: dubrovinavalya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Margarita V. Chesnokova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Scientific and Educational-Methodological Support, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: mar_chumin@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5489-9363>

Daria D. Bryukhova – Junior Research Officer at the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: darabrukhov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5589-9522>

Natalya O. Kiseleva – Junior Research Officer at the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: nata13026@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6678-2998>

Anna B. Pyatidesyatnikova – Junior Research Officer at the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: smy_irkutsk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6381-4517>

Konstantin M. Korytov – Research Officer, Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Rosпотребнадзор, e-mail: konstmikhkor@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1137-6049>

Valentina V. Voitkova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: vvoitkova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0685-7625>

Alexey N. Perezhogin – Head of the Department of Sanitary Protection and Monitoring of Emergency Situations, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5678-468X>

Tatyana A. Gavrilova – Deputy Head of the Epidemiological Surveillance Department, Rosпотребнадзор Administration for the Irkutsk Region, e-mail: epid@38.rospotrebnadzor.ru

Alexander A. Sedetsov – Head, Department of Health System Development, Ministry of Health of the Irkutsk Region, e-mail: guzio@guzio.ru

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

ПИВОВАРОВ ЮРИЙ ИВАНОВИЧ (15.09.1942 – 12.09.2021)



12 сентября 2021 года на 79-м году скоропостижно скончался Юрий Иванович Пивоваров, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии».

Юрий Иванович родился 15 сентября 1942 года в г. Иркутске. После окончания средней школы поступил в Иркутский государственный медицинский институт, который окончил в 1965 году. С этого же года начал свою трудовую деятельность. В 1966 году зачислен в аспирантуру на кафедру патологической физиологии ИГМИ. После защиты кандидатской диссертации работал в должности ассистента, старшего преподавателя, доцента, а в 1990 году возглавил кафедру. В 1994 году защитил докторскую диссертацию, а в 1995 году получил учёное звание профессора. За время работы в ИГМУ Юрий Иванович прошёл долгий путь от аспиранта до заведующего кафедрой, стал ведущим патофизиологом страны.

В 2002 году Ю.И. Пивоваров был принят на должность ведущего научного сотрудника лаборатории метаболической хирургии и терапии коронарного атеросклероза Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН. Высокая научная значимость полученных результатов нашла своё отражение в монографии под его редакцией, в которой проанализировано современное состояние проблемы атеросклероза и продемонстрированы эффекты клеточной терапии. Умение находить нестандартные подходы к решению научных задач, глубокое знание математического анализа привело к созданию уникального математического метода, позволяющего расширить диагностические возможности радионуклидной томографии миокарда и проверить их адекватность применительно к оценке эффективности результатов лечения. Данный метод широко используется в профильных отделениях учреждений здравоохранения г. Иркутска и Иркутской области.

В 2014 году Ю.И. Пивоваров был переведён в лабораторию патофизиологии функциональных систем и с 2015 по 2018 гг. являлся руководителем данной лаборатории. С 2018 года работал в должности ведущего научного сотрудника лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии. Все эти годы он продолжал заниматься исследованиями по проблеме профилактики и лечения органной недостаточности в реконструктивной и восстановительной хирургии. Являясь инициатором научно-практического сотрудничества с Си-

бирским институтом физиологии и биохимии растений СО РАН, Юрий Иванович активно участвовал в проведении совместных научных исследований, значимых для получения новых теоретических знаний. Высокая научная квалификация и компетентность профессора Ю.И. Пивоварова как патофизиолога, огромный педагогический опыт в сочетании с его личными качествами принесли неоценимую пользу всему научному коллективу центра и здравоохранению Иркутской области.

Признанное лидерство, умение планировать и организовывать научный процесс, требовательность к себе и окружающим позволяло сотрудникам научной группы, руководимой профессором Пивоваровым, грамотно формулировать цели и задачи своих исследований и получать достоверные научные результаты.

Ю.И. Пивоваровым опубликовано в печати более 130 научных работ, среди которых монографии, патенты на изобретения, многочисленные научные статьи в ведущих журналах. Под руководством Юрия Ивановича защищено более 15 докторских и кандидатских диссертаций. Активное участие в инновационной деятельности, направленной на внедрение научных разработок в практику здравоохранения, позволило сделать доступными для жителей г. Иркутска, Иркутской области и Восточной Сибири наиболее современные методы диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Юрий Иванович являлся членом Учёного совета ИНЦХТ, членом проблемной комиссии, активно участвовал в их работе. Ю.И. Пивоварова отличали глубокая порядочность, самодисциплина, трудолюбие, принципиальность. За безупречный многолетний труд неоднократно поощрялся грамотами и благодарностями. В 2018 году ему было присвоено почётное звание «Заслуженный ветеран Сибирского отделения РАН».

Крупный учёный, уважаемый и любимый педагог, талантливый руководитель, яркая личность Юрий Иванович на протяжении всей своей жизни демонстрировал высокий профессионализм, стремление к совершенству и невероятную самоотдачу.

Коллектив Иркутского научного центра хирургии и травматологии выражает глубокие соболезнования родным и близким Юрия Ивановича.

Светлая память о Юрии Ивановиче Пивоварове навсегда останется в памяти и сердцах его близких, друзей, коллег и учеников.

Формат А4 (60×84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 27.08.2021.
Подписано в печать 05.10.2021, дата выхода в свет 12.10.2021.
Печ. л. 35,75. Усл. печ. л. 33,25. Уч. изд. л. 26,9. Зак. 031-21. Тир. 500.

Отпечатано в редакционно-издательском отделе ИНЦХТ.
Адрес типографии: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
Тел. 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com

