

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

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 6
№ 5
2021



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



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 6
№ 5
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

Жовкля 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 Йонхонг, 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 5
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); Suturina 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

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К № 5 (2021)

Колесников Сергей Иванович

академик РАН

Вновь мы встречаемся на страницах журнала Acta biomedica scientifica. Думаю, разнообразие номера заинтересует широкий круг специалистов, врачей и студентов.

Прежде всего, хотел бы обратить Ваше внимание на серию статей, **посвящённых новой коронавирусной инфекции и другим антропонозным опасным заболеваниям**, которые беспокоят учёных и представляют потенциальную угрозу для населения.

Группа учёных Роспотребнадзора из Санкт-Петербурга и с Дальнего Востока продолжает последовательную работу по анализу заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в России – в данном случае в Дальневосточном федеральном округе. Показано, что более 90 % серопозитивных добровольцев перенесли заболевание бессимптомно, что важно для понимания формирования популяционного иммунитета.

Учёные из Иркутского научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока с коллегами из Республики Тыва показали, что живая противочумная вакцина способна эффективно активировать клеточные и гуморальные механизмы защиты против чумы в Тувинском природном очаге.

Ещё одна работа этого же института определила природные очаги и основных носителей лептоспирозов в Прибайкалье (представители отрядов насекомых и грызунов) с достаточно высокой инфицированностью.

Для России и Сибири в частности в связи с высокой распространённостью **туберкулёза** актуальны исследования его патогенеза, диагностики и лечения. Этому посвящены две работы: авторов из Москвы и Санкт-Петербурга – о важной роли фактора некроза опухолей в торможении развития туберкулёза брюшины в эксперименте, авторов из Москвы – о дифференциальной диагностике болезни Крона и туберкулёза кишечника. Это важно для разработки новых подходов к лечению данных патологий.

Серия статей посвящена **нарушениям питания и метаболизма**. Учёные из Новосибирска и Горно-Алтайска проанализировали данные об особенностях питания студентов, обучающихся в высших учебных заведениях различных регионов России, и выявили высокий риск метаболических нарушений, имеющих пищевую обусловленность. Рекомендовано внедрение образовательной программы по вопросам оптимального питания в период адаптации первокурсников к студенческой жизни.

Учёные из Киргизии представили результаты семилетнего международного эпидисследования «Интерэпид» по взаимосвязи избыточной массы тела с развитием сердечно-сосудистых событий у жителей. Интересно, что повышение индекса массы тела выше 25 кг/м² является фактором риска развития сердечно-сосудистых катастроф только у лиц моложе 60 лет.

Метаболические нарушения, увеличение индекса массы тела и риска кардиометаболических заболеваний, ассоциированные с ранней менопаузой у женщин Восточной Сибири, выявили учёные Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека из Иркутска, что важно для своевременной профилактики и коррекции отдалённых осложнений ранней менопаузы.

Я бы порекомендовал внимательно изучить работу коллектива известных учёных из Национального медицинского исследовательского центра кардиологии (Москва), которые представили **уникальное исследование**

нарушений свободнорадикальных процессов при экспериментальной гипертермии у здоровых добровольцев и больных ишемической болезнью сердца во время волн летней жары. Работа очень актуальна, учитывая глобальное потепление в мире и рост смертности населения от перегревания, особенно больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Авторы из Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (Иркутск) обосновали важность ранней **генетической диагностики** наследственных нарушений метаболизма аминокислот (аминоацидопатии), органических кислот (органические ацидемии) и дефектов митохондриального β -окисления жирных кислот. Эти три группы – самые обширные в своём классе. Учёные из Иркутского государственного медицинского университета раскрыли в своём обзоре роль генетического полиморфизма N-ацетилтрансферазы 2 в патологии человека.

Надеюсь, многим читателям журнала и практическим врачам будет интересна серия обзоров и статей, посвящённых **различным аспектам хирургической патологии**, в том числе особенностям метаболизма, сравнительной оценке оперативных методов и уникальным реконструктивным операциям, а также выбору тактики лечения при таких тяжёлых патологиях, как геморрагический инсульт.

Как всегда, нашлось место и оригинальным **экспериментальным исследованиям** новых композиций: так, авторы из Кирова представили исследование наночастиц коллоидного серебра, а ангарские учёными – исследование нанокомпозита Se, инкапсулированного в полимерную матрицу арабиногалактана (SeAG). У последнего авторами выявлена токсичность, что несколько настораживает, т. к. арабиногалактан в последнее время часто используется для создания нанокомпозитов.

Ряд статей номера посвящён разным аспектам **организации и экономики здравоохранения, а также образовательным технологиям**. Я бы выделил актуальный в условиях пандемии обзор зарубежных исследований по управлению профессиональным выгоранием медицинских сестёр, проведённый группой учёных из Москвы и Иркутска. Эта проблема стала особенно серьёзной в период пандемии во многих странах и привела к утечке кадров. Будем ждать таких же исследований в России.

Для цитирования: Колесников С.И. Предисловие главного редактора к № 5 (2021). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.1

EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE TO ISSUE 5, 2021

Sergey I. Kolesnikov

Academician of RAS

We meet again on the pages of the journal *Acta biomedica scientifica*. I think the diversity of the issue will be of interest to a wide range of specialists, doctors and students.

First of all, I would like to draw your attention to a **series of articles on the novel coronavirus infection and other dangerous anthroozoonotic diseases** that concern scientists and pose a potential threat to the population.

A group of Rospotrebnadzor scientists from Saint Petersburg and the Far East continues to work consistently to analyze the incidence of a new coronavirus infection in Russia – in this case, in the Far Eastern Federal District. It has been shown that more than 90 % of seropositive volunteers suffered from the disease asymptotically, which is important for understanding the formation of population immunity.

Scientists from Irkutsk Antiplague Research Institute with colleagues from the Republic of Tuva have shown that a live anti-plague vaccine can effectively activate cellular and humoral defense mechanisms against plague in the Tuva natural focus.

Another work of the same institute identified natural foci and the main carriers of leptospirosis in the Baikal Region (representatives of the insectivores and rodents) with a fairly high infection rate.

For Russia and Siberia, in particular, due to the high prevalence of **tuberculosis**, studies of its pathogenesis, diagnosis and treatment are relevant. Two works are devoted to this: authors from Moscow and Saint Petersburg – on the important role of tumor necrosis factor in inhibiting the development of peritoneal tuberculosis in the experiment, authors from Moscow – on the differential diagnosis of Crohn's disease and intestinal tuberculosis. This is important for the development of new approaches to the treatment of these pathologies.

The series of articles is devoted to **nutritional and metabolic disorders**. Scientists from Novosibirsk and Gorno-Altai analyzed data on the nutritional habits of students enrolled in higher educational institutions in various regions of Russia and identified a high risk of metabolic disorders that are food-related. It is recommended to introduce an educational program on optimal nutrition during the period of adaptation of freshmen to student life.

Scientists from Kyrgyzstan presented the results of a seven-year international epidemiological study "Interepid" on the relationship between excess body weight and the development of cardiovascular events in residents. Interestingly, an increase in body mass index above 25 kg/m² is a risk factor for the development of cardiovascular accidents only in persons under 60 years of age.

Metabolic disorders, an increase in body mass index and the risk of cardiometabolic diseases associated with early menopause in women in Eastern Siberia were identified by scientists from the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Irkutsk), which is important for the timely prevention and correction of long-term complications of early menopause.

I would recommend to carefully study the work of a team of renowned scientists from the National Medical Research Center for Cardiology (Moscow), who presented a **unique study of disorders of free radical processes in experimental hyperthermia** in healthy volunteers and patients with coronary heart disease during summer heat waves. The work is very relevant, given the global warming in the world and the increase in mortality from overheating, especially in patients with cardiovascular diseases.

The authors from Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Irkutsk) substantiated the importance of early **genetic diagnosis** of hereditary metabolic disorders of amino acids (aminoacidopathy), organic acids (organic acidemias) and defects in mitochondrial β -oxidation of fatty acids. These three groups are the largest in their class. Scientists from the Irkutsk State Medical University revealed in their review the role of the genetic polymorphism of N-acetyltransferase 2 in human pathology.

I hope that many readers of the journal and practitioners will be interested in a series of reviews and articles devoted to **various aspects of surgical pathology**, including metabolic features, comparative assessment of surgical methods and unique reconstructive operations, as well as the choice of treatment tactics for such severe pathologies as hemorrhagic stroke.

As always, there is a place for original **experimental studies** of new compositions: for example, the authors from Kirov presented the study of colloidal silver nanoparticles, and the Angarsk scientists – the study of the Se nanocomposite encapsulated in the polymer matrix of arabinogalactan (SeAG). In the latter, the authors revealed toxicity, which is somewhat alarming, since arabinogalactan has recently been often used to create nanocomposites.

A number of articles in the issue are devoted to various aspects of the **organization and economics of health care**, as well as **educational technologies**. I would single out a review of foreign studies on the management of burn-out in nurses, which was carried out by a group of scientists from Moscow and Irkutsk, which is relevant in the context of a pandemic. This problem became especially serious during the pandemic in many countries and led to **loss of personnel**. We will wait for the same research in Russia.

For citation: Kolesnikov S.I. Editor-in-Chief's preface to Issue 5, 2021. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.1

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Предисловие главного редактора к № 5 (2021). Колесников С.И. 5

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Метаболические нарушения, ассоциированные с ранней менопаузой, в женской популяции Восточной Сибири: результаты кросс-секционного исследования. Наделяева Я.Г., Салимова М.Д., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Шолохов Л.Ф., Беленькая Л.В., Вильсон Н.И., Аталян А.В., Натяганова Л.В., Сутурина Л.В. 12

БИОХИМИЯ

Регуляция свободнорадикальных процессов при экспериментальной гипертермии у здоровых добровольцев и больных ишемической болезнью сердца во время волн летней жары. Тихазе А.К., Коновалова Г.Г., Осяева М.К., Смирнова М.Д., Мартынюк Т.В., Ланкин В.З. 19

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА

Роль полиморфизма гена N-ацетилтрансферазы 2 в патологии человека. Перетолчина Н.П., Малов И.В., Семинский И.Ж. 30

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Оценка эффективности вакцинации населения против чумы в Тувинском природном очаге. Сообщение 2: динамика показателей иммунного статуса после ревакцинации. Корытов К.М., Дубровина В.И., Войткова В.В., Пятидесятникова А.Б., Глушков Э.А., Акимова И.С., Ондар Н.В., Салчак Л.К., Сайды А.А., Ортеней Ю.К., Балахонов С.В. 44

Современная эпизоотологическая ситуация по лептоспирозам в Прибайкалье. Киселева Е.Ю., Корзун В.М., Борисов С.А., Бренёва Н.В., Тимошенко А.Ф., Шаракшанов М.Б., Балахонов С.В. 57

ЛЕКЦИИ

Структура питания российских студентов как фактор риска развития алиментарных заболеваний. Кругликова Е.В., Чанчаева Е.А., Айзман Р.И. 68

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

Оценка перспективы использования наночастиц коллоидного серебра для инактивации *Helicobacter pylori*. Богачева Н.В., Хасаншина З.Р., Тунева Н.А. 81

CONTENTS

EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

Editor-in-Chief's preface to Issue 5, 2021. Kolesnikov S.I. 5

OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

Metabolic disorders associated with early menopause in the female population of Eastern Siberia: Results of a cross-sectional study. Nadeliaeva Ya.G., Salimova M.D., Danusevich I.N., Lasareva L.M., Sholokhov L.F., Belenkaya L.V., Vilson N.I., Atalyan A.V., Natyaganova L.V., Suturina L.V. 12

BIOCHEMISTRY

Regulation of free radical processes in healthy volunteers during experimental hyperthermia and in patients with coronary artery disease during summer heat waves. Tikhaze A.K., Konovalova G.G., Osyayeva M.K., Smirnova M.D., Martynyuk T.V., Lankin V.Z. 19

GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

Role of N-acetyltransferase 2 gene polymorphism in the human pathology. Peretolchina N.P., Malov I.V., Seminskiy I.Zh. 30

INFECTIOUS DISEASES

Efficiency of human plague vaccination in Tuvinian natural plague focus. Message 2: Dynamics of immune status indicators after revaccination. Korytov K.M., Dubrovina V.I., Voytkova V.V., Pyatidesyatnikova A.B., Glushkov E.A., Akimova I.S., Ondar N.V., Salchak L.K., Saydy A.A., Orteney Yu.K., Balakhonov S.V. 44

Current epidemiological situation on leptospirosis in the territories adjacent to Lake Baikal. Kiseleva E.Yu., Korzun V.M., Borisov S.A., Breneva N.V., Timoshenko A.F., Sharakshanov M.B., Balakhonov S.V. 57

LECTURES

The structure of nutrition of Russian students as a risk factor for the development of nutritional diseases. Kruglikova E.V., Chanchaeva E.A., Aizman R. 68

MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

Assessment of the prospect for the use of colloidal silver nanoparticles for inactivation of *Helicobacter pylori*. Bogacheva N.V., Khasanshina Z.R., Tuneva N.A. 81

ентов с массивными разрывами вращательной манжеты плеча, проксимальным вывихом головки плечевой кости (клинический случай). *Меньшова Д.В., Пономаренко Н.С., Куклин И.А.*

178

cation of the humerus head (clinical case). *Menshova D.V., Ponomarenko N.S., Kuklin I.A.*

ФТИЗИАТРИЯ

PHTHISIOLOGY

Патогенетическая роль фактора некроза опухолей (TNF-α) для развития туберкулёза брюшины в эксперименте. *Плоткин Д.В., Виноградова Т.И., Решетников М.Н., Зюзя Ю.Р., Оковитый С.В., Синицын М.В., Гайтукаев В.Р., Родоман Г.В., Богородская Е.М., Яблонский П.К.*

184

Pathogenetic role of tumor necrosis factor (TNF-α) for the development of peritoneal tuberculosis in an experiment. *Plotkin D.V., Vinogradova T.I., Reshetnikov M.N., Zyuzya Yu.R., Okovityi S.V., Sinitsyn M.V., Gaitukaev V.R., Rodoman G.V., Bogorodskaya E.M., Yablonskiy P.K.*

Трудности дифференциальной диагностики туберкулёза кишечника и болезни Крона. *Решетников М.Н., Плоткин Д.В., Зюзя Ю.Р., Волков А.А., Зубань О.Н., Богородская Е.М.*

196

Difficulties in the differential diagnosis of intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *Reshetnikov M.N., Plotkin D.V., Zyuzya Yu.R., Volkov A.A., Zuban O.N., Bogorodskaya E.M.*

ХИРУРГИЯ

SURGERY

Значение ликвидации микроциркуляторных нарушений в комплексном лечении распространённых флегмон мягких тканей. *Цеймах Е.А., Зинченко В.Ю.*

212

The importance of eliminating microcirculatory disorders in the complex treatment of common soft tissue phlegmon. *Tseimakh E.A., Zinchenko V.Yu.*

Непосредственные результаты операций повторного коронарного шунтирования из минидоступов на работающем сердце. *Подкаменный В.А., Шаравин А.А., Лиханди Д.И., Желтовский Ю.В., Вырупаев А.В.*

222

Immediate results of minimally invasive redo off-pump coronary artery bypass grafting. *Podkamenniy V.A., Sharavin A.A., Likhandi D.I., Zheltovsky Yu.V., Vyru-paev A.V.*

Сравнительная оценка оперативных методов при малоинвазивном хирургическом лечении заболеваний почек и мочевыводящих путей. *Ушакова О.А., Сутурин М.В., Лобанов Ю.С., Ефимов А.В., Вильский Г.И.*

230

Comparative evaluation of surgical methods for low invasive surgical treatment of diseases of the kidneys and urinary tract. *Ushakova O.A., Suturin M.V., Lobanov Yu.S., Efimov A.V., Vilsky G.I.*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL RESEARCHES

Способ сохранения жизнеспособности куриного эмбриона с дефектом скорлупы в эксперименте. *Пахомова Н.Ю., Строкова Е.Л., Мелешко Е.М., Корель А.В., Гусев А.Ф., Зайдман А.М.*

237

Method for preserving the viability of a chicken embryo with a shell defect in experiment. *Pakhomova N.Yu., Strokovaya E.L., Meleshko E.M., Korel A.V., Gusev A.F., Zay-dman A.M.*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

EPIDEMIOLOGY

Возрастные и гендерные аспекты ассоциации генерализованного ожирения с развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (результаты проспективного когортного исследования «Интерэпид»). *Полупанов А.Г., Маматов А.У., Дуйшеналиева М.Т., Арыкова А.Т., Рысмазова Ф.Т., Бебезов И.Х., Ахунбаев С.М., Сабиров И.С., Джумагулова А.С.*

245

Age and gender aspects of the association of generalized obesity with development of fatal and nonfatal cardiovascular events (results of the prospective cohort study "Interepid"). *Polupanov A.G., Mamatov A.U., Duishe-naliev M.T., Arykova A.T., Rysmatova F.T., Bebezov I.Kh., Akhunbaev S.M., Sabirov I.S., Dzhumagulova A.S.*

Популяционный иммунитет населения Южных регионов Дальнего Востока России к SARS-CoV-2. *Попова А.Ю., Смирнов В.С., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Троценко О.Е., Курганова О.П., Детковская Т.Н., Лялина Л.В., Аббасова Е.И., Юргина О.М., Романова О.Б., Пятыр-ова Е.В., Бурдинская Е.Н., Солохин А.С., Богдан Е.В., Ба-зыкина Е.А., Тотолян А.А.*

253

Herd immunity to SARS-CoV-2 in the population of the Southern regions of the Far East of Russia. *Popova A.Yu., Smirnov V.S., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Trotsenko O.E., Kurganova O. P., Detkovskaya T.N., Lyali-na L.V., Abbasova E.I., Yurgina O.M., Romanova O.B., Pyatyrova E.V., Burdinskaya E.N., Solokhin A.S., Bogdan E.V., Bazykina E.A., Totolian A.A.*

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАННЕЙ МЕНОПАУЗОЙ, В ЖЕНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ: РЕЗУЛЬТАТЫ КРОСС-СЕКЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Наделяева Я.Г.,
Салимова М.Д.,
Данусевич И.Н.,
Лазарева Л.М.,
Шолохов Л.Ф.,
Беленькая Л.В.,
Вильсон Н.И.,
Аталян А.В.,
Натяганова Л.В.,
Сутурина Л.В.

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Наделяева Яна Геннадьевна,
e-mail: ianadoc@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Менопауза является независимым предиктором развития метаболического синдрома, в патогенезе которого ведущую роль играет инсулинорезистентность. Ранняя менопауза встречается у 5–7 % женщин и, по данным ряда исследований, связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые являются одной из главных причин смертности. В то же время данных о распространённости и характере метаболических нарушений у женщин с ранней менопаузой недостаточно. **Цель:** установить распространённость ранней менопаузы и её метаболических осложнений в женской популяции Восточной Сибири.

Материалы и методы. В ходе исследования обследовано 2695 женщин в возрасте от 18 до 80 лет, подлежащих ежегодному профилактическому осмотру по месту работы, проживающих в Иркутской области и Республике Бурятия. Период проведения исследования: март 2016 – декабрь 2019 г. Среди женщин возрастной группы 41–45 лет выделена группа пациенток ($n = 18$) с ранней менопаузой и группа контроля ($n = 25$). Диагноз был поставлен согласно критериям STRAW. В исследовании применялись клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования, включающие оценку гормональных и биохимических показателей, а также оценку данных опросников и статистический анализ.

Результаты. У обследованных женщин с ранней менопаузой отмечаются увеличение индекса массы тела (ИМТ), объёма талии, артериальная гипертензия, повышение уровня триглицеридов и гонадотропных гормонов. Эти изменения потенциально лежат в основе взаимосвязи между менопаузой и кардио-метаболическими заболеваниями.

Заключение. Вышеизложенное свидетельствует о необходимости мониторинга гормонально-метаболических параметров у данной категории женщин для обеспечения своевременной профилактики и коррекции отдалённых осложнений, ассоциированных с ранней менопаузой.

Ключевые слова: ранняя менопауза, метаболизм, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Наделяева Я.Г., Салимова М.Д., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Шолохов Л.Ф., Беленькая Л.В., Вильсон Н.И., Аталян А.В., Натяганова Л.В., Сутурина Л.В. Метаболические нарушения, ассоциированные с ранней менопаузой, в женской популяции Восточной Сибири: результаты кросс-секционного исследования. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 12-18. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.2

Статья получена: 14.09.2021

Статья принята: 21.10.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

METABOLIC DISORDERS ASSOCIATED WITH EARLY MENOPAUSE IN THE FEMALE POPULATION OF EASTERN SIBERIA: RESULTS OF A CROSS-SECTIONAL STUDY

Nadeliaeva Ia.G.,
Salimova M.D.,
Danusevich I.N.,
Lasareva L.M.,
Sholokhov L.F.,
Belenkaya L.V.,
Vilson N.I.,
Atalyan A.V.,
Natyaganova L.V.,
Suturina L.V.

Scientific Center for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timirjazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Iana G. Nadeliaeva,
e-mail: ianadoc@mail.ru

ABSTRACT

Background. Menopause is an independent predictor of the development of metabolic syndrome, in the pathogenesis of which insulin resistance plays a leading role. Early menopause occurs in 5 % of women and, according to several studies, is associated with an increased risk of cardiovascular disease (CVD), which is one of the leading causes of death. The features of the course of metabolic syndrome in women with early menopause have not been sufficiently studied.

The aim: to establish the prevalence of early menopause and its metabolic complications in the female population of Eastern Siberia.

Materials and methods. The study population included 2695 women aged 18 to 80 years, who underwent the annual medical examination. The period of the study was March 2016 – December 2019. Among the surveyed women of 41–45 years old, a group of patients with early menopause ($n = 18$) and controls ($n = 25$) were identified. The diagnosis was made according to the STRAW criteria. The study used clinical, instrumental and laboratory research methods, including the assessment of hormonal and biochemical parameters, as well as the assessment of questionnaire data and statistical analysis.

Results. The examined women with early menopause have an increase in BMI, waist volume, arterial hypertension, and an increase in the level of triglycerides and gonadotropic hormones. These changes potentially underlie the relationship between menopause and cardio-metabolic disease.

Conclusion. These findings indicate the need to monitor the hormonal and metabolic parameters in this category of women to ensure timely prevention and correction of long-term complications associated with early menopause.

Key words: early menopause, metabolic syndrome, cardiovascular diseases

For citation: Nadeliaeva Ia.G., Salimova M.D., Danusevich I.N., Lasareva L.M., Sholokhov L.F., Belenkaya L.V., Vilson N.I., Atalyan A.V., Natyaganova L.V., Suturina L.V. Metabolic disorders associated with early menopause in the female population of Eastern Siberia: Results of a cross-sectional study. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 12-18. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.2

Received: 14.09.2021
Accepted: 21.10.2021
Published: 17.11.2021

ВВЕДЕНИЕ

Менопауза – это последняя самостоятельная менструация на фоне возрастного снижения гормональной и «выключения» репродуктивной функции яичников. Менопауза является независимым предиктором развития метаболических нарушений, среди которых ведущую роль играет инсулинорезистентность, кроме этого, характер изменений метаболизма определяется генетическими, этническими и прочими факторами [1, 2]. Ранняя менопауза наступает в возрасте с 40 до 44 лет, что значительно ниже среднего возраста естественной менопаузы. Риск развития ранней менопаузы у женщин в общей популяции до достижения возраста 45 лет составляет 5 %. Выделяют самопроизвольную (естественную) или вторичную (ятрогенную) менопаузу, наступающую в результате двухсторонней овариэктомии (хирургическая менопауза), химио- или лучевой терапии [3]. Причины естественной ранней менопаузы обсуждаются до настоящего времени. Некоторые исследования показывают, что, наряду с генетическими предикторами, возраст наступления менархе (первая самостоятельная менструация) влияет на фертильность в целом и выступает как фактор риска наступления ранней менопаузы [4]. Следует учитывать и другие факторы риска, которые могут влиять на наступление ранней менопаузы, а именно: образ жизни, особенности питания, курение, потребления воды, физические нагрузки на протяжении всей жизни и увеличение веса, этнические особенности [5, 6, 7].

На данный момент большое внимание уделяется исследованию менопаузального метаболического синдрома. Метаболический синдром (МС) – это сочетание нарушенного углеводного обмена, абдоминального ожирения, дислипидемии и артериальной гипертензии. Прежде всего, он связан с развитием сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями [8, 9]. Существует множество исследований, посвящённых МС, но, поскольку нет единого подхода к его диагностике, данные о распространённости МС [10], его этнических [11, 12], расовых или территориальных особенностях [13] противоречивы. В связи с этим, разработка единых дифференцированных критериев диагностики метаболического синдрома остаётся актуальной [14, 15].

До сих пор обсуждается вопрос о необходимости проведения проспективных исследований с повторными измерениями комплексных метаболических и гормональных показателей с оценкой длительности течения менопаузы для определения факторов риска, течения и осложнений ранней менопаузы. Однако на сегодняшний день было проведено лишь несколько таких исследований, в которых использовались небольшие выборки или опросники, заполненные женщинами с возможно неточной информацией о длительности репродуктивного периода [16, 17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить распространённость ранней менопаузы и её метаболических осложнений в женской популяции Восточной Сибири.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в рамках поисковой темы АААА-А20-120120790036-З «Раннее выявление и профилактика метаболического синдрома, ассоциированного с гиперандрогенизмом и эстроген-дефицитными состояниями у женщин репродуктивного и постменопаузального возраста» на базе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». Была обследована неселективная популяция работающих женщин Восточной Сибири в возрасте 18–80 лет ($n = 2695$), проживающих в Иркутской области и Республике Бурятия. Период проведения исследования: март 2016 – декабрь 2019 г. Среди обследованных 356 женщин находились в возрасте от 41 до 45 лет, из них 331 согласилась участвовать в дальнейшем исследовании. В результате углублённого обследования были включены 43 женщины, которые распределились на 2 группы: 1-я группа – 18 женщин с ранней менопаузой, диагноз был поставлен в соответствии с критериями STRAW [18]. У 5 женщин отмечена в анамнезе хирургическая менопауза. Во 2-ю группу включены 25 участниц с нормальным менструальным циклом, не принимающих гормональные препараты, не имеющих заболеваний (группа контроля). Критерии включения: возраст 40–45 лет. Критерии исключения во 2-й группе: острые состояния, СД, ожирение, заболевания, сопровождающиеся нарушением менструального цикла (СПКЯ, гиперпролактинемия, ВДКН), заболевания щитовидной железы, хирургическая менопауза, приём КОК (комбинированных оральных контрацептивов) на данный момент и за 3 месяца до начала исследования.

Ограничения исследования связаны с относительно небольшим количеством участниц финальной стадии исследования, что связано с небольшой распространённостью ранней менопаузы в популяции в целом.

В исследовании применялись клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования, пациентки заполнили менопаузальные опросники (MRS). Данные опросника включали следующие разделы: гинекологический и репродуктивный анамнез, социо-демографические характеристики, состояние здоровья по результатам врачебных осмотров, образ жизни, наследственность, психоэмоциональное состояние, профессиональные вредности, вредные привычки. Всем пациенткам проведено антропометрическое обследование по общепринятым методикам: измерение артериального давления (АД), окружности талии (ОТ), индекса массы тела (ИМТ) (Brey G., 1978), проведён бимануальный гинекологический осмотр со взятием PAP-мазков, УЗИ органов малого таза с использованием аппарата Mindray M7 (MINDRAY, KHP). Лабораторные исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья». Лабораторные обследования включали определение уровней тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина (ПРЛ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск), с применением метода конкурентного твердофазного имму-

ноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе ELx808 «BioTek» (США). Биохимические исследования (общий холестерин (Хс), триглицериды (ТГ), глюкоза крови, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)) проводились на биохимическом анализаторе BTS-350 (Испания). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США) (правообладатель лицензии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»). Все участницы подписали информированное согласие. Были соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000, 2012 ред.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После применения критериев включения и исключения из 331 женщины, прошедших углублённое обследование, у 18 участниц (5,4 %) была диагностирована ранняя менопауза, что сопоставимо с данными в проведённых ранее эпидемиологических исследованиях [4, 17]. Средний возраст в группе составил $43,61 \pm 1,33$ года. Высшее образование было у 12 (66,7 %) респонденток. Хирургическая менопауза наблюдалась у 5 женщин (27,8 %). Для определения степени тяжести течения климактерического синдрома пациентки заполнили менопаузальный опросник, средние значения MRS в группе с ранней менопаузой составили $11,23 \pm 7,3$ балла, статистически значимых различий с группой контроля нами не выявлено. Среди них только 6 женщин (33,3 %) принимали менопаузальную гормональную терапию (МГТ). При заполнении основного опросника в разделе «вредные привычки» 7 женщин (38,9 %) отметили, что курят. Во 2-ю груп-

пу (контроля) вошли 25 женщин, средний возраст которых составил $42,67 \pm 1,33$ года. Группа контроля была сопоставима по социодемографическим характеристикам.

При исследовании гинекологического анамнеза было выявлено, что возраст наступления менархе значительно выше в группе контроля ($13,52 \pm 1,33$ года, в 1-й группе – $12,56 \pm 1,25$ года, $p = 0,02$), что соответствует данным, представленным в других исследованиях [4]. При сравнении антропометрических данных (табл. 1) было отмечено, что окружность талии и ИМТ были выше в группе женщин с ранней менопаузой: $89,39 \pm 19,40$ см против $72,36 \pm 7,48$ см в контрольной группе ($p = 0,0002$) и $30,2 \pm 7,4$ кг/м² против $22,5 \pm 2,0$ кг/м² соответственно ($p = 0,0001$), что свидетельствует о наличии абдоминального ожирения в группе женщин с ранним климаксом. Показатели артериального давления также статистически значимо различались. В 1-й группе уровень систолического давления составил $135,0 \pm 17,85$ мм рт. ст., во 2-й группе – $121,76 \pm 12,75$ ($p = 0,006$), а диастолического давления – $83,38 \pm 11,01$ против $76,28 \pm 8,76$ мм рт. ст. соответственно ($p = 0,02$). При исследовании гормональных показателей нами выявлены следующие результаты: уровень ТТГ в сыворотке крови в группе контроля составил $1,57 \pm 0,72$ мЕД/мл, а во 2-й группе – $2,76 \pm 2,63$ мЕД/мл, что значительно выше ($p = 0,03$), хотя и не выходил за рамки референсных значений. Уровень сыровоточного ФСГ во 2-й группе был $13,34 \pm 16,14$ мЕД/мл против $45,4 \pm 41,82$ мЕД/мл ($p = 0,002$), что коррелирует с характеристикой групп.

При оценке биохимических показателей (табл. 1) отмечено, что в контрольной группе концентрации триглицеридов существенно ниже, чем у женщин с ранним климаксом. Известно, что увеличение уровня триглицеридов является одним из маркеров метаболического синдрома и ассоциировано с повышением риска разви-

ТАБЛИЦА 1
КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН С РАННЕЙ МЕНОПАУЗОЙ И В ГРУППЕ КОНТРОЛЯ

TABLE 1
METABOLIC PARAMETERS IN WOMEN WITH EARLY MENOPAUSE AND CONTROLS

Параметр	1-я группа (с ранней менопаузой) (n = 18)	2-я группа (контроль) (n = 25)	p
	M ± StD		
Систолическое давление, мм рт. ст.	135,0 ± 17,85	121,76 ± 12,75	0,006*
Диастолическое давление, мм рт. ст.	83,38 ± 11,01	76,28 ± 8,76	0,02*
ИМТ, кг/м ²	30,2 ± 7,4	22,5 ± 2,0	0,00001*
Объём талии, см	89,38 ± 19,4	72,36 ± 7,48	0,0002*
Уровень триглицеридов, ммоль/л	1,05 ± 0,3	0,86 ± 0,3	0,04*
ЛПВП, мм/л	1,07 ± 0,24	1,13 ± 0,24	
Глюкоза, ммоль/л	4,6 ± 0,7	4,8 ± 0,7	
Холестерин, мм/л	4,9 ± 1,05	4,5 ± 0,7	

Примечание. * – $p < 0,05$.

тия сердечно-сосудистой патологии [18]. Уровни ЛПВП в обеих группах статистически значимо не отличались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами впервые получены данные о частоте ранней менопаузы в женской популяции Восточной Сибири и связанных с ней изменениях метаболизма. Результаты исследования продемонстрировали, что частота ранней менопаузы в популяционной выборке женщин, проживающих в Восточной Сибири, не отличается от частоты в общей популяции. Некоторые метаболические критерии, а именно показатели артериального давления, индекса массы тела, объёма талии и значения триглицеридов, значительно выше в группе женщин с ранней менопаузой. Учитывая тот факт, что и менопауза, и метаболический синдром повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, эти пациентки нуждаются в индивидуальном подходе и требуют своевременного мониторинга, профилактики и коррекции отдалённых осложнений.

Преимуществом нашего исследования является то, что пациентки с ранней менопаузой и женщины, включённые в группу контроля, были идентифицированы в популяционной (неселективной) выборке.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семёнова Н.В. Окислительный стресс и менопауза (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2014; 2(96): 120-125.
2. 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
3. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юренина С.В. и др. *Менопауза и климактерическое состояние у женщин. Клинические рекомендации*. М.: НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, 2016.
4. Dorjgochoo T, Kallianpur A, Gao YT, Cai H, Yang G, Li H, Zheng W, et al. Dietary and lifestyle predictors of age at natural menopause and reproductive span in the Shanghai Women's Health Study. *Menopause*. 2008; 15(5): 924-933. doi: 10.1097/gme.0b013e3181786adc
5. Sapre S, Thakur R. Lifestyle and dietary factors determine age at natural menopause. *J Midlife Health*. 2014; 5(1): 3-5. doi: 10.4103/0976-7800.127779
6. Zhao W, Smith JA, Bielak LF, Ruiz-Narvaez EA, Yu M, Hood MM, et al. Associations between polygenic risk score for age at menarche and menopause, reproductive timing, and serum hormone levels in multiple race/ethnic groups. *Menopause*. 2021; 28(7): 819-828. doi: 10.1097/GME.0000000000001775

7. 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
8. Панов А.В., Дикалов С.И., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Митохондрии: 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
9. 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
10. Бельняк 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
11. 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
12. 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
13. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. *Практическая медицина*. 2010; 5(44): 81-101.
14. Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Даренская М.А., Колесникова Л.И. Процессы липопероксидации и система антиоксидантной защиты у женщин в менопаузе в зависимости от этнической принадлежности. *Экология человека*. 2019; 6: 30-38.
15. Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, Sowers M, Sternfeld B, Matthews KA. Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: The Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol*. 2009; 169(11): 1352-1361. doi: 10.1093/aje/kwp043
16. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: Implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 142(25): e506-e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912
17. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(4): 1159-1168. doi: 10.1210/jc.2011-3362
18. 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

REFERENCES

1. Semyonova NV. Oxidative stress and menopause (review of literature). *Acta biomedica scientifica*. 2014; (2): 120-125. (In Russ.).

2. Semyonova NV, Madayeva IM, Darenskaya MA, Gavrilo-va OA, Zhambalova RM, Kolesnikova LI. Lipid profile in women of two ethnic groups in the climacteric period. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(3): 93-98. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.14
3. Sukhikh GT, Smetnik VP, Yureneva SV, et al. *Menopause and climacteric state in women. Clinical guidelines*. Moscow: NMITS AGP im. V.I. Kulakova, 2016. (In Russ.).
4. Dorjgochoo T, Kallianpur A, Gao YT, Cai H, Yang G, Li H, Zheng W, et al. Dietary and lifestyle predictors of age at natural menopause and reproductive span in the Shanghai Women's Health Study. *Menopause*. 2008; 15(5): 924-933. doi: 10.1097/gme.0b013e3181786adc
5. Sapre S, Thakur R. Lifestyle and dietary factors determine age at natural menopause. *J Midlife Health*. 2014; 5(1): 3-5. doi: 10.4103/0976-7800.127779
6. Zhao W, Smith JA, Bielak LF, Ruiz-Narvaez EA, Yu M, Hood MM, et al. Associations between polygenic risk score for age at menarche and menopause, reproductive timing, and serum hormone levels in multiple race/ethnic groups. *Menopause*. 2021; 28(7): 819-828. doi: 10.1097/GME.0000000000001775
7. 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
8. Panov AV, Dikalov SI, Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Mitochondria: Aging, metabolic syndrome, and cardiovascular pathology. Formation of a new paradigm. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 33-44. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.5
9. 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
10. Belenkaya LV. Obesity criteria in the Asian population. Literature review. *Acta biomedica scientific*. 2018; 3(3): 99-102. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.15
11. 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
12. 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
13. Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome, second revision. *Practical Medicine*. 2010; 5(44): 81-101. (In Russ.).
14. Semenova NV, Madaeva IM, Darenskaya MA, Kolesnikova LI. Lipid peroxidation and antioxidant defense system in menopausal women of different ethnic groups. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2019; 6: 30-38. (In Russ.).
15. Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, Sowers M, Sternfeld B, Matthews KA. Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: The Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol*. 2009; 169(11): 1352-1361. doi: 10.1093/aje/kwp043
16. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: Implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 142(25): e506-e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912
17. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(4): 1159-1168. doi: 10.1210/jc.2011-3362
18. 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

Сведения об авторах

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>

Салимова Мадинабону Долимжон кизи – младший научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: madinochka.salimova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-00032-1432-4239>

Данусевич Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: irinaemails@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

Лазарева Людмила Михайловна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lirken_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>

Шолохов Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории 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>

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>

Вильсон Наталия Игоревна – младший научный сотрудник 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>

Аталян Алина Валерьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории социально значимых проблем репродуктологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: alinaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>

Натаганова Лариса Викторовна – лаборант-исследователь лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: irklara@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9315-2307>

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

Iana G. Nadeliaeva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, e-mail: ianadoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5747-7315>

Madinabonu D. Salimova – Junior Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, e-mail: madinotchka.salimova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-00032-1432-4239>

Irina N. Danusevich – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, e-mail: irinaemails@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

Lyudmila M. Lazareva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, e-mail: lirken_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>

Leonid F. Sholokhov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Liliya V. Belenkaya – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, e-mail: Drblv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4904-3709>

Nataliia I. Vilson – Junior Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of Endocrine System, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, e-mail: Miracle_909@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7604-6246>

Alina V. Atalyan – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Socially Significant Problems of Human Reproduction, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: atalyan@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>

Larisa V. Nasyaganova – Laboratory Assistant-Researcher at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, e-mail: irklara@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9315-2307>

Larisa V. Suturina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Research Officer, Head of the Department of Reproductive Health Protection, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, e-mail: lsuturina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6271-7803>

БИОХИМИЯ BIOCHEMISTRY

РЕГУЛЯЦИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ И БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ВО ВРЕМЯ ВОЛН ЛЕТНЕЙ ЖАРЫ

Тихазе А.К.,
Коновалова Г.Г.,
Осяева М.К.,
Смирнова М.Д.,
Мартынюк Т.В.,
Ланкин В.З.

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации (121552,
г. Москва, 3-я Черепковская ул., 15а,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Ланкин Вадим Зиновьевич,
e-mail: info@cardioweb.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В связи с ухудшающимся прогнозом по глобальному повышению температуры в мире представляется актуальным изучение влияния аномальной жары на системные процессы регуляции у людей с хроническими заболеваниями, в частности ишемической болезнью сердца (ИБС).

Цель исследования: изучить влияние гипертермии на показатели окислительного стресса у больных с различной степенью тяжести ишемической болезни сердца (ИБС) и здоровых людей.

Методы исследования. Изучались показатели окислительного стресса (уровень малонового диальдегида – МДА, активность Cu,Zn-содержащей супероксиддисмутазы – Cu,Zn-SOD) у здоровых людей в условиях искусственно моделируемой гипертермии и у пациентов с различной тяжестью течения ИБС при воздействии волн летней жары.

Результаты. При моделировании гипертермии у здоровых добровольцев выявлены проявления окислительного стресса, заключающиеся в увеличении содержания МДА в плазме крови. Одновременно отмечено увеличение активности утилизирующего активные формы кислорода фермента – Cu,Zn-SOD. Увеличение активности Cu,Zn-SOD происходит с некоторой задержкой по сравнению с накоплением МДА, что объяснимо продолжительностью процесса индукции биосинтеза фермента *de novo*. При исследовании пациентов с риском смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы по шкале SCORE (без осложнённого течения ИБС) было показано, что во время волн летней жары в плазме крови также происходит накопление МДА при одновременном увеличении активности эритроцитарной Cu,Zn-SOD. В группе больных ИБС с выраженным поражением коронарных сосудов (по данным ангиографии) во время волн летней жары было выявлено нарушение регуляции свободнорадикальных процессов, заключающееся в значительном накоплении МДА в плазме крови без компенсаторного увеличения активности эритроцитарной Cu,Zn-SOD.

Заключение. Выявлено нарушение регуляции свободнорадикальных процессов у пациентов с тяжёлым клиническим течением ИБС.

Ключевые слова: окислительный стресс, малоновый диальдегид, эритроцитарная Cu,Zn-супероксиддисмутаза, гипертермия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Тихазе А.К., Коновалова Г.Г., Осяева М.К., Смирнова М.Д., Мартынюк Т.В., Ланкин В.З. Регуляция свободнорадикальных процессов при экспериментальной гипертермии у здоровых добровольцев и больных ишемической болезнью сердца во время волн летней жары. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 19-29. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.3

Статья получена: 15.07.2021

Статья принята: 14.10.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

REGULATION OF FREE RADICAL PROCESSES IN HEALTHY VOLUNTEERS DURING EXPERIMENTAL HYPERTHERMIA AND IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE DURING SUMMER HEAT WAVES

Tikhaze A.K.,
Konovalova G.G.,
Osyayeva M.K.,
Smirnova M.D.,
Martynyuk T.V.,
Lankin V.Z.

National Medical Research Center
of Cardiology of Ministry of Health
of the Russian Federation
(3-ya Cherepkovskaya str. 15a, Moscow
121552, Russian Federation)

Corresponding author:
Vadim Z. Lankin,
e-mail: lankin0309@mail.ru

ABSTRACT

Background. In view of the worsening forecast for global temperature rise worldwide, it seems relevant to study the effects of abnormal heat waves on systemic regulatory processes in people with chronic diseases, in particular coronary artery disease (CAD).

Aims. This study aimed to investigate the effect of hyperthermia on oxidative stress parameters in patients with various severity of CAD and in healthy subjects.

Materials and methods. We studied the level of malonic dialdehyde (MDA) and the activity of Cu,Zn-containing superoxide dismutase (Cu,Zn-SOD) in healthy subjects under conditions of 30-day long simulated hyperthermia and in patients with different severity of CAD after the summer heat waves

Results. We revealed signs of oxidative stress in healthy volunteers during model hyperthermia that manifested as an increase in content of MDA in blood plasma. At the same time we observed increasing activity of Cu,Zn-SOD in erythrocytes that utilizes reactive oxygen species. The increase of Cu,Zn-SOD activity started with a certain latency what also can be explained by de novo enzyme biosynthesis induction. We also studied oxidative stress parameters in patients at high and moderate cardiovascular risk according to the SCORE risk chart with uncomplicated CAD course and in patients with complicated CAD with severe coronary damage according to angiography during the summer heat waves. We observed accumulation of MDA in blood plasma and increasing activity of erythrocyte Cu,Zn-SOD in patients with uncomplicated CAD. At the same time we noted that accumulation of MDA in blood plasma was not followed by any increase in activity of red blood cell Cu,Zn-SOD in patients with severe complicated CAD. This fact indicates dysregulation of free radical processes in patients with severe course of CAD during the heat waves.

Conclusions. The dysregulation of free-radical processes in patients with a severe clinical course of CAD has been revealed.

Key words: oxidative stress, malonic dialdehyde, Cu,Zn-containing superoxide dismutase, hyperthermia, atherosclerosis, coronary artery disease

Received: 15.07.2021
Accepted: 14.10.2021
Published: 17.11.2021

For citation: Tikhaze A.K., Konovalova G.G., Osyayeva M.K., Smirnova M.D., Martynyuk T.V., Lankin V.Z. Regulation of free radical processes in healthy volunteers during experimental hyperthermia and in patients with coronary artery disease during summer heat waves. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 19-29. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.3

ОБОСНОВАНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) преобладают по смертности населения среди неинфекционных болезней. Аномальные изменения погодных условий и, прежде всего, волны летней жары, как было показано в ряде эпидемиологических исследований, сопровождаются обострением хронических заболеваний, увеличением числа госпитализаций и летальных исходов, причём осложнения преимущественно наблюдаются при ССЗ [1–5]. Несмотря на обнаружение связи между экстремальной температурой окружающей среды, частотой осложнений и смертностью от ССЗ [1–5], молекулярные механизмы этого явления до настоящего времени изучены недостаточно.

Окислительный стресс является важным, если не ведущим, фактором развития многих патологических состояний, в том числе ССЗ и, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС) [6, 7]. Тем не менее, число работ по исследованию свободнорадикальных процессов при гипертермии *in vivo* и *in vitro* весьма ограничено [8–10].

Учитывая высокую повреждающую способность свободных радикалов [11], очевидно, что в организме должна существовать чёткая регуляция свободнорадикальных процессов с участием специализированных антиоксидантных ферментных систем [11]. Так, в проведённом нами экспериментальном исследовании на животных было показано, что линейное увеличение содержания кислорода в атмосфере при нормальном давлении (гипероксия) сопровождается резким увеличением активности Cu,Zn-SOD в крови [12]. Можно полагать, что гипертермия также должна вызывать включение регуляторных процессов, направленных на подавление гиперпродукции активных форм кислорода (АФК) и свободных радикалов в тканях для уменьшения выраженности окислительного стресса (рис. 1).

При окислительном стрессе вследствие гиперпродукции АФК происходит увеличение содержания первичных и вторичных продуктов свободнорадикального окисления, преимущественно в легко окисляемых полиеновых липидах, включая ненасыщенные фосфолипиды биомембран. Этот процесс может сопровождаться окис-

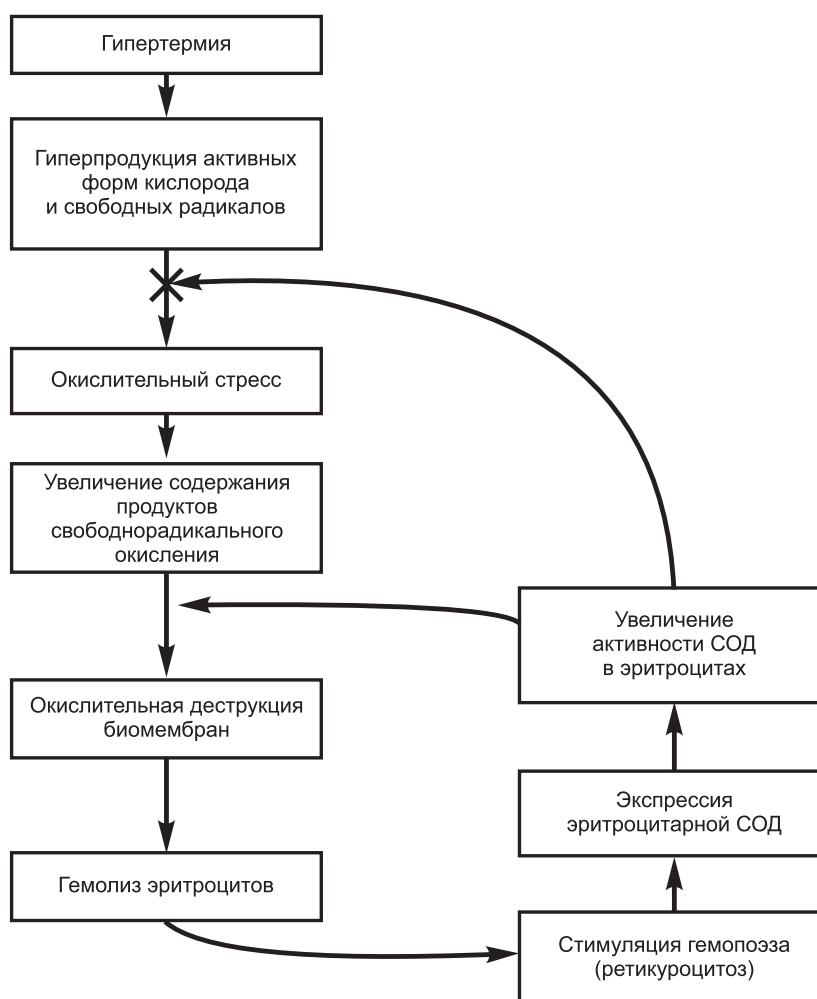


РИС. 1.
Ферментный механизм регуляции свободнорадикального окисления при гипертермии

FIG. 1.
Enzymatic regulation of free radical processes during hyperthermia

лительной деструкцией биомембран, в частности мембран красных кровяных клеток [13] (рис. 1). Частичный гемолиз эритроцитов (гемолитическая анемия) [13] неизбежно должен вызывать ответную стимуляцию гемопоэза за счёт образования ретикулоцитов. В ядерных клетках происходит экспрессия генов Cu,Zn-СОД и индукция биосинтеза фермента, что приводит к увеличению активности Cu,Zn-СОД в эритроцитах (рис. 1). Увеличение активности Cu,Zn-СОД усиливает утилизацию супероксидных анион-радикалов, препятствуя образованию других АФК и вызывая снижение выраженности окислительного стресса (рис. 1). Описанным образом должна осуществляться нормальная регуляция свободнорадикальных процессов в организме в условиях увеличения генерирования АФК (при окислительном стрессе). Тем не менее, в экстремальных условиях регуляция свободнорадикальных процессов может нарушаться, что и является причиной развития патологических процессов, включая ССЗ и их осложнения. Можно полагать, что активизация свободнорадикальных процессов при гипертермии должна сопровождаться компенсаторным увеличением эффективности ферментной системы утилизации АФК и свободных радикалов. При исследовании параметров окислительного стресса у больных атеросклерозом было обнаружено, что увеличение уровня маркера окислительного стресса – малонового диальдегида (МДА) не сопровождается компенсаторным увеличением активности Cu,Zn-СОД, т. е. имеет место нарушение нормальной регуляции свободнорадикальных процессов [6, 7]. Исходя из этого, в настоящей работе представлялось необходимым исследовать информативность ключевых параметров окислительного стресса (уровень МДА в плазме крови и активность Cu,Zn-СОД в эритроцитах) в группах больных ССЗ, в частности ИБС с различной тяжестью атеросклеротического поражения до и после волн летней жары, которые способны провоцировать сердечно-сосудистые осложнения (ССО).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментальное исследование, которое проводили на базе медико-технического комплекса Института медико-биологических проблем РАН, было включено 6 практически здоровых добровольцев мужского пола в возрасте 22–46 лет. Комплекс предназначен для проведения исследований в условиях искусственно регулируемой среды обитания. По данным предварительного обследования у испытуемых не было выявлено каких-либо требующих коррекции отклонений в состоянии здоровья. В течение 30 дней добровольцы проживали в ограниченной изоляции в искусственно созданных климатических условиях, имевших место в июле-августе 2010 г. в Москве в соответствии с данными Росгидромета РФ. Температура в дневное время внутри комплекса колебалась в пределах 30–38 °С; температура в ночное время составляла 23–31 °С. Все перемещения между помещениями были строго регламентированы для предот-

вращения нарушений установленных параметров обитания. Для взятия крови с целью проведения биохимических анализов участников эксперимента переводили в медицинский модуль. Данные по динамике уровня МДА в плазме крови и активности эритроцитарной Cu,Zn-СОД приводятся впервые.

В первое клиническое исследование было включено 115 человек (средний возраст – $61,9 \pm 9,9$ года), из них 52 (45,2 %) мужчины и 63 (54,8 %) женщины с умеренным (17,3 %) и высоким (82,7 %) риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по шкале SCORE, которых обследовали амбулаторно в консультационно-диагностическом отделении НМИЦ кардиологии МЗ РФ. Эта группа включала больных с ИБС и артериальной гипертензией с отсутствием осложнений на момент включения в исследование. Биохимические исследования проводили: в мае 2012 г. (первая точка, нормальная температура) при средней дневной температуре +19,5 °С (диапазон – 13–27 °С); июле-августе 2012 г. (вторая точка, волны летней жары) при средней дневной температуре +26,5 °С (диапазон – 23–32 °С, температура равная или превышающая 29 °С наблюдалась в течение 8 дней, с волной жары в течение 3 дней при дневной температуре 29–32 °С); в сентябре-октябре 2012 г. (третья точка, нормальная температура) при средней дневной температуре +14,9 °С (диапазон – 12–24 °С).

Во второе клиническое исследование было включено 38 пациентов мужского пола с ИБС различной степени тяжести без сопутствующей значимой сердечно-сосудистой и иной патологии, у которых атеросклероз был документирован по данным коронарографии и УЗ-исследования брахиоцефальных артерий. Эти пациенты на момент включения в исследование были госпитализированы в стационар НМИЦ кардиологии МЗ РФ в связи с клиническим ухудшением состояния. Больные были разделены на группы по степени выраженности атеросклеротического поражения коронарного русла (на основании данных коронароангиографии). В группу 1 было включено 9 человек (48 ± 7 лет) без характерных проявлений стенокардии по данным нагрузочных тестов, у которых были выявлены минимальные проявления атеросклеротического поражения: интактные коронарные артерии, либо минимальная неровность контуров коронарного русла; начальное уплотнение стенок сосудов брахиоцефальных артерий. В группу 2 вошло 11 человек (62 ± 4 лет) со стенокардией напряжения по данным нагрузочных тестов и умеренной степени выраженности атеросклеротического поражения как в коронарных, так и в брахиоцефальных артериях (у 83,3 % по данным коронарографии отмечено поражение не более двух коронарных артерий, степень стенозирования брахиоцефальных артерий у всех пациентов не превышала 30 %). В группу 3 было включено 18 человек (54 ± 12 лет) со стенокардией напряжения по данным нагрузочных тестов и тяжёлым мультифокальным атеросклеротическим поражением. У 12 пациентов этой группы (66,6 %) было выявлено многососудистое поражение коронарных артерий, у всех пациентов коронарное поражение сочеталось с выраженным атеросклерозом брахиоцефальных

артерий (степень стенозирования – более 30 %), причём у 7 из них (38,9 %) степень стенозирования брахиоцефальных артерий являлась гемодинамически значимой (степень стенозирования – более 70 %). В целом группе 3 можно охарактеризовать как клинически более тяжёлую в сравнении с группой 2 и значительно более тяжёлую в сравнении с группой 1. Биохимические исследования проводили в апреле 2018 г. в период температуры комфорта (дневная температура – не выше 20 °C), а также в конце июля – начале августа 2018 г. в период волн летней жары (дневная температура – выше 27 °C на протяжении более 2 суток подряд).

Во всех исследованиях кровь для биохимических анализов брали натощак с внесением этилендиаминтетраацетата (ЭДТА) (1 мг/мл) в качестве антикоагулянта и антиоксиданта. Эритроциты лизировали в 5мМ К, На-фосфатном буфере pH 7,4 в течение 15 мин в ледяной бане. Лизат эритроцитов центрифугировали в течение 10 мин при 20 тыс. об./мин в рефрижераторной лабораторной центрифуге Sigma 3-16KL (Япония) для удаления мембран красных кровяных клеток («теней» эритроцитов). Затем к 5 объёмам супернатанта добавляли 2 объёма смеси хлороформ/этанол (3 : 5) и встряхивали на Vortex Elmi SkyLine (Литва). Выпавший осадок гемоглобина удаляли центрифугированием. Активность Cu,Zn-СОД в супернатанте после осаждения гемоглобина определяли по подавлению скорости восстановления нитротетразолия синего супероксидным анион-радикалом, генерируемым в процессе ферментативного окисления ксантина ксантиноксидазой [14]. Кинетику восстановления нитротетразолия синего регистрировали при 560 нм на спектрофотометре Shimadzu UV-2600 (Япония). За единицу активности Cu,Zn-СОД принимали количество фермента, необходимое для 50 % подавления восстановления нитротетразолия синего в условиях реакции. Активность фермента выражали в ед. активности/г Hb. Содержание гемоглобина в лизате эритроцитов определяли при помощи тест-наборов фирмы АГАТ (Россия).

Содержание вторичных продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови определяли в кислой среде по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (TBARS,

thiobarbituric acid reactive substances), анализируя количество образовавшегося триметинового комплекса при длине волны 532 нм на спектрофотометре UV-2600 Shimadzu (Япония) [15, 16]. Общепринято, что в этих условиях определяется преимущественно малоновый диальдегид (МДА) [16].

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью пакетов программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft Inc., США), MedCalc version 12.7.0.0 (MedCalc Software, Бельгия) и Microsoft Excel 2010, версия 14.0.7263.5000 (Microsoft Corp., США). Поскольку распределение признаков во всех случаях отличалось от нормального закона распределения в тестах Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Вилка (Shapiro – Wilk's W test), то для анализа полученных данных применялись непараметрические методы статистики. Количественные данные были описаны в виде $Me [Q25; Q75]$, где Me – медиана распределения показателя; $Q25$ и $Q75$ – нижний и верхний квартили этого распределения, соответственно. Анализ различий количественных показателей при межгрупповых сравнениях выполняли с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney U test). Анализ различий показателей при внутригрупповых сравнениях (при оценке динамики показателей) выполняли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Различия считались статистически значимыми при полученных значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При экспериментальной гипертермии у практически здоровых добровольцев в течение 30 суток наблюдения отмечено статистически значимое увеличение содержания вторичного продукта свободнорадикального окисления полиеновых липидов – МДА в плазме крови (табл. 1; рис. 2, кривая 1).

Уже через 10 суток наблюдения уровень МДА в плазме крови испытуемых в условиях продолжающейся гипертермии возрастал более чем на 35 % (табл. 1, рис. 2). Столь резкое увеличение содержания одного из ключе-

ТАБЛИЦА 1
ИЗМЕНЕНИЕ КЛЮЧЕВЫХ ПАРАМЕТРОВ
ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА (СОДЕРЖАНИЕ МДА
В ПЛАЗМЕ КРОВИ И АКТИВНОСТЬ СОД
В ЭРИТРОЦИТАХ) У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ (n = 6)
В ПРОЦЕССЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ,
МОДЕЛИРУЕМОЙ В МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКОМ
КОМПЛЕКСЕ ИНСТИТУТА МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ
ПРОБЛЕМ РАН

TABLE 1
CHANGES IN KEY OXIDATIVE STRESS PARAMETERS
(PLASMA MDA CONTENT AND ERYTHROCYTE
CU,ZN-SOD ACTIVITY) IN HEALTHY VOLUNTEERS (n = 6)
DURING EXPERIMENTAL HYPERTHERMIA

Параметр	Сутки			
	0	10	20	30
МДА (TBARS), мкмоль/л	1,4 [1,3; 1,5]	1,9* [1,7; 1,9]	1,9* [1,8; 2,1]	2,2* [2,1; 2,4]
Cu,Zn-СОД, ед./г Hb	968 [839; 1013]	952 [762; 970]	1259* [1096; 1321]	1151* [1070; 1202]

Примечание. * – статистически значимые различия с показателями до начала исследования ($p < 0,05$).

вых маркеров окислительного стресса неопровержимо свидетельствует о нарушении нормальной регуляции свободнорадикальных процессов в организме при гипертермии.

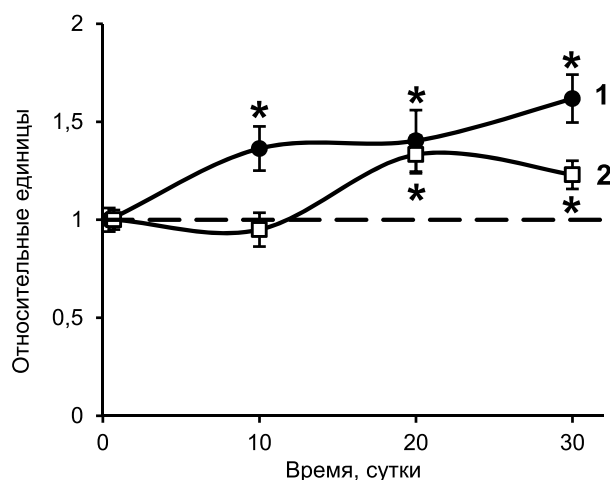


РИС. 2.

Изменение ключевых параметров окислительного стресса (в относительных единицах) у здоровых добровольцев в процессе экспериментальной гипертермии (значения показателей до начала эксперимента приняты за 1); * – статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$), кривая 1 – содержание МДА (TBARS) в плазме крови, кривая 2 – активность Cu,Zn-SOD в эритроцитах

FIG. 2.

Change in key parameters of oxidative stress in healthy volunteers in experimental hyperthermia (in relative units to the initial values before the experiment); * – $p < 0.05$ compared to the control; curve 1 – MDA (TBARS) plasma content, curve 2 – Cu,Zn-SOD activity in erythrocytes

Следует отметить, что у постоянно работающих в условиях гипертермии (в горячих цехах) также было отме-

чено увеличение содержания МДА в плазме крови [10]. Как видно из таблицы 1 и рисунка 2, одновременно с увеличением содержания МДА при экспериментальной гипертермии в крови испытуемых наблюдается значительное увеличение активности эритроцитарной Cu,Zn-SOD (табл. 1; рис. 2, кривая 2). Как и следовало ожидать, увеличение активности SOD (более чем на 30 %) было отмечено позднее, чем увеличение уровня МДА – на 20-е сутки от начала эксперимента (табл. 1, рис. 2). Очевидно, что накоплению вторичного продукта свободнорадикального окисления – МДА должно предшествовать накопление первичных продуктов – гидропероксидов, образование которых невозможно без повышенного генерирования АФК (рис. 1). В связи со сказанным, «запаздывание» в увеличении активности Cu,Zn-SOD в нашем исследовании вполне объяснимо тем, что после накопления субстрата Cu,Zn-SOD – супероксидного анион-радикала требуется определенное время для индукции биосинтеза фермента *de novo*. Резкое увеличение активности утилизирующего супероксидные радикалы фермента Cu,Zn-SOD ранее мы наблюдали в процессе нарастающего линейно уровня кислорода в атмосфере при моделировании окислительного стресса у экспериментальных животных [12]. Таким образом, наблюдаемое увеличение активности эритроцитарной Cu,Zn-SOD у испытуемых при гипертермии можно рассматривать в качестве нормальной физиологической реакции, направленной на компенсаторное противодействие избыточному накоплению свободнорадикальных интермедиатов. Ранее нами было установлено, что у больных ИБС и атеросклерозом, в условиях экстремального увеличения содержания продуктов свободнорадикального окисления при развитии окислительного и карбонильного стресса, активность Cu,Zn-SOD в эритроцитах значительно снижается. Это является свидетельством нарушения нормальной ферментативной регуляции свободнорадикальных процессов и, несомненно, играет важную роль в развитии патологии [6, 7].

ТАБЛИЦА 2

ИЗМЕНЕНИЕ КЛЮЧЕВЫХ ПАРАМЕТРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА (СОДЕРЖАНИЕ МДА В ПЛАЗМЕ КРОВИ И АКТИВНОСТЬ СОД В ЭРИТРОЦИТАХ) У ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ПЕРВОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ($n = 115$), ПРИ КОМФОРТНОЙ ТЕМПЕРАТУРЕ (1 И 3) И ВОЛНАХ ЛЕТНЕЙ ЖАРЫ (2)

TABLE 2

CHANGES IN KEY OXIDATIVE STRESS PARAMETERS (PLASMA MDA CONTENT AND ERYTHROCYTE CU,ZN-SOD ACTIVITY) IN PATIENTS INCLUDED IN THE FIRST CLINICAL TRIAL ($n = 115$) AT COMFORTABLE TEMPERATURE (1 AND 3) AND AFTER SUMMER HEAT WAVES (2)

Параметр	Экспериментальные точки		
	1	2	3
МДА (TBARS), мкмоль/л	2,8 [2,6; 3,4]	3,6 [3,2; 3,9] $p_{1-2} < 0,05$	3,3 [3,1; 3,5] $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Cu,Zn-SOD, ед/г Нб	874 [622; 1167]	882 [758; 1025] $p_{1-2} \text{ н/д}$	1024 [868; 1220] $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Примечание. 1 – исходная точка, май 2012 г., средняя дневная температура +19,5 °C (+13 – +27 °C); 2 – июль-август 2012 г., средняя дневная температура +26,5 °C (+23 – +32 °C), причём температура равная или превышающая 29 °C наблюдалась в течение 8 дней, с волной жары в течение 3 дней при дневной температуре +29 – +32 °C; 3 – сентябрь-октябрь 2012 г., средняя дневная температура +14,9 °C (+12 – +24 °C).

Исходя из приведённых выше данных, очевидно, что гипертермия является одним из факторов, влияющих на изменение физиологических реакций организма, включая индукцию окислительного стресса. Следовательно, можно полагать, что значительное увеличение температуры при волнах летней жары должно приводить к развитию окислительного стресса у пациентов с ССЗ, что может быть одной из причин сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в этих условиях [1–5]. Действительно, как следует из данных, приведённых в табл. 2 и на рис. 3, у больных с риском ССО по шкале SCORE в период волн летней жары статистически значимо возрастало содержание МДА в плазме крови (почти на 30 %), причём при нормализации температуры в осенний период уровень этого маркера окислительного стресса не достигал нормальных значений (табл. 2; рис. 3, кривая 1). Ранее нами было показано, что у пациентов данной категории риска обнаруживаются проявления окислительного стресса, в частности, увеличение содержания МДА-модифицированных ЛНП и признаки окислительной деструкции ДНК (маркеры окислительного стресса) [17].

В то же время, активность эритроцитарной Cu,Zn-СОД в период волн летней жары у пациентов этой группы статистически значимо не изменялась (табл. 2; рис. 3, кривая 2), тогда как в последующий период наступления нормальной температуры статистически значимо увеличивалась более чем на 17 % (табл. 2, рис. 3).

Несложно заметить, что увеличение активности Cu,Zn-СОД в приведённых выше двух сериях исследований по действию повышенных температур (экспериментальная гипероксия и пациенты с риском ССО при волнах летней жары) неизменно «запаздывает» по сравнению с достаточно быстрым накоплением маркера окислительного стресса МДА (рис. 2 и рис. 3). Очевидно, что эти результаты предсказуемы теоретически, поскольку для осуществления каскада реакций, вызывающих индукцию биосинтеза Cu,Zn-СОД *de novo* (рис. 1), необходимо определённое время.

ТАБЛИЦА 3
ИЗМЕНЕНИЕ КЛЮЧЕВЫХ ПАРАМЕТРОВ
ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА (СОДЕРЖАНИЕ МДА
В ПЛАЗМЕ КРОВИ И АКТИВНОСТЬ СОД В ЭРИТРОЦИТАХ)
У ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЁННЫХ ВО ВТОРОЕ
КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, ПРИ КОМФОРТНОЙ
ТЕМПЕРАТУРЕ (1, 3 И 5) И ВОЛНАХ ЛЕТНЕЙ ЖАРЫ
(2, 4 И 6)

Параметр	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	1	2	3	4	5	6
МДА (TBARS), мкмоль/л	13,9 [12,2; 19,3]	26,8* [19,2; 35,5]	10,1 [7,9; 14,4]	21,4* [19,3; 24,8]	12,4 [7,3; 22,31]	19,8* [15,1; 26,7]
Cu,Zn-СОД, ед./г Hb	209 [174; 224]	445* [414; 516]	188 [171; 206]	400* [348; 488]	196 [169; 237]	209 [193; 275] p_{5-6} Н/Д

Примечание. * – статистическая значимость отличий параметров, измеренных до жары по отношению к показателям, измеренным после волн летней жары ($p < 0,05$).

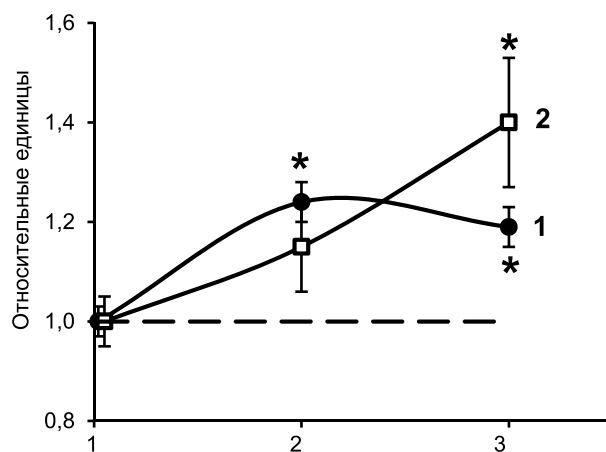
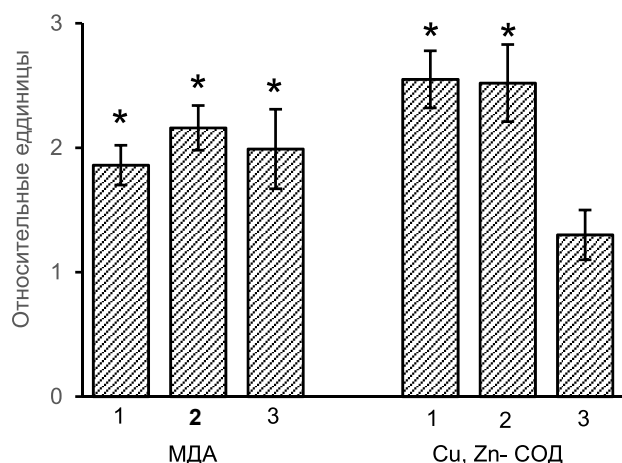


РИС. 3.
Изменение ключевых параметров окислительного стресса
(в относительных единицах) у пациентов, включённых в пер-
вое клиническое исследование, при комфортной темпера-
туре (1 и 3 по оси абсцисс) и волнах летней жары (2 по оси аб-
сцисс); * – статистически значимые различия с контролем
($p < 0,05$), кривая 1 – содержание МДА (TBARS) в плазме крови,
кривая 2 – активность Cu,Zn-СОД в эритроцитах

FIG. 3.
Change in key parameters of oxidative stress in patients in first clin-
ical study (in relative units). Measurements were taken at com-
fort temperature (points 1 and 3) and after heat wave (point 2);
*** – $p < 0.05$ compared to the control, curve 1 – MDA (TBARS) plas-**
ma content, curve 2 – Cu,Zn-SOD activity in erythrocytes

Во втором клиническом исследовании влияние волн летней жары на параметры окислительного стресса изучали в группе больных ИБС с различной выраженностью атеросклеротического поражения коронарных сосудов (документированный атеросклероз). Как видно из рассмотрения результатов этого исследования в группе 1 (больные с минимальным поражением коронарного русла) при волнах летней жары наблюдается значительное увеличение (почти в 2 раза) уровня МДА в плазме крови при одновременном увеличении (более чем в 2 раза) активности эритроцитарной Cu,Zn-СОД (табл. 3, рис. 4).

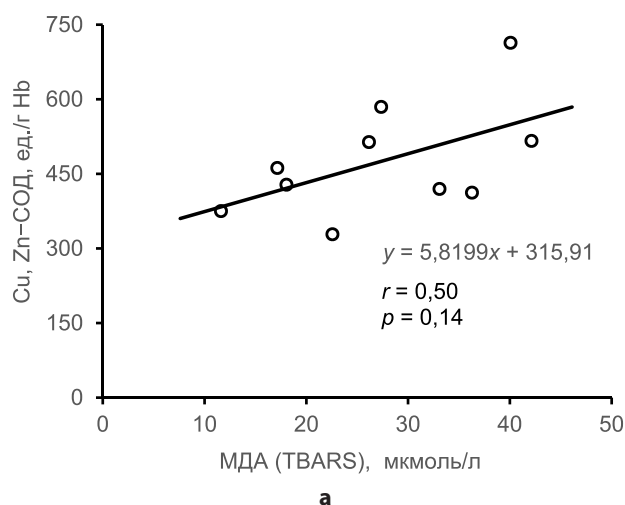
TABLE 3
CHANGES IN KEY OXIDATIVE STRESS PARAMETERS
(PLASMA MDA CONTENT AND ERYTHROCYTE SOD
ACTIVITY) IN PATIENTS ENROLLED IN THE SECOND
CLINICAL TRIAL AT COMFORTABLE TEMPERATURE
(1, 3 AND 5) AND AFTER SUMMER HEAT WAVES
(2, 4 AND 6)


РИС. 4.

Изменение ключевых параметров окислительного стресса (содержание МДА в плазме крови и активность Cu,Zn-СОД в эритроцитах) в относительных единицах (отношение показателей, измеренных во время волн летней жары, к показателям, измеренным при комфортной температуре) у пациентов, включённых во второе клиническое исследование (цифрами обозначены номера групп); * – статистическая значимость отличий параметров, измеренных до жары, по отношению к показателям, измеренным после волн летней жары, в каждой группе ($p < 0,05$)

FIG. 4.

Change in key parameters of oxidative stress (MDA content in blood plasma and activity of Cu, Zn-SOD in erythrocytes) in relative units (ratio of indicators measured during summer heat waves to indicators measured at a comfortable temperature) in patients included in the second clinical research (numbers indicate group numbers); * – statistical significance of the differences in the parameters measured before the heat, in relation to the indicators measured after the waves of summer heat, in each group ($p < 0.05$)

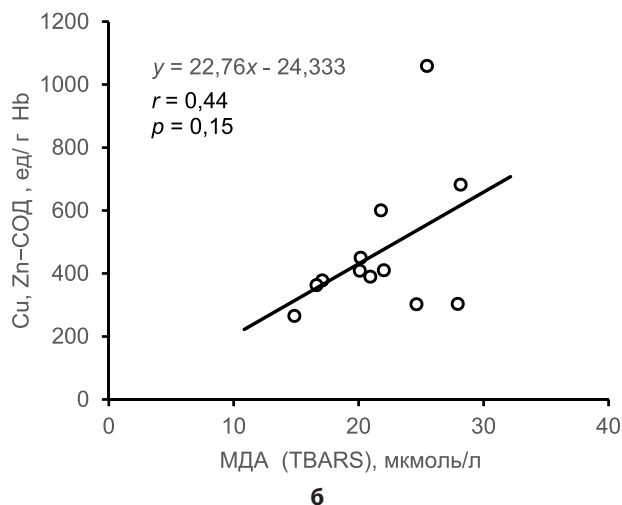

РИС. 5.

Корреляционная взаимосвязь между уровнем МДА в плазме крови и активностью Cu,Zn-СОД в эритроцитах у пациентов группы 2 (а) и группы 3 (б) после волн летней жары

У пациентов группы 2 (больные с умеренной тяжестью поражения коронарного русла и брахиоцефальных артерий) была выявлена аналогичная реакция на волны летней жары – почти двукратное увеличение уровня маркера окислительного стресса МДА в плазме крови и более чем двукратное увеличение активности Cu,Zn-СОД в эритроцитах (табл. 3, рис. 4).

Тем не менее, у больных группы 3 (больные с тяжёлым мультифокальным атеросклеротическим поражением) на фоне увеличения уровня МДА в плазме крови (более чем в 1,5 раза) статистически значимого увеличения активности эритроцитарной Cu,Zn-СОД отмечено не было (табл. 3, рис. 4). При исследовании группы 1 и группы 2 была выявлена положительная корреляция между содержанием МДА и активностью Cu,Zn-СОД ($r = 0,50$ и $r = 0,44$ соответственно) во время волн летней жары (рис. 5), тогда как в группе 3 сколько-нибудь значимой корреляции между этими параметрами во время волн летней жары выявлено не было (результаты не приводятся).

Следовательно, можно утверждать, что развитие окислительного стресса при гипертермии, также как при действии других индуцирующих окислительный стресс факторов (таких как гипероксия), вызывает индуктивный биосинтез Cu,Zn-СОД в юных эритроцитах (ретикулоцитах), что является проявлением защитной реакции и отражает включение механизмов нормальной регуляции свободнорадикальных процессов в организме (рис. 1). Ранее нами неоднократно было показано, что при ИБС развитие окислительного стресса характеризуется экстремальным увеличением уровня первичных и вторичных продуктов свободнорадикального окисления [6, 7, 12]. В связи с этим необходимо отметить, что содержание МДА в плазме крови в группе больных, госпитализированных с диагнозом ИБС (табл. 3), почти на порядок превышает содержание этих продуктов у практически здоровых людей (табл. 1) и пациентов группы амбулаторного наблюдения с риском ССО


FIG. 5.

Correlation between MDA plasma level and Cu,Zn-SOD activity in patients of group 2 (а) and group 3 (б) after the heat wave

по шкале SCORE. Как было показано ранее, резкое увеличение содержания продуктов свободнорадикального окисления в крови больных атеросклерозом и ИБС сопровождается снижением активности Cu,Zn-SOD в эритроцитах [6, 7, 12]. Причиной ингибирования эритроцитарной Cu,Zn-SOD при экстремальном накоплении свободнорадикальных продуктов в плазме крови является, очевидно, модификация фермента под действием МДА и других природных дикарбониллов [18]. Доказательством этому является тот факт, что наиболее отчётливое снижение активности эритроцитарной Cu,Zn-SOD наблюдается у больных сахарным диабетом 2-го типа с выраженными нарушениями углеводного обмена, т. е. при патологии сопровождающейся наиболее мощным накоплением природных дикарбониллов вследствие развития карбонильного стресса [6, 7]. Низкомолекулярные дикарбонилы, накапливающиеся в процессе окислительного и карбонильного стресса вызывают не только ингибирование эритроцитарной Cu,Zn-SOD, но и других антиоксидантных ферментов [6, 7].

Полученные нами результаты указывают на то, что гипертермия при волнах летней жары у пациентов с отсутствием тяжёлой сердечно-сосудистой патологии не приводит к нарушению нормальной регуляции свободнорадикальных процессов в связи с компенсаторным увеличением активности эритроцитарной Cu,Zn-SOD (рис. 4). В то же время у пациентов, которые наиболее подвержены риску ССЗ во время волн летней жары, обнаружено нарушение регуляции свободнорадикальных процессов, сопровождающееся ослаблением активности антиоксидантных систем организма (рис. 4). Полученные данные указывают на важную роль нарушения регуляции свободнорадикальных процессов в механизмах негативного действия гипертермии при волнах летней жары, что способно вызвать ССЗ у пациентов с тяжёлым течением ССЗ. Очевидно, что для коррекции негативных последствий волн летней жары у пациентов с ССЗ, исходя из теоретических предпосылок, может быть предложена дотация антиоксидантов. В настоящее время совершенно ясно, что неудачи с использованием антиоксидантов в кардиологии объяснимы, прежде всего, неудачным выбором веществ: очевидно, что необходимо было использовать природный ингибитор окисления ЛНП – коэнзим Q₁₀, а не витамины-антиоксиданты в неоправданно высоких дозах, которые на окисление ЛНП не влияют [19]. Как показано нами, в этих условиях происходит инверсия антиоксидантного действия в прооксидантное [20], что может не только нивелировать медикаментозный эффект, но и вызвать негативные эффекты. Таким образом, решение актуальной проблемы – снижение числа осложнений у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в условиях глобального изменения климата – нуждается в проведении дополнительных экспериментальных и клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что при экспериментальной гипертермии и риске ССЗ без клинических проявлений ИБС

во время волн летней жары нормальная регуляция свободнорадикальных процессов не нарушается. В то же время, у больных с выраженным атеросклерозом коронарных артерий во время волн летней жары отмечено нарушение регуляции свободнорадикальных процессов, заключающееся в ослаблении ферментативного контроля уровня АФК.

Соблюдение этических стандартов

У всех лиц, включённых в исследования, предварительно было получено письменное информированное согласие. Протоколы исследований в МТК Института медико-биологических проблем, первом и втором клинических исследованиях были одобрены Этическим комитетом НМИЦ кардиологии (протоколы № 177 от 7 сентября 2012 г., № 132 от 18 октября 2011 г. и № 221 от 28 ноября 2016 г. соответственно).

Авторы считают своим приятным долгом выразить признательность почётному директору ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, академику РАН Е.И. Чазову за привлечение интереса к проблеме исследования и за помощь в разработке концепции исследования.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dimitrova A, Ingole V, Basagaña X, Ranzani O, Milà C, Ballester J, et al. Association between ambient temperature and heat waves with mortality in South Asia: Systematic review and meta-analysis. *Environ Int.* 2021; 146: 106170. doi: 10.1016/j.envint.2020.106170
2. Vardoulakis S, Dear K, Hajat S, Heaviside C, Eggen B, McMichael AJ. Comparative assessment of the effects of climate change on heat- and cold-related mortality in the United Kingdom and Australia. *Environ Health Perspect.* 2014; 122(12): 1285-1292. doi: 10.1289/ehp.1307524
3. Gostimirovic M, Novakovic R, Rajkovic J, Djokic V, Terzic D, Putnik S, et al. The influence of climate change on human cardiovascular function. *Arch Environ Occup Health.* 2020; 75(7): 406-414. doi: 10.1080/19338244.2020.1742079
4. Davidková H, Plavcová E, Kynčl J, Kyselý J. Impacts of hot and cold spells differ for acute and chronic ischaemic heart diseases. *BMC Public Health.* 2014; 14: 480. doi: 10.1186/1471-2458-14-480
5. D'Ippoliti D, Michelozzi P, Marino C, de'Donato F, Menne B, Katsouyanni K, et al. The impact of heat waves on mortality in 9 European cities: Results from the EuroHEAT project. *Environ Health.* 2010; 16: 9-37. doi: 10.1186/1476-069X-9-37
6. Lankin VZ, Tikhaze AK. *Free radical lipoperoxidation during atherosclerosis and antioxidative therapy of this disease.* In: Tomasi A, Ozben T, Skulachev VP (eds). Free radicals, nitric oxide, and inflammation: Molecular, biochemical, and clinical aspects. Amsterdam: IOS Press, NATO Science Series; 2003; 344: 218-231.
7. Ланкин В.З., Лисина М.О., Арзамасцева Н.Е., Коновалова Г.Г., Недосугова Л.В., Каминный А.В. и др. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете. *Бюллетень эксперимен-*

тальной биологии и медицины. 2005; 140(1): 41-43. doi: 10.1007/s10517-005-0406-z

8. Li L, Tan H, Yang H, Li F, He X, Gu Z, et al. Reactive oxygen species mediate heat stress-induced apoptosis via ERK dephosphorylation and Bcl-2 ubiquitination in human umbilical vein endothelial cells. *Oncotarget*. 2017; 8(8): 12902-12916. doi: 10.18632/oncotarget.14186

9. Jacobs PJ, Oosthuizen MK, Mitchell C, Blount JD, Bennett NC. Heat and dehydration induced oxidative damage and antioxidant defenses following incubator heat stress and a simulated heat wave in wild caught four-striped field mice *Rhabdomys dilectus*. *PLoS One*. 2020; 15(11): e0242279. doi: 10.1371/journal.pone.0242279

10. Gharibi V, Khanjani N, Heidari H, Ebrahimi MH, Hosseini-abadi MB. The effect of heat stress on hematological parameters and oxidative stress among bakery workers. *Toxicol Ind Health*. 2020; 36(1): 1-10. doi: 10.1177/0748233719899824

11. Lankin VZ. *The enzymatic systems in the regulation of free radical lipid peroxidation*. In: Tomasi A. et al. (eds) Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects. Amsterdam: NATO Science Series IOS Press; 2003; 344: 8-23.

12. Ланкин В.З., Вандышев Д.Б., Тихазе А.К., Косых В.А., Помойнецкий В.Д., Вихерт А.М. Влияние гипероксии на активность супероксиддисмутазы и глутатипероксидазы в тканях мышей. *Доклады академии наук СССР*. 1981; 259(1): 229-231.

13. Ланкин В.З., Белова Е.М., Тихазе А.К. Гипоосмотический гемолиз эритроцитов активными формами карбониллов. *Биофизика*. 2017; 62(2): 325-329.

14. Beauchamp C, Fridovich I. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. *Analyt Biochem*. 1971; 44: 276-287. doi: 10.1016/0003-2697(71)90370-8

15. Slater TF, Sawyer BC. The stimulatory effects of carbon tetrachloride and other halogenoalkanes on peroxidative reactions in rat liver fractions in vitro. General features of the systems used. *Biochem J*. 1971; 123(5): 805-814. doi: 10.1042/bj1230805

16. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 1990; 186: 421-431. doi: 10.1016/0076-6879(90)86135-i

17. Дорожук Н.А., Тихазе А.К., Ланкин В.З., Коновалова Г.Г., Медникова Т.К., Постнов А.Ю. и др. Влияние окислительного стресса на длину теломерных повторов в хромосомах лейкоцитов крови лиц с различным риском сердечно-сосудистой смерти и больных ИБС. *Кардиологический вестник*. 2017; 12(1): 32-37.

18. Ланкин В.З., Шумаев К.В., Тихазе А.К., Курганов Б.И. Влияние дикарбониллов на кинетические характеристики глутатипероксидазы. *Доклады Академии наук*. 2017; 475(6): 706-709. doi: 10.7868/S0869565217240227

19. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kukharchuk VV, Konovalova GG, Pisarenko OI, Kaminnyi AI, et al. Antioxidants decreases the intensification of low density lipoprotein in vivo peroxidation during therapy with statins. *Mol Cell Biochem*. 2003; 249(1-2): 129-140.

20. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г., Козаченко А.И. Концентрационная инверсия антиоксидантного и прооксидантного действия β -каротина в тканях *in vivo*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1999; 128(9): 314-316.

REFERENCES

1. Dimitrova A, Ingole V, Basagaña X, Ranzani O, Milà C, Ballester J, et al. Association between ambient temperature and heat waves with mortality in South Asia: Systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2021; 146: 106170. doi: 10.1016/j.envint.2020.106170

2. Vardoulakis S, Dear K, Hajat S, Heaviside C, Eggen B, McMichael AJ. Comparative assessment of the effects of climate change on heat- and cold-related mortality in the United Kingdom and Australia. *Environ Health Perspect*. 2014; 122(12): 1285-1292. doi: 10.1289/ehp.1307524

3. Gostimirovic M, Novakovic R, Rajkovic J, Djokic V, Terzic D, Putnik S, et al. The influence of climate change on human cardiovascular function. *Arch Environ Occup Health*. 2020; 75(7): 406-414. doi: 10.1080/19338244.2020.1742079

4. Davidková H, Plavcová E, Kynčl J, Kyselý J. Impacts of hot and cold spells differ for acute and chronic ischaemic heart diseases. *BMC Public Health*. 2014; 14: 480. doi: 10.1186/1471-2458-14-480

5. D'Ippoliti D, Michelozzi P, Marino C, de'Donato F, Menne B, Katsouyanni K, et al. The impact of heat waves on mortality in 9 European cities: Results from the EuroHEAT project. *Environ Health*. 2010; 16: 9-37. doi: 10.1186/1476-069X-9-37

6. Lankin VZ, Tikhaze AK. *Free radical lipoperoxidation during atherosclerosis and antioxidative therapy of this disease*. In: Tomasi A, Ozben T, Skulachev VP (eds). Free radicals, nitric oxide, and inflammation: Molecular, biochemical, and clinical aspects. Amsterdam: IOS Press, NATO Science Series; 2003; 344: 218-231.

7. Lankin VZ, Lisina MO, Arzamastseva NE, Konovalova GG, Nedosugova LV, Kaminnyi AI, et al. Oxidative Stress in Atherosclerosis and Diabetes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2005; 140(1): 41-43. (In Russ.). doi: 10.1007/s10517-005-0406-z

8. Li L, Tan H, Yang H, Li F, He X, Gu Z, et al. Reactive oxygen species mediate heat stress-induced apoptosis via ERK dephosphorylation and Bcl-2 ubiquitination in human umbilical vein endothelial cells. *Oncotarget*. 2017; 8(8): 12902-12916. doi: 10.18632/oncotarget.14186

9. Jacobs PJ, Oosthuizen MK, Mitchell C, Blount JD, Bennett NC. Heat and dehydration induced oxidative damage and antioxidant defenses following incubator heat stress and a simulated heat wave in wild caught four-striped field mice *Rhabdomys dilectus*. *PLoS One*. 2020; 15(11): e0242279. doi: 10.1371/journal.pone.0242279

10. Gharibi V, Khanjani N, Heidari H, Ebrahimi MH, Hosseini-abadi MB. The effect of heat stress on hematological parameters and oxidative stress among bakery workers. *Toxicol Ind Health*. 2020; 36(1): 1-10. doi: 10.1177/0748233719899824

11. Lankin VZ. *The enzymatic systems in the regulation of free radical lipid peroxidation*. In: Tomasi A. et al. (eds) Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects. Amsterdam: NATO Science Series IOS Press; 2003; 344: 8-23.

12. Lankin VZ, Vandyshchev DB, Tikhaze AK, Kosykh VA, Pomoinetskii VD, Wichert AM. The effect of hyperoxia on the activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in the tissues of mice. *Doklady Akademii Nauk SSSR*. 1981; 259(1): 229-231. (In Russ.).

13. Lankin VZ, Belova EM, Tikhaze AK. Hypoosmotic hemolysis of erythrocytes by active forms carbonyls. *Biophysics*. 2017; 62(2): 325-329. (In Russ.).

14. Beauchamp C, Fridovich I. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. *Analyt Biochem.* 1971; 44: 276-287. doi: 10.1016/0003-2697(71)90370-8
15. Slater TF, Sawyer BC. The stimulatory effects of carbon tetrachloride and other halogenoalkanes on peroxidative reactions in rat liver fractions in vitro. General features of the systems used. *Biochem J.* 1971; 123(5): 805-814. doi: 10.1042/bj1230805
16. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 1990; 186: 421-431. doi: 10.1016/0076-6879(90)86135-i
17. Doroshchuk NA, Tikhaze AK, Lankin VZ, Konovalova GG, Mednikova TK, Postnov AY, et al. The effect of oxidative stress on the length of telomeric repeats in the chromosomes of blood leukocytes in individuals with different risk of cardiovascular death and in patients with coronary artery disease. *Kardiologicheskij vestnik.* 2017; 12(1): 32-37. (In Russ.).
18. Lankin VZ, Shumaev KB, Tikhaze AK, Kurganov BI. Influence of dicarbonyls on the kinetic characteristics of glutathione peroxidase. *Doklady Biochem. Biophys.* 2017; 475(1): 287-290. doi: 10.1134/S1607672917040123
19. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kukharchuk VV, Konovalova GG, Pisarenko OI, Kaminniy AI, et al. Antioxidants decreases the intensification of low density lipoprotein in vivo peroxidation during therapy with statins. *Mol Cell Biochem.* 2003; 249(1-2): 129-140.
20. Lankin VZ, Tikhaze AK, Konovalova GG, Kozachenko AI. Concentration inversion of antioxidant and prooxidant effects of β -carotene in tissues in vivo. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 1999; 128(9): 314-316. (In Russ.).

Сведения об авторах

Тихазе Алла Карловна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: allatikhaze@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3870-9923>

Коновалова Галина Георгиевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gavakon5050@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0172-9472>

Осяева Мария Константиновна – врач-кардиолог 2-го клинического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: osyaeva.m@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5208-6032>

Смирнова Мария Дмитриевна – доктор медицинских наук, врач-кардиолог, старший научный сотрудник консультативно-диагностического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: naliya1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6515-3882>

Мартынюк Тамара Витальевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Отдела лёгочной гипертензии и заболеваний сердца, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: trukhiniv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

Ланкин Вадим Зиновьевич – доктор биологических наук, профессор, руководитель Отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: lankin0309@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8018-0296>

Information about the authors

Alla K. Tikhaze – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Research Officer at the Department of Biochemistry of Free Radical Processes, National Medical Research Center of Cardiology of Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: allatikhaze@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3870-9923>

Galina G. Konovalova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Department of Biochemistry of Free Radical Processes, National Medical Research Center of Cardiology of Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: gavakon5050@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0172-9472>

Maria K. Osyaeva – Cardiologist of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, National Medical Research Center of Cardiology of Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: osyaeva.m@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5208-6032>

Maria D. Smirnova – Dr. Sc. (Med.), Cardiologist, Senior Research Officer at the Consultative and Diagnostic Department, National Medical Research Center of Cardiology of Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: naliya1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6515-3882>

Tamila V. Martynyuk – Dr. Sc. (Med.), Professor, the Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, National Medical Research Center of Cardiology of Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: trukhiniv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

Vadim Z. Lankin – Dr. Sc. (Med.), Professor, the Head of the Department of Biochemistry of Free Radical Processes, National Medical Research Center of Cardiology of Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: lankin0309@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8018-0296>

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 2 В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Перетолчина Н.П.,
Малов И.В.,
Семинский И.Ж.

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

Автор, ответственный за переписку:
Перетолчина Надежда Павловна,
e-mail: nadine1lenz@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Современный человек ежедневно находится под действием чужеродных для организма химических веществ, включая лекарственные препараты, вещества бытовой химии и продукты хозяйственной деятельности человека. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков являются факторами защиты от патологического воздействия токсичных метаболитов. Но известен также эффект токсификации, когда биотрансформация и различия в скорости протекания её процессов способствуют накоплению токсинов и канцерогенов, повреждающих клетки организма человека. Одним из основных ферментов второй фазы метаболизма является N-ацетилтрансфераза 2, участвующая в ацетилировании ароматических аминов.

Ген фермента имеет ряд полиморфизмов, комбинация которых привела к существованию двух гаплотипов, ассоциированных с медленным или быстрым ацетилированием субстрата. Сочетание аллельных вариантов гена приводит к тримодальному распределению популяции на быстрых, медленных и промежуточных ацетиляторах. Известно, что среди больных туберкулёзом, получающих лечение, частота развития побочных эффектов со стороны печени значительно выше у лиц с медленным типом ацетилирования. В последние годы в литературе появились новые данные о роли полиморфизма гена в развитии опухолевых и неинфекционных заболеваний. Сочетание определённого типа ацетилирования, чаще всего медленного, и высокой ксенобиотической нагрузки является фактором накопления токсических веществ, приводящих к повреждению клеток.

Таким образом, определение типа ацетилирования перед назначением лекарственных препаратов позволяет использовать более эффективные и безопасные дозы препаратов, что способствует развитию персонализированного направления в фармакотерапии, а также выявить группы риска среди населения с целью профилактики и раннего выявления заболеваний.

Ключевые слова: полиморфизм гена NAT2, биотрансформация ксенобиотиков, ацетилирование, N-ацетилтрансфераза, болезни человека, токсификация

Статья поступила: 24.08.2021
Статья принята: 07.10.2021
Статья опубликована: 17.11.2021

Для цитирования: Перетолчина Н.П., Малов И.В., Семинский И.Ж. Роль полиморфизма гена N-ацетилтрансферазы 2 в патологии человека. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 30-43. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.4

ROLE OF N-ACETYLTRANSFERASE 2 GENE POLYMORPHISM IN THE HUMAN PATHOLOGY

**Peretolchina N.P.,
Malov I.V.,
Seminiski I.Zh.**

Irkutsk State Medical University
(Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk
664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Nadezhda P. Peretolchina,
e-mail: nadine1lenz@gmail.com

ABSTRACT

Nowadays multiple heterogeneous chemicals affect the human body. They include drugs, household chemicals, dyes, food supplements and others. The human organism can modify, inactivate, and eliminate the chemicals by biotransformation enzymes. But it is well known that biotransformation can lead to toxification phenomenon. Individuals differ from each other by the rate of chemical modification that promotes accumulation of toxins and carcinogens in some patients. An N-acetyltransferase 2 enzyme participates in the aromatic amines second phase metabolism. This work reviews the acetyltransferase gene polymorphism possible role in diseases development including drug-induced organs damage.

Gene of acetyltransferase has polymorphisms associated with two haplotypes of fast and slow substrate acetylation. Gene alleles combine in three genotypes: fast, intermediate, and slow acetylators. Acetylation rate plays a significant role in side effects development during tuberculosis treatment and cancer pathogenesis. Recently, new data described the role of enzyme in development of non-infectious diseases in the human. Scientists consider that slow acetylation genotype in combination with high xenobiotic load result in accumulation of toxic substances able to damage cells.

Therefore, acetyltransferase genotyping helps to reveal risk groups of cancer and non-infectious disease development and to prescribe more effective and safe doses of drugs.

Key words: NAT2 gene polymorphism, xenobiotics biotransformation, acetylation, N-acetyltransferase, human diseases, toxification

Received: 24.08.2021
Accepted: 07.10.2021
Published: 17.11.2021

For citation: Peretolchina N.P., Malov I.V., Seminiski I.Zh. Role of N-acetyltransferase 2 gene polymorphism in the human pathology. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 30-43. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.4

ВВЕДЕНИЕ

В течение жизни человек сталкивается с множеством чужеродных химических веществ – ксенобиотиков, – большинство из которых обладают токсическим и канцерогенным эффектами для организма. К основным ксенобиотикам стандартно относят фармацевтические препараты, вещества бытовой химии (моющие и косметические средства, дезинфектанты и дезинсектициды) и продукты хозяйственной деятельности человека (промышленные и транспортные выбросы, красители, добавки в продуктах питания). Для защиты от патологического действия в барьерных органах и системах синтезируются ферменты-модификаторы, которые обеззараживают и способствуют выведению веществ из организма. Ферментативные процессы обеззараживания и экскреции объединены в систему биотрансформации (метаболизма) ксенобиотиков (рис. 1). Метаболизм ксенобиотиков включает три фазы. Фаза I направлена на присоединение функциональных групп, облегчающих взаимодействие с ферментами следующей фазы; фаза II – конъюгация с метаболитами первой фазы с целью увеличения гидрофильности молекулы для экскреции веществ; фаза III – выведение ксенобиотиков из организма [1, 2]. Ферменты второй фазы биотрансформации имеют важное значение, поскольку осуществляют окончательную детоксикацию и способствуют выведению чужеродных веществ. Эффект действия и частота побочных эффектов лекарственных препаратов во многом зависят от активности ферментов данной фазы.

Филогенетическим анализом показано, что одним из ранних механизмов адаптации организма человека к биотрансформации ксенобиотиков является ацетилирование субстрата. У человека ацетилирование осуществляет фермент N-ацетилтрансфераза (NAT), которая

представлена несколькими изоферментами – NAT1, NAT8, NAT9, NAT10 и NAT2. Изофермент NAT1 синтезируется в клетках различных органов и тканей, тогда как NAT2 представлен преимущественно в клетках печени и кишечника [2, 3]. Экспрессия NAT8 выражена в почках, NAT9 – преимущественно в половых железах и во время эмбриогенеза, а NAT10 экспрессируется в лимфоузлах, яичках и коже [4, 5]. Известно, что NAT участвует в метаболизме многих лекарственных препаратов и веществ, содержащих ароматические амины, гидроксилламины и гидразин-овые группы: изониазид, сульфаниламиды, гидралазин, прокаинамид, нитразепам, призидил, амрилон, клоназепам, кофеин, канцерогены в пище, табачном дыме и окружающей среде. При этом NAT участвует в метаболизме большего количества ксенобиотиков [6].

ГЕН NAT2 И ТИПЫ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ

Ген фермента NAT2 локализован на 8-й хромосоме (8p22) и имеет ряд полиморфизмов, комбинация которых привела к существованию двух гаплотипов, ассоциированных с медленным или быстрым ацетилированием субстрата. Сочетание аллельных вариантов гена NAT2 приводит к тримодальному распределению популяции на быстрых, медленных и промежуточных ацетиляторов. Для быстрых ацетиляторов характерно наличие двух копий гена дикого (NAT2*4) или быстрого типа (NAT2*11, NAT2*12A, NAT2*12B, NAT2*12C, NAT2*13A, NAT2*18) или их сочетание. Медленные ацетиляторы имеют две копии гена, кодирующие фермент со сниженной активностью (NAT2*5A-J, NAT2*6A-E, NAT2*7, NAT2*12D, NAT2*14A-G, NAT2*19). Промежуточные ацетиляторы имеют по одной

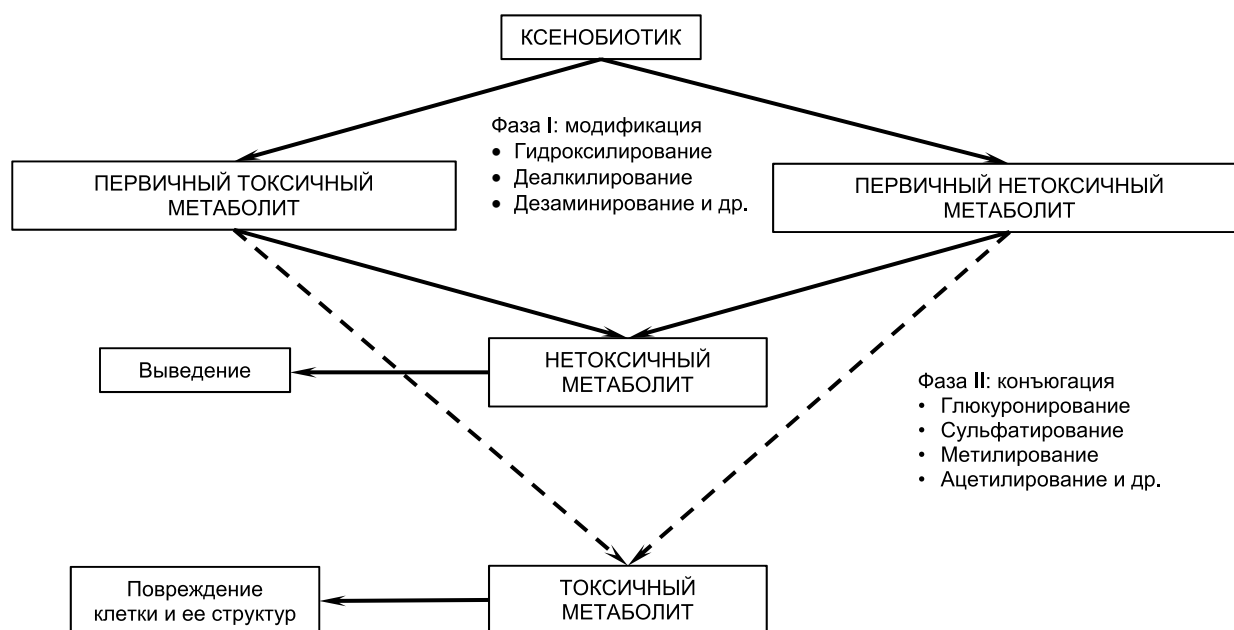


РИС. 1.

Биотрансформация ксенобиотиков

FIG. 1.

Biotransformation of xenobiotics

копии гена дикого или быстрого типа и медленного типа [2, 7–11]. Кроме того, определённое сочетание медленных аллелей позволяет выделить группу ультрамедленных ацетиляторов (NAT2*6/*6 или NAT2*6/*7) [12].

Распределение генотипа имеет значительные отличия в различных популяциях: быстрый тип ацетилирования наиболее характерен для Восточной Азии, а медленный тип чаще встречается в популяциях европеоидов (табл. 1) [2].

В Российской Федерации проведены исследования по частоте встречаемости аллелей медленного типа ацетилирования (табл. 2). В целом распределение генотипов среди русского населения совпадает с таковым в популяции европейцев. При этом отмечаются статистически значимые отличия между популяциями якутов и азиатов. Так, по данным Н.М. Красновой и соавт. (2020), в популяции якутов наиболее часто встречается промежуточный тип ацетилирования, а быстрые и медленные ацетиляторы встречаются более чем в 20 % случаев. Данный тип распределения частот больше схож с распределением генотипов у европейцев и жителей Южной Азии, но не у восточных азиатов. Среди татар и башкиров, проживающих на территории Республики Башкортостан, наиболее распространены быстрый и промежуточный типы ацетилирования, что наблюдается у восточных азиатов [14, 15].

Результаты исследований показали, что частоты встречаемости аллелей быстрого и медленного типов ацетилирования в некоторых популяциях народов России не соответствуют распределениям частот аллелей в других популяциях мира. Это свидетельствует о необходимости определения генотипа ацетилирования перед назначением лекарственных препаратов с целью повышения эффективности лечения и профилактики развития побочных эффектов. Кроме того, тип ацетилирования чужеродных веществ может являться предрасполагающим фактором или фактором риска развития неопластических и неинфекционных заболеваний, связанных с высокой ксенобиотической нагрузкой. Поэтому целью данного обзора является представление современных данных о роли полиморфизма гена NAT2 в развитии заболеваний человека. Данная работа позволит расширить представление врачей о возможности использования определения генотипа ацетилирования для предотвращения развития побочных эффектов при лечении некоторых заболеваний, определить группы риска среди населения, что важно для развития и перехода к персонализированной медицине. Систематизация результатов исследований также позволит раскрыть и дополнить сведения об этиопатогенетических механизмах развития некоторых групп заболеваний.

ТАБЛИЦА 1
ЧАСТОТЫ АЛЛЕЛЕЙ/ГЕНОТИПОВ В РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ [13]

TABLE 1
FREQUENCY OF ALLELES/GENOTYPES IN DIFFERENT POPULATIONS [13]

Популяция	Тип ацетилирования / Частота генотипов			
	Быстрое	Промежуточное	Медленное	Ультрамедленное
Африканцы	0,203	0,479	0,244	0,074
Американцы	0,144	0,421	0,332	0,103
Восточные азиаты	0,312	0,431	0,042	0,215
Европейцы	0,068	0,356	0,472	0,104
Южные азиаты	0,059	0,331	0,411	0,199

ТАБЛИЦА 2
ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

TABLE 2
GENOTYPE FREQUENCIES IN RUSSIAN FEDERATION

Популяция	Тип ацетилирования / Частота генотипов			Ссылка
	Быстрое	Промежуточное	Медленное	
Русские, Воронежская область	0,051	0,369	0,58	[16]
Русские, г. Москва		0,51	0,49	[17]
Русские, г. Санкт-Петербург	0,08	0,32	0,6	[18]
Русские, Республика Башкортостан	0,325	0,547	0,128	
Башкиры, Республика Башкортостан	0,49	0,396	0,114	[14]
Татары, Республика Башкортостан	0,435	0,447	0,118	
Якуты, Республика Саха (Якутия)	0,189	0,583	0,227	[15]

ЗНАЧЕНИЕ АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ В МЕТАБОЛИЗМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Первые наблюдения о различиях в метаболизме изониазида были получены в 1952 году при использовании препарата для лечения туберкулёза. Исследования показали, что в популяции существует группа людей с высокой скоростью экскреции метаболитов изониазида. Позже, в 1960 году, на различных этнических группах было показано бимодальное распределение типа инактивации изониазида. Дальнейшие исследования эффективности и безопасности использования изониазида для лечения больных туберкулёзом подтвердили зависимость частоты нейро- и гепатотоксического эффектов препарата от генотипа: медленные ацетиляторы имели более высокие риски развития токсических эффектов при применении изониазида [19–23].

При ацетилировании изониазида образуется малотоксичный метаболит ацетилизониазид, который превращается в ацетилгидразин, а затем в нетоксичный диацетилгидразин. При недостаточной активности фермента NAT2 из-за избытка изониазида препарат подвергается гидролизу под действием фермента амидазы с образованием токсичного гидразина, который под действием NAT2 должен превращаться в менее токсичный ацетилгидразин (рис. 1). Таким образом, у медленных ацетиляторов недостаточная активность фермента приводит к накоплению токсичных метаболитов (ацетилизониазид, ацетилгидразин и гидразин) [2]. Фармакокинетические исследования показали, что концентрация гидразина в сыворотке крови была значительно выше у медленных ацетиляторов, чем у быстрых [24–26]. В недавнем исследовании безопасности и фармакокинетики

изониазида Н. Yoo et al. (2021) показали, что назначение препарата в меньшей дозировке позволяет снизить риски развития осложнений в группе медленных ацетиляторов при сохранении эффективной концентрации изониазида в плазме крови [27].

Другим лекарственным препаратом, метаболизм которого осуществляется посредством ацетилирования, является **сульфаметоксазол, антибиотик сульфаниламидного ряда**. Сульфаниламиды – антибиотики широкого действия, которые используются для лечения оппортунистических инфекций. Другой антибиотик – **дапсон** – схож по строению с сульфаниламидами и поэтому метаболизируется в организме похожим образом. Применение антибиотиков ассоциировано с лекарственным поражением печени, сыпью и развитием синдрома Стивенса – Джонсона [2]. В первой фазе биотрансформации сульфаметаксазол метаболизируется цитохромом P450 до N-ацетилсульфаметоксазола или сульфаметоксазол гидроксилamina, которые являются гепатотоксинами и в последующем деактивируются ацетилтрансферазой [2, 29, 30]. Следовательно, при медленном типе ацетилирования происходит накопление токсических метаболитов сульфаметоксазола, что способствует развитию нежелательных явлений при использовании антибиотика. Кроме того, частота нежелательных явлений возрастает у пациентов с трансплантатами почек, так как концентрация сульфаметоксазола значительно выше, особенно у пациентов с медленным типом ацетилирования [31].

Часто побочные эффекты при лечении и профилактике пневмоцистной пневмонии наблюдаются в группах пациентов с ВИЧ-инфекцией, но данные о корреляции частоты развития эффектов с генотипом NAT2 противоречивы. Так, системные реакции гиперчувствитель-

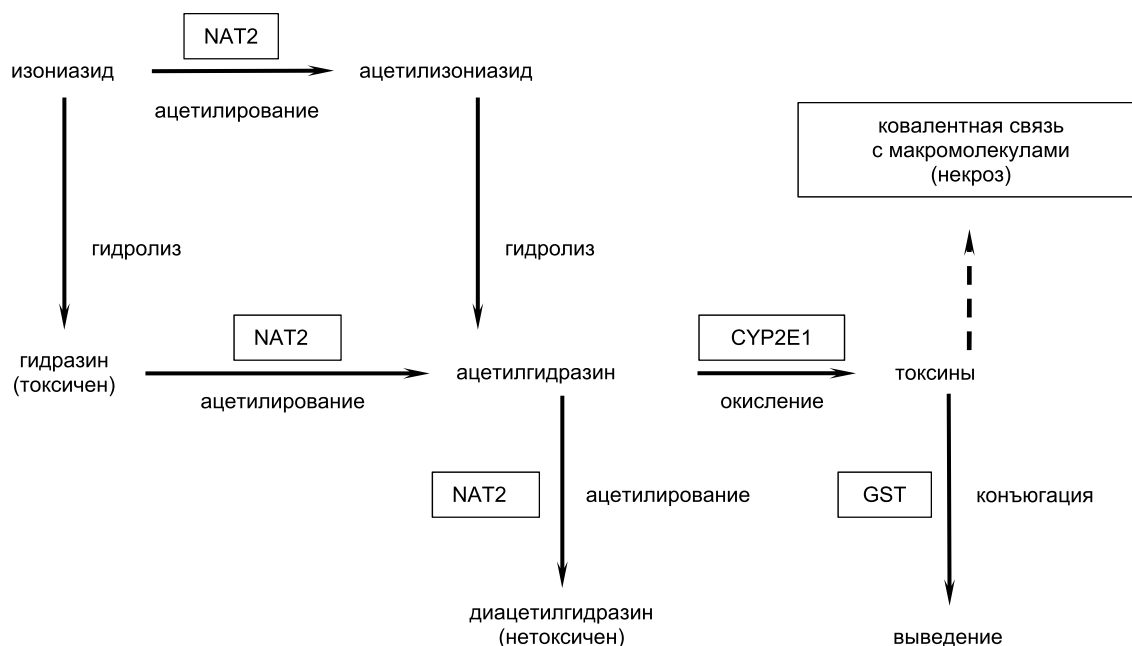


РИС. 2.
Схема метаболизма изониазида с участием NAT2 [28]

FIG. 2.
Metabolism of isoniazid by NAT2 [28]

ности в равной степени были выражены в группах пациентов с медленным и быстрым типами ацетилирования, но при сочетании генотипов медленного типа ацетилирования и «нулевого» генотипа глутатионтрансферазы M1 риск развития кожных проявлений оказался выше у медленных ацетиляторов по сравнению с быстрыми и промежуточными, что свидетельствует о необходимости диагностики и определения генотипов нескольких ферментов-модификаторов [2, 32–34]. Кроме того, различия в результатах исследований могут быть объяснены снижением активности фермента у ВИЧ-инфицированных по сравнению с группой здоровых лиц, как было показано в исследовании A.E. Jones et al. (2010) [35].

Лекарственные препараты – **сульфасалазин, лефлуномид** – используются для лечения аутоиммунных заболеваний: ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, болезни Крона и язвенного колита. Наиболее часто побочные эффекты применения препарата наблюдаются со стороны желудочно-кишечного тракта, при длительном его применении увеличивается вероятность развития волчаночноподобного синдрома, системных реакций гиперчувствительности (синдром Стивенса – Джонсона) и гепатотоксичности [2, 36–39]. Последние данные метаанализа показали, что частота развития побочных эффектов выше у лиц с медленным типом ацетилирования в популяции азиатов. Но результаты исследований в популяции европеоидов малочисленны и противоречивы, что не позволяет сделать убедительных выводов о роли полиморфизма NAT2 в развитии побочных эффектов [21, 38].

Вазодилататор **гидралазин** используют для лечения артериальной гипертензии и застойной сердечной недостаточности во время беременности и в дополнение к антигипертензивным препаратам других классов. Гидралазин метаболизируется в печени путём ацетилирования при участии NAT2 с образованием 3-метилтриазолофталазина и N-ацетилгидразинфталазинона. Так как основной механизм метаболизма основан на ацетилировании, в сыворотке крови быстрых и промежуточных ацетиляторов, концентрация препарата значительно ниже эффективной в связи с быстрым его инактивированием в клетках печени [2]. Поэтому данной группе пациентов рекомендовано назначать гидралазин в дозировке, превышающей стартовую на 50–100 %, но не более 300 мг в сутки, согласно последним исследованиям, проведённым в США. У пациентов с медленным типом ацетилирования концентрация активного вещества значительно выше, что повышает риск развития побочных эффектов, в частности волчаночноподобного синдрома. Для предупреждения развития побочных реакций рекомендовано не превышать суточную дозу препарата 200 мг [40–42]. Ещё одно сердечно-сосудистое средство, метаболизирующееся с помощью ацетилтрансферазы, – **прокаинамид**. Препараты прокаинамида используют для лечения аритмий. Длительное применение лекарственного средства, как и в случае гидралазина, может привести к развитию лекарственной красной волчанки. Раннее считалось, что у 30 % пациентов, принимав-

ших прокаинамид, развивалась лекарственная волчанка. Сегодня частота развития побочных эффектов значительно снижена за счёт появления аналогов гидралазина и прокаинамида [43].

В недавнем исследовании L.P. Conway et al. (2020) на культуре клеток линии RKO и *in vitro* показали, что NAT2 способен использовать в качестве субстрата алифатические амины. В частности, в культуре клеток с генотипом быстрого ацетилирования наблюдалось значительное снижение концентрации спермидина и повышение диацетилспермидина, что также подтверждалось в исследованиях *in vitro*. Другие эндогенные полиамины – кадаверин и путресцин – также подвергались ацетилированию под действием рекомбинантного фермента [44]. Возможно, результаты данного исследования позволяют пересмотреть роль полиморфизма NAT2 в механизмах развития побочных действий лекарственных препаратов, при риске развития заболеваний и рака и в механизмах старения организма.

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

В последнее время возрос интерес учёных и врачей к изучению механизмов развития мультифакториальных и онкологических заболеваний и определению факторов и генов, предрасполагающих к развитию заболевания у определённых лиц. Так, ферменты биотрансформации, участвующие в метаболизме токсинов и канцерогенов, могут играть ключевую роль в развитии предрасположенности к некоторым заболеваниям [45].

Метаанализ 54 исследований по типу «случай – контроль» показал, что генотип медленного ацетилирования коррелирует с риском развития рака мочевого пузыря, особенно в подгруппах европеоидов, азиатов, курящих и у лиц, раннее не подвергавшихся воздействию канцерогенных факторов. Кроме того, была выявлена предрасположенность к развитию рака у азиатов и больных переходно-клеточной карциномой [45, 46]. В исследованиях, проведённых в группе пациентов с раком головного мозга в Тайване, показано, что астроцитомы и глиобластомы чаще встречаются у носителей аллеля NAT2*7, особенно при генотипе NAT2*4/*7 [47]. Метаанализ статей подтвердил роль однонуклеотидного полиморфизма (SNP) rs1799931 и медленного типа ацетилирования в развитии острого лейкоза [48].

По имеющимся данным развитие рака лёгких не зависит от типа ацетилирования в этнических группах европеоидов и монголоидов. Так, в работе E.V. Belogubova et al. (2005) при исследовании больных раком лёгких и групп сравнения статистически значимых различий в контрольной и исследуемой группах не было выявлено, а также результаты не отличались между группами пациентов с раком лёгких, курящих и некурящих здоровых лиц [18]. Но статистически значимые результаты о связи медленного типа ацетилирования были получены в исследованиях, проведённых на популяциях индусов и японцев [49, 50]. Анализ генотипов NAT2 показал,

что полиморфизм NAT2 C282T (rs1041983) ассоциирован с высоким риском развития рака лёгких среди азиатов и европеоидов [51]. Несмотря на противоречивые данные исследований, считается, что медленный тип ацетилирования является предрасполагающим фактором в развитии рака лёгких при наличии дефектов других ферментов метаболизма ксенобиотиков и/или при условиях высокой ксенобиотической и карциногенной нагрузки [52].

Высокий уровень экспрессии гена NAT2 наблюдается в эпителиальных клетках кишечника, где фермент участвует в N- и O-ацетилировании. Так как ацетилирование необходимо для активации канцерогенов, считается, что быстрые ацетиляторы имеют большую предрасположенность к развитию рака толстого кишечника [2, 45]. Первые наблюдения о роли ароматических аминов и типа ацетилирования в развитии колоректального рака были опубликованы в 1986 году. В последующих исследованиях было отмечено, что в популяциях, где чаще встречаются аллели быстрого типа ацетилирования, заболеваемость колоректальным раком значительно выше, чем в популяциях с преобладающим медленным типом ацетилирования [52–58].

Но роль и механизм действия фермента в раковых клетках малоизучены. На клеточных культурах нормальных энтероцитов и колоректальных раковых клеток показано, что уровень экспрессии гена значительно выше в раковых клетках, а подавление его экспрессии ингибирует пролиферацию, миграцию и инвазию раковых клеток, препятствуя разрастанию опухоли. Иммуногистохимический анализ показал, что уровень экспрессии гена коррелирует со стадией, размером опухоли и количеством метастазов в лимфоузлах и других органах. Данные результаты дополнительно подтверждают роль NAT2 в развитии рака [59, 60].

Основной путь выведения лекарственных веществ, метаболитов и их конъюгатов – через почки с мочой. В большинстве случаев развитие рака мочевого пузыря связано с действием канцерогенных факторов внешней среды: токсические вещества, образующиеся при курении, ароматические амины и другие химикаты, с которыми человек может контактировать в течение жизни. Отмечено, что у курящих медленных ацетиляторов риск развития рака значительно выше по сравнению с быстрыми и промежуточными ацетиляторами [58, 60, 61]. Полногеномные исследования также позволили определить роль других ферментов, участвующих во второй фазе биотрансформации ксенобиотиков: глутатион-S-трансферазы и УДФ-глюкуронилтрансферазы [62]. Таким образом, как и в случае рака лёгких, медленный тип ацетилирования может быть предрасполагающим фактором в развитии рака мочевого пузыря в сочетании с высокой ксенобиотической нагрузкой и структурно-функциональными дефектами ферментов модификации чужеродных веществ [2, 45].

Большинство исследований направлены на изучение ассоциации полиморфизма гена NAT2 с развитием опухолевых заболеваний, а данные о роли ацетилирования в развитии неинфекционных болезней противоречивы, малочисленны и представлены только на малых

выборках в определённых популяциях. Так, у жителей южных штатов Индии обнаружен более высокий риск развития болезни Паркинсона при медленном типе ацетилирования ксенобиотиков [63]. В популяции азиатов наблюдается повышенный риск развития эндометриоза у медленных ацетиляторов, но у европеоидов статистически значимых различий между медленными и быстрыми ацетиляторами не выявлено [64].

Легкие, как кишечник и печень, взаимодействуют с окружающей средой. Присутствующие в воздухе химические вещества различного происхождения способствуют прогрессивному росту заболеваемости бронхиальной астмой (БА) у детей. NAT2 как фермент биотрансформации также экспрессируется в клетках лёгких [3]. В исследованиях детей с различными формами БА показано, что полиморфизмы гена rs179929*T/T и rs179930*A/A, соответствующие генотипу медленного ацетилирования, ассоциированы со среднетяжёлым течением заболевания и значительным снижением жизненной ёмкости лёгких [14]. Другие исследования также подтверждают ассоциацию медленного типа ацетилирования с развитием, прогрессированием и продолжительностью периодов обострений хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и тяжестью заболевания. Наиболее часто аллель медленного ацетилирования встречался в группах пациентов со второй и последующими стадиями заболевания, при этом статистически значимых различий в группах пациентов с разным числом обострений и их продолжительностью не было выявлено [65].

Повреждение печени как основного органа метаболизма ксенобиотиков вызывают лекарственные препараты и химические вещества, присутствующие в окружающей среде и пище. Как было показано выше, изониазид, антибиотики сульфаниламидного ряда, вазодилаторы и другие препараты приводят к развитию побочных эффектов у медленных ацетиляторов, что связано с накоплением токсических веществ. Кроме того, ариламины и гетероциклические амины, содержащиеся в сигаретном дыме и жареной пище, относят к канцерогенам, которые метаболизируются в печени с участием NAT и цитохрома P450 [2, 9, 45, 66]. В результате накопления токсинов и канцерогенов в печени формируется очаг воспаления, который в условиях постоянной повышенной нагрузки ксенобиотиками приводит к хроническому повреждению печени с дальнейшей трансформацией в фиброз и цирроз.

В литературе представлены противоречивые данные о роли полиморфизма NAT2 в развитии цирроза печени. Наибольшее количество публикаций касается развития цирроза, обусловленного действием изониазида в стандартной дозировке, когда частота побочных эффектов, включая развитие хронического гепатита, значительно выше у медленных ацетиляторов [2, 23, 24, 67].

Развитие же алкогольного цирроза печени (АЦП) не зависит от типа ацетилирования. При сравнении 95 испанцев и 148 китайцев с АЦП с группами контроля статистически значимых различий не обнаружено. Но среди испанцев у 15 пациентов в ходе исследования

был поставлен диагноз гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). У 12 из них определён медленный тип ацетилирования. Таким образом, J.A.G. Agundez et al. предположили, что медленный тип ацетилирования является predisposing фактором в развитии ГЦК, не связанной с инфицированием вирусом гепатита С [68].

Исследование китайской популяции также не показало статистически значимых различий между статусом ацетилирования в группе пациентов с АЦП, у лиц без поражения печени, но употребляющих алкоголь более 10 лет в количестве > 60 г/день и в контрольной группе. Однако в группе пациентов с хроническим поражением печени и курением частота развития цирроза была выше у быстрых ацетиляторов. Таким образом, K.-C. Yang et al. показали, что полиморфизм гена NAT2 влияет на развитие цирроза печени у курящих лиц, при этом статус быстрого ацетилятора является predisposing фактором [69]. Данные выводы согласуются с результатами предыдущих исследований российских учёных о связи фенотипа NAT2 с развитием и течением хронических заболеваний печени, где было показано, что быстрые ацетиляторы обладают высокой предрасположенностью к развитию хронических заболеваний печени с последующей трансформацией в цирроз [70]. Кроме того, имеются похожие данные о риске развития хронического панкреатита у курящих лиц, употребляющих алкоголь. Быстрый тип ацетилирования, а именно полиморфизм rs1799930*G/G, обладает протективным эффектом при умеренном употреблении алкоголя у некурящих лиц [71].

Описаны различия в распределении генотипов ацетилтрансферазы при сравнении разных форм цирроза печени. Так, активный цирроз чаще встречается у лиц с быстрым типом ацетилирования, и в целом у них показатели функциональных проб печени статистически значимо выше, чем у лиц с циррозом и медленным типом ацетилирования. Для быстрых ацетиляторов характерно поражение гепатоцитов по цитолитическому механизму, для медленных – по холестатическому [72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

NAT2 экспрессируется в основных барьерных органах, где фермент участвует во множестве реакций детоксикации и деактивации лекарственных препаратов, промышленных и бытовых ароматических аминов. В зависимости от скорости действия фермента изменяются эффективность действия препарата, его дезактивация или токсификация, а также частота побочных эффектов. Как показали исследования, пациенты с быстрым типом ацетилирования нуждаются в более высоких дозах препаратов по сравнению с промежуточными и медленными ацетиляторами. Учитывая высокую частоту развития побочных эффектов у носителей аллелей медленного ацетилирования, необходимо снижать дозы препаратов для предупреждения накопления токсичных метаболитов. Таким образом, генотипирование NAT2 перед назначением лекарственных препаратов позволяет назначать эффективные и безопасные дозы препаратов,

что способствует развитию персонализированного направления в фармакотерапии.

Несмотря на противоречивые данные множества исследований, полиморфизм гена NAT2 ассоциирован с реакциями, индуцированными применением лекарственных препаратов, развитием неопластических заболеваний и заболеваниями органов, контактирующих с чужеродными химическими соединениями. Медленный тип ацетилирования ассоциирован с тяжестью течения БА и хронической обструктивной болезнью лёгких. Медленный тип ацетилирования является predisposing фактором развития рака мочевого пузыря, а быстрые ацетиляторы имеют предрасположенность к развитию колоректального рака и цирроза печени при условии высокой ксенобиотической нагрузки. На наш взгляд, изучение полиморфизма гена ацетилтрансферазы имеет широкое практическое значение в медицине, но с позиции комплексного анализа других ферментативных систем, течения и тяжести заболевания и действия на организм токсических веществ в высоких концентрациях.

Изучение генотипов индивидуумов на предмет определения скорости ацетилирования субстратов, а также комбинации типа ацетилирования со структурно-функциональными дефектами других ферментов-модификаторов, позволяет раскрыть этиопатогенетические механизмы и генетические факторы предрасположенности к различным заболеваниям. Наиболее изучена роль полиморфизма в развитии раковых заболеваний. Сочетание определённого типа ацетилирования, чаще всего медленного, и высокой ксенобиотической нагрузки является фактором накопления мутаций в клетке, способствующих их трансформации в раковые. Таким образом, определение типа ацетилирования позволяет выявить группы риска среди населения с целью профилактики и раннего выявления заболеваний.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рембовский В.Р., Могилёнок Л.А. *Процессы детоксикации при воздействии химических веществ на организм*. СПб.: Изд-во Политехнического у-та; 2017.
2. McDonagh EM, Boukouvala S, Aklillu E, Hein DW, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for N-acetyltransferase 2. *Pharmacogenet Genomics*. 2014; 24(8): 409-425. doi: 10.1097/FPC.0000000000000062
3. Uhlen M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015; 347(6220): 1260419-1260419. doi: 10.1126/science.1260419
4. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, Kampf C, Djureinovic D, Odeberg J, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2014; 13(2): 397-406. doi: 10.1074/mcp.M113.035600

5. Li Q, Liu X, Jin K, Lu M, Zhang C, Du X, et al. NAT10 is upregulated in hepatocellular carcinoma and enhances mutant p53 activity. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 605. doi: 10.1186/s12885-017-3570-4
6. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev*. 2006; 58(3): 521-590. doi: 10.1124/pr.58.3.6
7. Bell DA, Taylor JA, Butler MA, Stephens EA, Wiest J, Brubaker LH, et al. Short communication: Genotype/phenotype discordance for human arylamine N-acetyltransferase (NAT2) reveals a new slow-acetylator allele common in African-Americans. *Carcinogenesis*. 1993; 14(8): 1689-1692. doi: 10.1093/carcin/14.8.1689
8. Hein DW, Doll MA, Rustan TD, Ferguson RJ. Metabolic activation of N-hydroxyarylamines and N-hydroxyarylamides by 16 recombinant human NAT2 allozymes: Effects of 7 specific NAT2 nucleic acid substitutions. *Cancer Res*. 1995; 55(16): 3531-3536.
9. Hein DW. N-acetyltransferase SNPs: Emerging concepts serve as a paradigm for understanding complexities of personalized medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009; 5(4): 353-366. doi: 10.1517/17425250902877698
10. Hein DW, Ferguson RJ, Doll MA, Rustan TD, Gray K. Molecular genetics of human polymorphic N-acetyltransferase: Enzymatic analysis of 15 recombinant wild-type, mutant, and chimeric NAT2 allozymes. *Hum Mol Genet*. 1994; 3(5): 729-734. doi: 10.1093/hmg/3.5.729
11. Zang Y, Zhao S, Doll MA, Christopher States J, Hein DW. Functional characterization of the A411T (L137F) and G364A (D122N) genetic polymorphisms in human N-acetyltransferase 2. *Pharmacogenet Genomics*. 2007; 17(1): 37-45. doi: 10.1097/01.fpc.0000236325.73186.2c
12. Selinski S, Blaszkewicz M, Getzmann S, Golka K. N-Acetyltransferase 2: Ultra-slow acetylators enter the stage. *Arch Toxicol*. 2015; 89(12): 2445-2447. doi: 10.1007/s00204-015-1650-2
13. Fairley S, Lowy-Gallego E, Perry E, Flicek P. The International Genome Sample Resource (IGSR) collection of open human genomic variation resources. *Nucleic Acids Res*. 2020; 48(D1): D941-D947. doi: 10.1093/nar/gkz836
14. Эрдман В.В., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., Тимашева Я.Р., Викторова Т.В., Мустафина О.Е. Анализ ассоциаций фармакогенетического маркера rs1208 гена NAT2 с возрастом в трех этнических группах жителей республики Башкортостан. *Генетика – фундаментальная основа инноваций в медицине и селекции: Материалы VIII научно-практической конференции с международным участием*. Ростов-на-Дону, Таганрог; 2019: 61-62.
15. Краснова Н.М., Алексеева Е.А., Рудых З.А., Чертовских Я.В., Климова Т.М., Ефремова Е.Н., и др. Распространенность полиморфизмов гена N-ацетилтрансферазы 2 среди пациентов якутской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020; 75(2): 154-161. doi: 10.15690/vramn1217
16. Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmoller J, Frotschl R, Kopke K, et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 59(4): 303-312. doi: 10.1007/s00228-003-0606-2
17. Кожекбаева Ж.М., Гра О.А., Фадеева В.С., Годенкова Павлова И.В., Корсунская И.М., Брускин С.А., и др. Ассоциация полиморфизма NAT2 с риском развития псориаза в Московской популяции. *Молекулярная биология*. 2009; 43(1): 55-67.
18. Belogubova EV, Kuligina ESh, Togo AV, Karpova MB, Ulibina JM, Shutkin VA, et al. 'Comparison of extremes' approach provides evidence against the modifying role of NAT2 polymorphism in lung cancer susceptibility. *Cancer Lett*. 2005; 221(2): 177-183. doi: 10.1016/j.canlet.2004.11.008
19. Desta Z, Flockhart DA. *Pharmacogenetics of drug metabolism. Clinical and translational science*. Elsevier; 2017.
20. Evans DAP, Manley KA, McKusick VA. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *BMJ*. 1960; 2(5197): 485-491. doi: 10.1136/bmj.2.5197.485
21. Fukunaga K, Kato K, Okusaka T, Saito T, Ikeda M, Yoshida T, et al. Functional characterization of the effects of N-acetyltransferase 2 alleles on N-acetylation of eight drugs and worldwide distribution of substrate-specific diversity. *Front Genet*. 2021; 12: 652704. doi: 10.3389/fgene.2021.652704
22. Ladero J. Influence of polymorphic N-Acetyltransferases on non-malignant spontaneous disorders and on response to drugs. *Curr Drug Metab*. 2008; 9(6): 532-537. doi: 10.2174/138920008784892038
23. Zhang D, Hao J, Hou R, Yu Y, Hu B, Wei L. The role of NAT2 polymorphism and methylation in anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Mongolian tuberculosis patients. *J Clin Pharm Ther*. 2020; 45: 561-569. doi: 10.1111/jcpt.13097
24. Можокина Г.Н., Казаков А.В., Елистратова Н.А., Попов С.А. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков и персонализация режимов лечения больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 94(4): 6-12. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-4-6-12
25. Lauterburg BH, Smith CV, Todd EL, Mitchell JR. Pharmacokinetics of the toxic hydrazino metabolites formed from isoniazid in humans. *J Pharmacol Exp Ther*. 1985; 235(3): 566-570.
26. Timbrell JA, Mitchell JR, Snodgrass WR, Nelson SD. Isoniazid hepatotoxicity: the relationship between covalent binding and metabolism in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 1980; 213(2): 364-369.
27. Yoo H, Chun Ji S, Cho J-Y, Kim S-H, Yoon JG, Goo Lee M, et al. A pilot study to investigate the utility of NAT2 genotype-guided isoniazid monotherapy regimens in NAT2 slow acetylators. *Pharmacogenet Genomics*. 2021; 31(3): 68-73. doi: 10.1097/FPC.0000000000000423
28. Иванова Д.А., Галкина К.Ю., Носова Е.Ю., Краснова М.А., Хахалина А.А., Исакова А.И., и др. Персонализированный подход в лечении больных туберкулезом на основе результатов фармакогенетического тестирования: методические рекомендации. М.; 2018.
29. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А., и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29(1): 101-131. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
30. Davis CM, Shearer WT. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(4): 826-832. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.021
31. Kagaya H, Miura M, Niioka T, Saito M, Numakura K, Habuchi T, et al. Influence of NAT2 polymorphisms on sulfamethoxazole pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(2): 825-829. doi: 10.1128/AAC.05037-11
32. Alfirevic A, Stalford AC, Vilar FJ, Wilkins EGL, Park BK, Pirmohamed M. Slow acetylator phenotype and genotype in HIV-positive

patients with sulphamethoxazole hypersensitivity: N-acetylation and SMX hypersensitivity. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 55(2): 158-165. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01754.x

33. O'Neil WM, MacArthur RD, Farrrough MJ, Doll MA, Fretland AJ, Hein DW, et al. Acetylator phenotype and genotype in HIV-infected patients with and without sulfonamide hypersensitivity. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42(6): 613-619. doi: 10.1177/00970002042006004

34. Wolkenstein P, Lorient MA, Aractingi S, Cabelguenne A, Beaune P, Chosidow O. Prospective evaluation of detoxification pathways as markers of cutaneous adverse reactions to sulfonamides in AIDS. *Pharmacogenetics*. 2000; 10(9): 821-828. doi: 10.1097/00008571-200012000-00007

35. Jones AE, Brown KC, Werner RE, Gotzkowsky K, Gaedigk A, Blake M, et al. Variability in drug metabolizing enzyme activity in HIV-infected patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66(5): 475-485. doi: 10.1007/s00228-009-0777-6

36. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2005; 65(13): 1825-1849. doi: 10.2165/00003495-200565130-00008

37. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(4): 481-517. doi: 10.1038/ajg.2018.27

38. Yee J, Kim SM, Han JM, Lee N, Yoon HY, Gwak HS. The association between NAT2 acetylator status and adverse drug reactions of sulfasalazine: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 3658. doi: 10.1038/s41598-020-60467-8

39. Taffet SL, Das KM. Sulfasalazine: Adverse effects and desensitization. *Dig Dis Sci*. 1983; 28(9): 833-842. doi: 10.1007/BF01296907

40. Collins KS, Raviele ALJ, Elchynski AL, Woodcock AM, Zhao Y, Cooper-DeHoff RM, et al. Genotype-guided hydralazine therapy. *Am J Nephrol*. 2020; 51(10): 764-776. doi: 10.1159/000510433

41. Spinasse LB, Santos AR, Suffys PN, Muxfeldt ES, Salles GF. Different phenotypes of the NAT2 gene influences hydralazine antihypertensive response in patients with resistant hypertension. *Pharmacogenomics*. 2014; 15(2): 169-178. doi: 10.2217/pgs.13.202

42. Han LW, Ryu RJ, Cusumano M, Easterling TR, Phillips BR, Risler LJ, et al. Effect of N-acetyltransferase 2 genotype on the pharmacokinetics of hydralazine during pregnancy. *J Clin Pharmacol*. 2019; 59(12): 1678-1689. doi: 10.1002/jcph.1477

43. Ключкина Н.Г., Гунчикова В.М., Новикова А.М. Синдром лекарственной волчанки. *Современная ревматология*. 2018; 12(4): 32-41. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-32-41

44. Conway LP, Rendo V, Correia MSP, Bergdahl IA, Sjöblom T, Globisch D. Unexpected acetylation of endogenous aliphatic amines by arylamine N-acetyltransferase NAT2. *Angew Chem Int Ed*. 2020; 59(34): 14342-14346. doi: 10.1002/anie.202005915

45. Pietro GD, Gadelha SR, Sousa SMB, de Melo PRS, Santos FR. N-acetyltransferase 2: Slow, intermediate or fast? A booming question of the molecular epidemiology in cancer research. *Open J Genet*. 2012; 02(04): 221-235. doi: 10.4236/ojgen.2012.24028

46. Song Y, Qi X, Liu X. N-acetyltransferase 2 polymorphism is associated with bladder cancer risk: An updated meta-analysis based on 54 case-control studies. *Gene*. 2020; 757: 144924. doi: 10.1016/j.gene.2020.144924

47. Liu HE, Hsiao P-Y, Lee C-C, Lee J-A, Chen H-Y. NAT2*7 allele is a potential risk factor for adult brain tumors in Taiwanese

population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(3): 661-665. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2647

48. Zhu X, Liu Y, Chen G, Guo Q, Zhang Z, Zhao L, et al. Association between NAT2 polymorphisms and acute leukemia risk: A meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98(12): e14942. doi: 10.1097/MD.00000000000014942

49. Sobti RC, Kaur P, Kaur S, Janmeja AK, Jindal SK, Kishan J, et al. Impact of interaction of polymorphic forms of p53 codon 72 and N-acetylation gene (NAT2) on the risk of lung cancer in the North Indian population. *DNA Cell Biol*. 2009; 28(9): 443-449. doi: 10.1089/dna.2008.0797

50. Oyama T, Kawamoto T, Mizoue T, Yasumoto K, Kodama Y, Mitsudomi T. N-acetylation polymorphism in patients with lung cancer and its association with p53 gene mutation. *Anticancer Research*. 1997; 17(1B): 577-581.

51. Liu C, Cui W, Cong L, Wang L, Ruan X, Jia J, et al. Association between NAT2 polymorphisms and lung cancer susceptibility. *Medicine*. 2015; 94(49): e1947. doi: 10.1097/MD.0000000000001947

52. Lang NP, Chu DZ, Hunter CF, Kendall DC, Flammang TJ, Kadlubar FF. Role of aromatic amine acetyltransferase in human colorectal cancer. *Arch Surg*. 1986; 121(11): 1259-1261. doi: 10.1001/archsurg.121.11.1259

53. Wang H, Iwasaki M, Haiman CA, Kono S, Wilkens LR, Keku TO, et al. Interaction between red meat intake and NAT2 genotype in increasing the risk of colorectal cancer in Japanese and African Americans. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0144955. doi: 10.1371/journal.pone.0144955

54. Welfare MR, Cooper J, Bassendine MF, Daly AK. Relationship between acetylator status, smoking, and diet and colorectal cancer risk in the north-east of England. *Carcinogenesis*. 1997; 18(7): 1351-1354. doi: 10.1093/carcin/18.7.1351

55. Lilla C, Verla-Tebit E, Risch A, Jäger B, Hoffmeister M, Brenner H, et al. Effect of NAT1 and NAT2 genetic polymorphisms on colorectal cancer risk associated with exposure to tobacco smoke and meat consumption. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(1): 99-107. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0618

56. Ananthakrishnan AN, Du M, Berndt SI, Brenner H, Caan BJ, Casey G, et al. Red meat intake, NAT2, and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of 11 studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015; 24(1): 198-205. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0897

57. Ognjanovic S, Yamamoto J, Maskarinec G, Le Marchand L. NAT2, meat consumption and colorectal cancer incidence: An ecological study among 27 countries. *Cancer Causes Control*. 2006; 17(9): 1175-1182. doi: 10.1007/s10552-006-0061-3

58. ARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Red meat and processed meat*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018.

59. Wang C-L, Liu Z-P, Guo L. NAT2 knockdown inhibits the development of colorectal cancer and its clinical significance. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25(9): 3460-3469. doi: 10.26355/eurrev_202105_25827

60. Gu J, Wu X. Genetic susceptibility to bladder cancer risk and outcome. *Per Med*. 2011; 8(3): 365-374. doi: 10.2217/pme.11.15

61. Figueroa JD, Han SS, Garcia-Closas M, Baris D, Jacobs EJ, Kogevinas M, et al. Genome-wide interaction study of smoking and bladder cancer risk. *Carcinogenesis*. 2014; 35(8): 1737-1744. doi: 10.1093/carcin/bgu064

62. Lukas C, Selinski S, Prager H-M, Blaszkewicz M, Hengstler JG, Golka K. Occupational bladder cancer: Polymorphisms

of xenobiotic metabolizing enzymes, exposures, and prognosis. *J Toxicol Environ Health Part A*. 2017; 80(7-8): 439-452. doi: 10.1080/10937404.2017.1304731

63. Pandi S, Chinniah R, Sevak V, Ravi PM, Vijayan M, Velaiappan NA, et al. Association of slow acetylator genotype of N-acetyltransferase 2 with Parkinson's disease in south Indian population. *Neurosci Lett*. 2020; 735: 135260. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135260

64. Wei Z, Zhang M, Zhang X, Yi M, Xia X, Fang X. NAT2 gene polymorphisms and endometriosis risk: A PRISMA-compliant meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14(12): e0227043. doi: 10.1371/journal.pone.0227043

65. Кудряшева И.А., Новикова Н.Е., Полунина Е.А. Клинико-диагностическое значение исследования полиморфизма гена NAT2 при хронической обструктивной болезни легких. *PMЖ*. 2018; 10(1): 11-14.

66. Hein DW. N-Acetyltransferase genetics and their role in predisposition to aromatic and heterocyclic amine-induced carcinogenesis. *Toxicol Lett*. 2000; 112-113: 349-356. doi: 10.1016/S0378-4274(99)00226-X

67. Ho H-T, Wang T-H, Hsiong C-H, Perng W-C, Wang N-C, Huang T-Y, et al. The NAT2 tag SNP rs1495741 correlates with the susceptibility of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Pharmacogenet Genomics*. 2013; 23(4): 200-207. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835e95e1

68. Agúndez JAG, Ladero JM, Olivera M, Lozano L, Fernández-Arquero M, de la Concha EG, et al. N-acetyltransferase 2 polymorphism is not related to the risk of advanced alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37(1): 99-103. doi: 10.1080/003655202753387437

69. Yang K-C, Huang Y-S, Perng C-L, Lin H-C, Lee S-D. Polymorphism of N-acetyltransferase 2 gene and the susceptibility to alcoholic liver cirrhosis: interaction with smoking. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011; 35(7): 1204-1208. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01453.x

70. Пирузян Л.А., Коршунов И.Б., Морозова Н.В., Пынько Н.Э., Радкевич Л.А. Прогнозирование хронических заболеваний печени на основе фенотипа N-ацетилтрансферазы 2. *Доклады академии наук*. 2004; 395(3): 407-410.

71. Самгина ТА. Влияние некоторых факторов риска и полиморфизма rs1799930 гена NAT2-590 G>A на развитие хронического панкреатита. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021; 7(2): 143-148. doi: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-4

72. Радкевич Л.А., Коршунов И.Б., Пынько Н.Э., Морозова Н.В., Маркарова Е.В., Нечаев Д.С., и др. Поиск биохимических предикторов фенотипа NAT2 с целью оптимизации профилактики и фармакотерапии при циррозе печени. *Доклады академии наук*. 2005; 400(3): 400-403.

REFERENCES

1. Rembovsky VR, Mogilenkova LA. *Detoxification processes when exposed to chemicals on the body*. Saint Petersburg: Izdatel'stvo Politekhnikheskogo universiteta; 2017. (In Russ.).

2. McDonagh EM, Boukouvala S, Aklilu E, Hein DW, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for N-acetyltransferase 2. *Pharmacogenet Genomics*. 2014; 24(8): 409-425. doi: 10.1097/FPC.0000000000000062

3. Uhlen M, Fagerberg L, Hallstrom BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015; 347(6220): 1260419-1260419. doi: 10.1126/science.1260419

4. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, Kampf C, Djureinovic D, Odeberg J, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2014; 13(2): 397-406. doi: 10.1074/mcp.M113.035600

5. Li Q, Liu X, Jin K, Lu M, Zhang C, Du X, et al. NAT10 is upregulated in hepatocellular carcinoma and enhances mutant p53 activity. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 605. doi: 10.1186/s12885-017-3570-4

6. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev*. 2006; 58(3): 521-590. doi: 10.1124/pr.58.3.6

7. Bell DA, Taylor JA, Butler MA, Stephens EA, Wiest J, Brubaker LH, et al. Short communication: Genotype/phenotype discordance for human arylamine N-acetyltransferase (NAT2) reveals a new slow-acetylator allele common in African-Americans. *Carcinogenesis*. 1993; 14(8): 1689-1692. doi: 10.1093/carcin/14.8.1689

8. Hein DW, Doll MA, Rustan TD, Ferguson RJ. Metabolic activation of N-hydroxyarylamines and N-hydroxyarylamides by 16 recombinant human NAT2 allozymes: Effects of 7 specific NAT2 nucleic acid substitutions. *Cancer Res*. 1995; 55(16): 3531-3536.

9. Hein DW. N-acetyltransferase SNPs: Emerging concepts serve as a paradigm for understanding complexities of personalized medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009; 5(4): 353-366. doi: 10.1517/17425250902877698

10. Hein DW, Ferguson RJ, Doll MA, Rustan TD, Gray K. Molecular genetics of human polymorphic N-acetyltransferase: Enzymatic analysis of 15 recombinant wild-type, mutant, and chimeric NAT2 allozymes. *Hum Mol Genet*. 1994; 3(5): 729-734. doi: 10.1093/hmg/3.5.729

11. Zang Y, Zhao S, Doll MA, Christopher States J, Hein DW. Functional characterization of the A411T (L137F) and G364A (D122N) genetic polymorphisms in human N-acetyltransferase 2. *Pharmacogenet Genomics*. 2007; 17(1): 37-45. doi: 10.1097/01.fpc.0000236325.73186.2c

12. Selinski S, Blaszkewicz M, Getzmann S, Golka K. N-Acetyltransferase 2: Ultra-slow acetylators enter the stage. *Arch Toxicol*. 2015; 89(12): 2445-2447. doi: 10.1007/s00204-015-1650-2

13. Fairley S, Lowy-Gallego E, Perry E, Flicek P. The International Genome Sample Resource (IGSR) collection of open human genomic variation resources. *Nucleic Acids Res*. 2020; 48(D1): D941-D947. doi: 10.1093/nar/gkz836

14. Erdman VV, Nasibullin TR, Tuktarova IA, Timasheva JaR, Viktorova TV, Mustafina OE. Analysis of associations of the pharmacogenetic marker rs1208 of the NAT2 gene with age in three ethnic groups of residents of the Republic of Bashkortostan. *Genetika – fundamental'naya osnova innovatsiy v meditsine i seleksii: Materialy VIII nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. Rostov-na-Donu, Taganrog; 2019: 61-62. (In Russ.).

15. Krasnova NM, Alekseeva EA, Rudykh ZA, Chertovskiy YV, Klimova TM, Efremova EN, et al. Prevalence of polymorphisms in N-acetyltransferase 2 gene among patients of Yakut ethnicity newly diagnosed with pulmonary tuberculosis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020; 75(2): 154-161. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn1217

16. Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmoller J, Frotschl R, Kopke K, et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 59(4): 303-312. doi: 10.1007/s00228-003-0606-2
17. Kozhekbaeva ZhM, Gra OA, Fadeev VS, Goldenkova-Pavlova IV, Bruskin SA, et al. Association of NAT2 polymorphisms with susceptibility to psoriasis in the Moscow population. *Molecular Biology.* 2009; 43(1): 55-67. (In Russ.).
18. Belogubova EV, Kuligina ESh, Togo AV, Karpova MB, Ulibina JM, Shutkin VA, et al. 'Comparison of extremes' approach provides evidence against the modifying role of NAT2 polymorphism in lung cancer susceptibility. *Cancer Lett.* 2005; 221(2): 177-183. doi: 10.1016/j.canlet.2004.11.008
19. Desta Z, Flockhart DA. *Pharmacogenetics of drug metabolism. Clinical and translational science.* Elsevier; 2017.
20. Evans DAP, Manley KA, McKusick VA. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *BMJ.* 1960; 2(5197): 485-491. doi: 10.1136/bmj.2.5197.485
21. Fukunaga K, Kato K, Okusaka T, Saito T, Ikeda M, Yoshida T, et al. Functional characterization of the effects of N-acetyltransferase 2 alleles on N-acetylation of eight drugs and worldwide distribution of substrate-specific diversity. *Front Genet.* 2021; 12: 652704. doi: 10.3389/fgene.2021.652704
22. Ladero J. Influence of polymorphic N-Acetyltransferases on non-malignant spontaneous disorders and on response to drugs. *Curr Drug Metab.* 2008; 9(6): 532-537. doi: 10.2174/138920008784892038
23. Zhang D, Hao J, Hou R, Yu Y, Hu B, Wei L. The role of NAT2 polymorphism and methylation in anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Mongolian tuberculosis patients. *J Clin Pharm Ther.* 2020; 45: 561-569. doi: 10.1111/jcpt.13097
24. Mozhokina GN, Kazakov AV, Elistratova NA, Popov SA. Biotransformation enzymes for xenobiotics and personalization of treatment regimens for tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2016; 94(4): 6-12. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-4-6-12
25. Lauterburg BH, Smith CV, Todd EL, Mitchell JR. Pharmacokinetics of the toxic hydrazino metabolites formed from isoniazid in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 1985; 235(3): 566-570.
26. Timbrell JA, Mitchell JR, Snodgrass WR, Nelson SD. Isoniazid hepatotoxicity: the relationship between covalent binding and metabolism in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 1980; 213(2): 364-369.
27. Yoo H, Chun Ji S, Cho J-Y, Kim S-H, Yoon JG, Goo Lee M, et al. A pilot study to investigate the utility of NAT2 genotype-guided isoniazid monotherapy regimens in NAT2 slow acetylators. *Pharmacogenet Genomics.* 2021; 31(3): 68-73. doi: 10.1097/FPC.0000000000000423
28. Ivanova DA, Galkina KYu, Nosova EYu, Krasnova MA, Khakhalina AA, Isakova AI, et al. *Personalized approach in the treatment of patients with tuberculosis based on the results pharmacogenetic testing: guidelines.* Moscow; 2018. (In Russ.).
29. Ivashkin VT, Baranovsky AYU, Raikhelson KL, Palgova LK, Maevskaya MV, Kondrashina EA, et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019; 29(1): 101-131. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
30. Davis CM, Shearer WT. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(4): 826-832. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.021
31. Kagaya H, Miura M, Niioka T, Saito M, Numakura K, Habuchi T, et al. Influence of NAT2 polymorphisms on sulfamethoxazole pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(2): 825-829. doi: 10.1128/AAC.05037-11
32. Alfrevic A, Stalford AC, Vilar FJ, Wilkins EGL, Park BK, Pirmohamed M. Slow acetylator phenotype and genotype in HIV-positive patients with sulphamethoxazole hypersensitivity: N-acetylation and SMX hypersensitivity. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 55(2): 158-165. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01754.x
33. O'Neil WM, MacArthur RD, Farrough MJ, Doll MA, Fretland AJ, Hein DW, et al. Acetylator phenotype and genotype in HIV-infected patients with and without sulfonamide hypersensitivity. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42(6): 613-619. doi: 10.1177/00970002042006004
34. Wolkenstein P, Liorot MA, Aractingi S, Cabelguenne A, Beaune P, Chosidow O. Prospective evaluation of detoxification pathways as markers of cutaneous adverse reactions to sulfonamides in AIDS. *Pharmacogenetics.* 2000; 10(9): 821-828. doi: 10.1097/00008571-200012000-00007
35. Jones AE, Brown KC, Werner RE, Gotzkowsky K, Gaedigk A, Blake M, et al. Variability in drug metabolizing enzyme activity in HIV-infected patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66(5): 475-485. doi: 10.1007/s00228-009-0777-6
36. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2005; 65(13): 1825-1849. doi: 10.2165/00003495-200565130-00008
37. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113(4): 481-517. doi: 10.1038/ajg.2018.27
38. Yee J, Kim SM, Han JM, Lee N, Yoon HY, Gwak HS. The association between NAT2 acetylator status and adverse drug reactions of sulfasalazine: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 3658. doi: 10.1038/s41598-020-60467-8
39. Taffet SL, Das KM. Sulfasalazine: Adverse effects and desensitization. *Dig Dis Sci.* 1983; 28(9): 833-842. doi: 10.1007/BF01296907
40. Collins KS, Raviele ALJ, Elchynski AL, Woodcock AM, Zhao Y, Cooper-DeHoff RM, et al. Genotype-guided hydralazine therapy. *Am J Nephrol.* 2020; 51(10): 764-776. doi: 10.1159/000510433
41. Spinasse LB, Santos AR, Suffys PN, Muxfeldt ES, Salles GF. Different phenotypes of the NAT2 gene influences hydralazine antihypertensive response in patients with resistant hypertension. *Pharmacogenomics.* 2014; 15(2): 169-178. doi: 10.2217/pgs.13.202
42. Han LW, Ryu RJ, Cusumano M, Easterling TR, Phillips BR, Risler LJ, et al. Effect of N-acetyltransferase 2 genotype on the pharmacokinetics of hydralazine during pregnancy. *J Clin Pharmacol.* 2019; 59(12): 1678-1689. doi: 10.1002/jcph.1477
43. Klyukvina NG, Gunchikova VM, Novikova AM. Drug-induced lupus. *Modern Rheumatology Journal.* 2018; 12(4): 32-41. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-32-41
44. Conway LP, Rendo V, Correia MSP, Bergdahl IA, Sjöblom T, Globisch D. Unexpected acetylation of endogenous aliphatic amines by arylamine N-acetyltransferase NAT2. *Angew Chem Int Ed.* 2020; 59(34): 14342-14346. doi: 10.1002/anie.202005915
45. Pietro GD, Gadelha SR, Sousa SMB, de Melo PRS, Santos FR. N-acetyltransferase 2: Slow, intermediate or fast? A booming question of the molecular epidemiology in cancer research. *Open J Genet.* 2012; 02(04): 221-235. doi: 10.4236/ojgen.2012.24028

46. Song Y, Qi X, Liu X. N-acetyltransferase 2 polymorphism is associated with bladder cancer risk: An updated meta-analysis based on 54 case-control studies. *Gene*. 2020; 757: 144924. doi: 10.1016/j.gene.2020.144924
47. Liu HE, Hsiao P-Y, Lee C-C, Lee J-A, Chen H-Y. NAT2*7 allele is a potential risk factor for adult brain tumors in Taiwanese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(3): 661-665. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2647
48. Zhu X, Liu Y, Chen G, Guo Q, Zhang Z, Zhao L, et al. Association between NAT2 polymorphisms and acute leukemia risk: A meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98(12): e14942. doi: 10.1097/MD.00000000000014942
49. Sobti RC, Kaur P, Kaur S, Janmeja AK, Jindal SK, Kishan J, et al. Impact of interaction of polymorphic forms of p53 codon 72 and N-acetylation gene (NAT2) on the risk of lung cancer in the North Indian population. *DNA Cell Biol*. 2009; 28(9): 443-449. doi: 10.1089/dna.2008.0797
50. Oyama T, Kawamoto T, Mizoue T, Yasumoto K, Kodama Y, Mitsudomi T. N-acetylation polymorphism in patients with lung cancer and its association with p53 gene mutation. *Anticancer Research*. 1997; 17(1B): 577-581.
51. Liu C, Cui W, Cong L, Wang L, Ruan X, Jia J, et al. Association between NAT2 polymorphisms and lung cancer susceptibility. *Medicine*. 2015; 94(49): e1947. doi: 10.1097/MD.0000000000001947
52. Lang NP, Chu DZ, Hunter CF, Kendall DC, Flammang TJ, Kadlubar FF. Role of aromatic amine acetyltransferase in human colorectal cancer. *Arch Surg*. 1986; 121(11): 1259-1261. doi: 10.1001/archsurg.121.11.1259
53. Wang H, Iwasaki M, Haiman CA, Kono S, Wilkens LR, Keku TO, et al. Interaction between red meat intake and NAT2 genotype in increasing the risk of colorectal cancer in Japanese and African Americans. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0144955. doi: 10.1371/journal.pone.0144955
54. Welfare MR, Cooper J, Bassendine MF, Daly AK. Relationship between acetylator status, smoking, and diet and colorectal cancer risk in the north-east of England. *Carcinogenesis*. 1997; 18(7): 1351-1354. doi: 10.1093/carcin/18.7.1351
55. Lilla C, Verla-Tebit E, Risch A, Jäger B, Hoffmeister M, Brenner H, et al. Effect of NAT1 and NAT2 genetic polymorphisms on colorectal cancer risk associated with exposure to tobacco smoke and meat consumption. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(1): 99-107. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0618
56. Ananthakrishnan AN, Du M, Berndt SI, Brenner H, Caan BJ, Casey G, et al. Red meat intake, NAT2, and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of 11 studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015; 24(1): 198-205. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0897
57. Ognjanovic S, Yamamoto J, Maskarinec G, Le Marchand L. NAT2, meat consumption and colorectal cancer incidence: An ecological study among 27 countries. *Cancer Causes Control*. 2006; 17(9): 1175-1182. doi: 10.1007/s10552-006-0061-3
58. ARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Red meat and processed meat*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018.
59. Wang C-L, Liu Z-P, Guo L. NAT2 knockdown inhibits the development of colorectal cancer and its clinical significance. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25(9): 3460-3469. doi: 10.26355/eurrev_202105_25827
60. Gu J, Wu X. Genetic susceptibility to bladder cancer risk and outcome. *Per Med*. 2011; 8(3): 365-374. doi: 10.2217/pme.11.15
61. Figueroa JD, Han SS, Garcia-Closas M, Baris D, Jacobs EJ, Kogevinas M, et al. Genome-wide interaction study of smoking and bladder cancer risk. *Carcinogenesis*. 2014; 35(8): 1737-1744. doi: 10.1093/carcin/bgu064
62. Lukas C, Selinski S, Prager H-M, Blaszkewicz M, Hengstler JG, Golka K. Occupational bladder cancer: Polymorphisms of xenobiotic metabolizing enzymes, exposures, and prognosis. *J Toxicol Environ Health Part A*. 2017; 80(7-8): 439-452. doi: 10.1080/10937404.2017.1304731
63. Pandi S, Chinniah R, Sevak V, Ravi PM, Vijayan M, Velaiappan NA, et al. Association of slow acetylator genotype of N-acetyltransferase 2 with Parkinson's disease in south Indian population. *Neurosci Lett*. 2020; 735: 135260. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135260
64. Wei Z, Zhang M, Zhang X, Yi M, Xia X, Fang X. NAT2 gene polymorphisms and endometriosis risk: A PRISMA-compliant meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14(12): e0227043. doi: 10.1371/journal.pone.0227043
65. Kudryashova IA, Novikova NE, Polunina EA. Clinical and diagnostic value of the study of NAT2 gene polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease *Russian Medical Journal*. 2018; 10(1): 11-14. (In Russ.).
66. Hein DW. N-Acetyltransferase genetics and their role in predisposition to aromatic and heterocyclic amine-induced carcinogenesis. *Toxicol Lett*. 2000; 112-113: 349-356. doi: 10.1016/S0378-4274(99)00226-X
67. Ho H-T, Wang T-H, Hsiong C-H, Perng W-C, Wang N-C, Huang T-Y, et al. The NAT2 tag SNP rs1495741 correlates with the susceptibility of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Pharmacogenet Genomics*. 2013; 23(4): 200-207. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835e95e1
68. Agúndez JAG, Ladero JM, Olivera M, Lozano L, Fernández-Arquero M, de la Concha EG, et al. N-acetyltransferase 2 polymorphism is not related to the risk of advanced alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37(1): 99-103. doi: 10.1080/003655202753387437
69. Yang K-C, Huang Y-S, Perng C-L, Lin H-C, Lee S-D. Polymorphism of N-acetyltransferase 2 gene and the susceptibility to alcoholic liver cirrhosis: interaction with smoking. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011; 35(7): 1204-1208. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01453.x
70. Piruzyan LA, Korshunov IB, Morozova NV, Pyn'ko NE, Radkevich LA. Prediction of chronic liver diseases on the basis of the N-acetyltransferase 2 phenotype. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2004; 395(3): 407-410. (In Russ.).
71. Samgina TA. Influence of some risk factors and rs1799930 polymorphism of the NAT2-59 G>A gene on the development of chronic pancreatitis. *Research Results in Biomedicine*. 2021; 7(2): 143-148. (In Russ.). doi: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-4
72. Radkevich LA, Korshunov IB, Pyn'ko NE, Morozova NV, Markarova EV, Nechaev DS, et al. The search for biochemical predictors of the NAT2 phenotype to optimize prophylaxis and pharmacotherapy of hepatic cirrhosis. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2005; 400(3): 400-403. (In Russ.).

Сведения об авторах

Перетолчина Надежда Павловна – младший научный сотрудник НИИ биомедицинских технологий, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: nadine1lenz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9426-5197>

Малов Игорь Владимирович – ректор, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: igmumalov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0122-4618>

Семинский Игорь Жанович – проректор по научной работе, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: i.seminskiy.2016@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7530-0716>

Information about the authors

Nadezhda P. Peretolchina – Junior Research Officer at the Research Institute of Biomedical Technologies, Irkutsk State Medical University, e-mail: nadine1lenz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9426-5197>

Igor V. Malov – Rector, Irkutsk State Medical University, e-mail: igmumalov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0122-4618>

Igor Zh. Seminskiy – Vice-Rector for Scientific Work, Irkutsk State Medical University, e-mail: i.seminskiy.2016@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7530-0716>

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ НАСЕЛЕНИЯ ПРОТИВ ЧУМЫ В ТУВИНСКОМ ПРИРОДНОМ ОЧАГЕ. СООБЩЕНИЕ 2: ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА ПОСЛЕ РЕВАКЦИНАЦИИ

Корытов К.М.¹,
Дубровина В.И.¹,
Войткова В.В.¹,
Пятидесятникова А.Б.¹,
Глушков Э.А.²,
Акимова И.С.²,
Ондар Н.В.²,
Салчак Л.К.³,
Сайды А.А.⁴,
Ортеней Ю.К.⁵,
Балахонов С.В.¹

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 ФКУЗ «Тувинская противочумная станция» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (667010, г. Кызыл, ул. Московская, 13, Россия)

³ Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Тыва (667010, г. Кызыл, ул. Калинина, 116, Россия)

⁴ Территориальный отдел Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Тыва в Овюрском районе (668130, с. Хандагайты, ул. Октябрьская, 20, Россия)

⁵ ГБУЗ РТ «Овюрская центральная кожно-венерологическая больница» (668130, с. Хандагайты, ул. Октябрьская, 1, Россия)

Автор, ответственный на переписку:
Дубровина Валентина Ивановна,
e-mail: dubrovina-valya@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Основное место в эпидемиологическом надзоре и защите от чумы на эндемичных территориях отведено специфической профилактике. В России применяют живую чумную вакцину (ЖЧВ), которая способствует развитию иммунитета до года. Ежегодная ревакцинация жителей, проживающих на территории природных очагов чумы, обуславливает высокую антигенную нагрузку на организм. Актуальным направлением исследований является иммунологический мониторинг местного населения с целью поиска информативных маркеров, совершенствования тактики эпидемиологического надзора за чумой и внедрения персонализированного подхода при проведении специфической профилактики. Данная работа является продолжением комплексных исследований по оценке эффективности вакцинации местного населения против чумы, проводимых в Республике Тыва. **Цель работы** – оценить показатели клеточного и гуморального иммунитета у ревакцинированных ЖЧВ людей, постоянно проживающих и осуществляющих свою трудовую деятельность на территории Тувинского природного очага чумы.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 76 добровольцев из с. Хандагайты Республики Тыва, ревакцинированных ЖЧВ. Забор крови проводили до вакцинации, а также через 1, 3 и 6 месяцев после ревакцинации в 2018–2019 гг. Исследование материала включало определение продукции биомаркерных цитокинов (IFN- γ , IL-4, TNF- α) клеток крови, специфических антител, основных классов иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA и IgE) в сыворотке крови и субпопуляционный состав лимфоцитов крови (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, иммунорегуляторный индекс).

Результаты. Установлено снижение IgG и IgM и повышение IgA после вакцинации ЖЧВ и их увеличение после ревакцинации. Уровень IgE варьировал в пределах физиологической нормы. Выявлены корреляционные взаимосвязи между иммуноглобулинами, В-клетками и IL-4. Ревакцинация приводит к увеличению сероконверсии в исследуемой группе. Об активации звеньев гуморального иммунитета организма людей, вакцинированных против чумы, также свидетельствует динамика изменения субпопуляционного состава – возрастание В-лимфоцитов и натуральных киллеров, снижение Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса, а о стимуляции клеточного иммунитета – повышение спонтанной и индуцированной продукции про- и противовоспалительных цитокинов.

Заключение. Показано, что ЖЧВ способна вызвать иммунную перестройку организма и активировать клеточные и гуморальные механизмы иммунологической защиты. Показатели иммунного статуса вакцинированных/ревакцинированных людей варьируют в пределах референсных значений. Для полного понимания развития и сохранения противочумного иммунитета необходимо продолжить ежегодный иммунологический мониторинг за населением, проживающим на территории Тувинского природного очага чумы, с привлечением дополнительных современных методик исследования.

Ключевые слова: чума, природный очаг, вакцинация, кровь, иммуноглобулин, цитокин, иммунофенотипирование

Статья получена: 27.05.2021

Статья принята: 14.09.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

Для цитирования: Корытов К.М., Дубровина В.И., Войткова В.В., Пятидесятникова А.Б., Глушков Э.А., Акимова И.С., Ондар Н.В., Салчак Л.К., Сайды А.А., Ортеней Ю.К., Балахонов С.В. Оценка эффективности вакцинации населения против чумы в Тувинском природном очаге. Сообщение 2: динамика показателей иммунного статуса после ревакцинации. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 44-56. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.5

EFFICIENCY OF HUMAN PLAGUE VACCINATION IN TUVINIAN NATURAL PLAGUE FOCUS. MESSAGE 2: DYNAMICS OF IMMUNE STATUS INDICATORS AFTER REVACCINATION

Korytov K.M.¹,
Dubrovina V.I.¹,
Voytkova V.V.¹,
Pyatidesyatnikova A.B.¹,
Glushkov E.A.²,
Akimova I.S.²,
Ondar N.V.²,
Salchak L.K.³,
Saydy A.A.⁴,
Orteney Yu.K.⁵,
Balakhonov S.V.¹

¹ Irkutsk Antiplague Research
Institute of Siberia and Far East
of Rospotrebnadzor (Trilisera str. 78,
Irkutsk 664047, Russian Federation)

² Tuvian Antiplague Station
of Rospotrebnadzor (Moskovskaya str.
13, Kyzyl 667010, Russian Federation)

³ Regional Office of Rospotrebnadzor
in Republic of Tuva (Kalinina str. 116,
Kyzyl 667010, Russian Federation)

⁴ Territorial Office of Rospotrebnadzor
in Ovyur District (Oktyabrskaya str.
20, Khandagayty 668130, Russian
Federation)

⁵ Ovyur Central Kozhuun Hospital
(Oktyabrskaya str. 1, Khandagayty
668130, Russian Federation)

Corresponding author:
Valentina I. Dubrovina,
e-mail dubrovina-valya@mail.ru

ABSTRACT

Relevance. In Russia, the live plague vaccine (LPV) is used for specific prophylaxis of plague. Immunological monitoring of humans vaccinated by LPV in order to search for informative diagnostic markers, as well as to improve the tactics of epidemiological surveillance of plague enzootic territories is an urgent area of research.

The aim is to assess the parameters of cellular and humoral immunity in humans revaccinated by LPV who permanently reside on territory of the Tuvian natural plague focus.

Materials and methods. The study involved 76 volunteers from the Republic of Tuva, revaccinated by LPV. Blood sampling was performed before vaccination and 1, 3, and 6 months after revaccination. The study included the determination of cytokine production (IFN- γ , IL-4, TNF- α), specific antibodies, immunoglobulins (IgM, IgG, IgA and IgE) and lymphocyte subpopulation composition (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, immunoregulatory index).

Results. A decrease in IgG and IgM and an increase in IgA were found after vaccination with LPV and their increase after revaccination. Correlation relationships were revealed between immunoglobulins, B cells and IL-4. Revaccination leads to an increase seroconversion. The activation of humoral immunity in humans vaccinated against plague is also evidenced by dynamics of changes in the subpopulation composition: an increase in B-lymphocytes and natural killer cells, a decrease in T-helpers and immunoregulatory index, and cellular immunity stimulation is an increase in spontaneous and induced production of pro- and anti-inflammatory cytokines.

Conclusion. It has been shown that LPV is capable of causing the body's immune restructuring and activating the cellular and humoral mechanisms of immunological protection. For a complete understanding of the development and preservation of antiplague immunity, it is necessary to continue the annual immunological monitoring of the population living on the territory of the Tuvian natural plague focus, using additional modern research methods.

Key words: plague, natural focus, vaccination, blood, immunoglobulin, cytokine, immunophenotyping

For citation: Korytov K.M., Dubrovina V.I., Voytkova V.V., Pyatidesyatnikova A.B., Glushkov E.A., Akimova I.S., Ondar N.V., Salchak L.K., Saydy A.A., Orteney Yu.K., Balakhonov S.V. Efficiency of human plague vaccination in Tuvian natural plague focus. Message 2: Dynamics of immune status indicators after revaccination. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 44-56. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.5

Received: 27.05.2021

Accepted: 14.09.2021

Published: 17.11.2021

Чума – опасное природно-очаговое заболевание, представлявшее в прошлом большую опасность для человечества и унёсшее множество человеческих жизней, которое остаётся серьёзной инфекционной проблемой и для современного мира. Эпидемические проявления чумы в 2010–2019 гг. зарегистрированы на территории 11 государств; общее число случаев заболевания составило 6367 (3 спорадических случая бубонной чумы произошли в Российской Федерации), из них летальных – 871 [1, 2]. В 2020 г. заболевания человека возбудителем чумы были зарегистрированы в Демократической Республике Конго, Китае, Монголии и Соединённых Штатах Америки.

На территории России выделяют 11 природных очагов чумы. Прогнозируемое в последние годы обострение эпизоотической обстановки в ряде очагов (Прикаспийском песчаном, Горно-Алтайском высокогорном, Тувинском) ставит вопросы адекватной защиты населения, проживающего на территории очагов, в разряд крайне важных [3, 4].

В Республике Тыва к эндемичным по чуме относятся территории Овюрского, Монгун-Тайгинского и Тес-Хемского районов, где периодически выделяются штаммы возбудителя у длиннохвостых сусликов [5, 6, 7]. Кроме того, для региона особую опасность представляют природные очаги Монголии, в частности Хархира-Тургенский природный очаг, северные окраины которого примыкают к Монгун-Тайгинскому и Овюрскому кожуунам (районам) Республики Тыва. Вспышки чумы среди жителей, проживающих на территории Хархира-Тургенского природного очага, отмечаются с 1946 г. [8]. В настоящее время в очаге наблюдается активная фаза циркуляции возбудителя чумы основного подвида *Yersinia pestis* ssp. *pestis* [7], что создаёт угрозу заноса и распространения его в сибирских регионах Российской Федерации.

Вследствие вышеописанного в комплексе мер по обеспечению эпидемиологического надзора и профилактики чумы в природных очагах инфекции важное место отведено специфической профилактике. В Российской Федерации с этой целью применяется живая чумная вакцина (ЖЧВ) отечественного производства (ФКУЗ Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора) на основе штамма *Y. pestis* EV линии НИИЭГ, способствующая развитию иммунитета против чумы длительностью до 1 года [9, 10]. Формирование иммунологической перестройки после вакцинации людей ЖЧВ протекает с образованием специфических антител к капсульному антигену F1 чумного микроба [11], однако в формировании противочумного иммунитета ведущая роль принадлежит клеточному звену иммунной защиты [12, 13].

Одной из причин низкой эффективности вакцинопрофилактики рассматриваются генетические и фенотипические особенности формирования иммунного ответа в популяции, что определяет актуальность выработки персонализированного подхода к вакцинации ЖЧВ [10, 14]. В связи с этим, совершенствование стратегии проведения мероприятий по специфической и неспецифической профилактике и тактике применения ЖЧВ,

в том числе, с учётом конкретных условий сложившейся эпидемиологической ситуации, тесно связано с формированием методологии иммуноэпидемиологического наблюдения за населением, проживающим на территории природных очагов чумы.

Учитывая вышеизложенное, а также результаты, полученные нами ранее [15, 16], проведение иммунологического мониторинга среди местного населения, проживающего на энзоотичной по чуме территориях, с целью определения иммунологической эффективности проводимой специфической профилактики, а также поиска информативных показателей и маркеров поствакцинального противочумного иммунитета является актуальным направлением исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить показатели клеточного и гуморального иммунитета у ревакцинированных ЖЧВ людей, постоянно проживающих и осуществляющих свою трудовую деятельность на территории Тувинского природного очага чумы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 76 условно здоровых добровольцев, ранее принимавших участие в научном проекте по оценке эффективности вакцинопрофилактики местного населения в природных очагах чумы Российской Федерации в рамках распоряжения Правительства РФ № 1864-р (05.09.2016) и проживающие на энзоотичной по этой инфекции территории, расположенной в непосредственной близости от Боро-Шайского мезоочага Тувинского природного очага (с. Хандагайты, Овюрский кожуун, Республика Тыва) [16]. Критериями исключения волонтеров из исследования были: возраст моложе 18 лет, отсутствие вакцинации против чумы в предшествующем году. При работе с добровольцами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Все участники прошли предварительное анкетирование и дали письменное информированное согласие для участия в исследовании. Представленная работа была одобрена комитетом по биомедицинской этике при ФКУЗ Иркутский противочумный научно-исследовательский институт Роспотребнадзора (Протокол № 4 от 26.05.2021).

Исследуемая группа людей по этническому признаку была представлена тувинцами. При этом 51 % приходился на женщин, а 49 % – мужчин. Большая часть добровольцев входила в возрастную группу от 26 до 50 лет (67 % от общего числа).

Волонтеров прививали коммерческой ЖЧВ, которая представляет собой лиофилизированную живую культуру вакцинного штамма чумного микроба *Y. pestis* EV линии НИИЭГ, в соответствии с Календарём профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Вакци-

нацию проводили однократно подкожным способом, ревакцинацию осуществляли спустя 12 месяцев.

В соответствии с планом комплексного исследования забор периферической крови от добровольцев проводили на протяжении 2018–2019 гг. с помощью вакуумных систем для взятия крови (Vacutest Kima, Италия): 1-й этап – перед вакцинацией ЖЧВ (1-й срок) и через 1 (2-й срок), 3 (3-й срок) и 6 (4-й срок) месяцев после неё; 2-й этап – через 1 (5-й срок), 3 (6-й срок) и 6 (7-й срок) месяцев после ревакцинации. Из крови выделяли сыворотку. Для определения уровня продукции цитокинов кровь предварительно смешивали с питательной средой RPMI 1640 (ООО «ПанЭко», Россия), содержащей 100 мкг/мл гентамицина (ООО «ПанЭко», Россия). В опытные пробы вносили по 100 мкл Т-клеточный митоген конканавалин А (ООО «ПанЭко», Россия) в концентрации 15 мкг/мл, а в контрольные – забуференный физиологический раствор (ЗФР), и инкубировали 24 ч при 37 °С.

Исследование полученного клинического материала проводили согласно разработанным в РосНИПЧИ «Микроб» методическим рекомендациям «Оценка уровня иммунитета у лиц, вакцинированных (ревакцинированных) против чумы» (Саратов, 2015 г.), которое включало определение спонтанной и митогениндуцированной продукции биомаркерных цитокинов (IFN- γ , IL-4, TNF- α) клеток крови, титров специфических антител IgG к капсульному антигену F1 чумного микроба и концентраций основных классов иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA и IgE) в сыворотке крови и иммунофенотипирование лимфоцитов крови (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19).

Количественное определение уровня цитокинов в спонтанной/индуцированной лимфоцитарным митогеном конканавалином А (ConA) пробах и основных классов иммуноглобулинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (р. п. Кольцово, Новосибирская область) согласно инструкциям производителя. Концентрацию цитокинов выражали в пг/мл, а иммуноглобулинов – в мг/мл (классы М, G и A) и МЕ/мл (класс E). Для показателей основных классов иммуноглобулинов использовали референсные значения, приведённые в инструкциях к наборам тест-систем. Для оценки титра специфических антител к капсульному антигену F1 чумного микроба использовали иммуноферментную тест-систему «ИФА-Ат-Ф1 *Yersinia pestis*» (ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб», г. Саратов). Учёт оптической плотности осуществляли на автоматическом ридере ELx 808 IU (Biotek Instruments Inc, США).

Фенотип лимфоцитов определяли с использованием сертифицированных моноклональных антител (МКАТ, производства Becton Dickinson, США) в панели: CD45-Alexa 700, CD3-PE-Cy7, CD4-PerCP, CD8-APC-Cy7, CD16-PE, CD19-FITC; для чего готовили «коктейль» моноклональных антител в соответствии с инструкцией производителя. В пробирку для цитофлуориметрического анализа добавляли 50 мкл крови с ЭДТА и 75 мкл коктейля. Лизис эритроцитов проводили с помощью BD FACSTM Lysing solution (Becton Dickinson, США) согласно инструкции. Анализ окрашенных МКАТ образцов проводили на про-

точном цитофлуориметре BD FACSCanto™ II (Becton Dickinson, США) в программе BD Diva 6.0. В каждой пробе анализировалось не менее 10 000 клеток. Для изучения клеточного звена определяли следующие субпопуляции лимфоцитов: Т-лимфоциты (CD3⁺), Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3⁺CD8⁺), NK-клетки (CD3⁺CD16⁺) и В-лимфоциты (CD19⁺). Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) рассчитывали по формуле: ИРИ = CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺; значения индекса выражали в условных единицах (у. е.).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA» версия 6.1. Для проверки нормальности сравниваемых выборок применяли критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка, для определения равенства дисперсий – критерий Левена. Так как выборки не соответствовали критериям нормальности, а также отсутствовало равенство дисперсий, то сравнительный анализ проводили с использованием непараметрических критериев Уилкоксона и Фридмана для парных и множественных сравнений соответственно и корреляционного анализа Спирмена (r_s). Полученные данные выражали в виде медианы (Me) и диапазона квартильных отклонений (Q25%–Q75%). При этом различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Материалы данной работы (2-й этап исследований) базируются на результатах, полученных при оценке эффективности вакцинации местного населения против чумы, проводимых в Республике Тыва в 2018 г. (1-й этап) [16] и являются продолжением комплексной научной темы в рамках распоряжения Правительства РФ № 1864-р (05.09.2016) [17].

Ранее нами было показано статистически значимое снижение концентрации IgM спустя 1, 3, 6 месяцев и IgG через 1 месяц после вакцинации ЖЧВ в сыворотке крови добровольцев в сравнении со значениями до её проведения [16]. Во 2-м этапе исследования (после ревакцинации ЖЧВ) концентрация IgG превышала величину показателя до вакцинации в 1,3 раза (табл. 1) на 5-й срок наблюдения ($p = 0,01$) и в 1,5 раза – на 6-й срок ($p = 0,05$), а IgM – в 1,7 раза на 6-й срок наблюдения ($p = 0,01$). Примечательно, что после ревакцинации медианные значения концентрации этих иммуноглобулинов несколько превышали значения физиологической нормы, тем не менее, к 7-му сроку они статистически значимо снижались. Согласно результатам, полученным после ревакцинации исследуемой группы добровольцев, регистрировалось повышение концентрации IgM и IgG по сравнению с данными после вакцинации ($p < 0,001$). В ходе статистического анализа взаимосвязей между показателями 2-го срока установлены корреляционные связи концентрации IgG со спонтанной продукцией IL-4, IgM, IgA, CD19⁺-клетками ($r_s = 0,44, 0,48, 0,34$ и $0,4$ соответственно; $p < 0,05$) и с CD3⁺CD8⁺-лимфоцитами ($r_s = -0,37$; $p < 0,05$). Обращает на себя вни-

мание сохранение взаимосвязи IgG с IgM и IgA на 3-м ($r_s = 0,51$ и $0,64$; $p < 0,05$) и 4-м ($r_s = 0,75$ и $0,8$; $p < 0,05$) сроках соответственно. Выявленные корреляционные взаимосвязи указывают на влияние ЖЧВ на продукцию

основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgM и IgA) В-лимфоцитами при участии IL-4, который модулирует функциональное состояние В- и Т-лимфоцитов крови, в начальные сроки после вакцинации (1–3-й месяц).

ТАБЛИЦА 1

ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ КЛАССОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ПОСЛЕ РЕВАКЦИНАЦИИ ЖЧВ, Me (Q25%–Q75%)

TABLE 1

DYNAMICS OF THE MAJOR IMMUNOGLOBULIN CLASSES AFTER REVACCINATION, Me (Q25%–Q75%)

Показатель	Референсные значения	До вакцинации (1-й срок)	После ревакцинации, месяц		
			1-й (5-й срок)	3-й (6-й срок)	6-й (7-й срок)
IgG, мг/мл	7,0–16,0	13,4 (9,0–21,2)	17,0 (15,2–22,6) **	19,6 (16,0–24,7) *	9,6 (8,6–12,0)
IgM, мг/мл	0,4–2,3	1,8 (1,2–2,6)	2,0 (1,4–2,9)	3,0 (2,4–3,7) *	1,4 (1,2–1,9) *
IgA, мг/мл	0,7–4,0	1,3 (0,9–2,0)	4,0 (3,5–5,2) ***	3,8 (3,5–4,7) ***	2,3 (1,6–2,6) ***
IgE общ., МЕ/мл	0–100	25,0 (10,0–130,0)	15,0 (5,0–48,0) **	20,0 (4,1–57,0) ***	44,0 (14,0–131,0)

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ уровни статистической значимости по отношению к значениям показателя до проведения вакцинации.

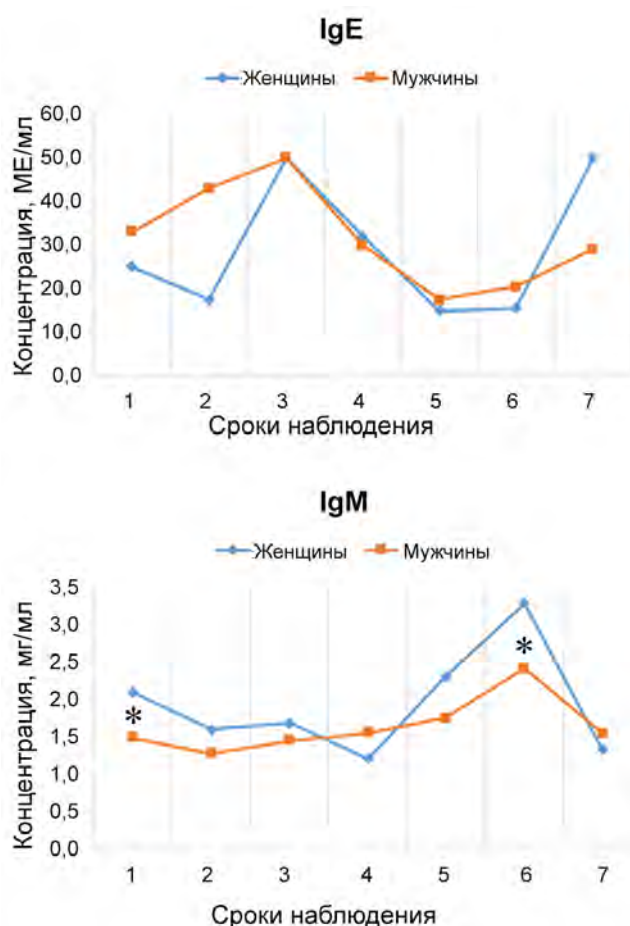


РИС. 1.

Динамика основных классов иммуноглобулинов у вакцинированных/ревакцинированных ЖЧВ мужчин и женщин, Me: 1 – 1-й срок; 2 – 2-й срок; 3 – 3-й срок; 4 – 4-й срок; 5 – 5-й срок; 6 – 6-й срок; 7 – 7-й срок; * – $p < 0,001$, уровень статистической значимости группы мужчин в сравнении с группой женщин

FIG. 1.

Dynamics of the main classes of immunoglobulins in vaccinated/revaccinated men and women, Me: 1 – period 1; 2 – period 2; 3 – period 3; 4 – period 4; 5 – period 5; 6 – period 6; 7 – period 7; * – $p < 0.001$, statistical significance level of group of men in comparison with group of women

На 1-м этапе исследования было отмечено повышение концентрации IgA через 1 месяц после вакцинации (1,9 мг/мл (1,4–2,4) по сравнению с показателями до вакцинации 1,3 мг/мл (0,9–2,0)), тем не менее в последующие 2 срока статистически значимых отличий не обнаружено. Уровень IgA в сыворотке крови людей после ревакцинации варьировался аналогично изменениям концентрации IgG – через 1, 3 и 6 месяцев зафиксировано повышение концентрации в 3,1, 2,9 и 1,8 раза соответственно ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ уровня IgE показал отсутствие статистически значимых различий после вакцинации. В то же время после ревакцинации, содержание IgE статистически значимо ниже (5–6-е сроки), чем было до вакцинации ($p < 0,01$). Выявленные особенности показателей содержания иммуноглобулинов IgA и IgE в сыворотке варьировали в пределах референсных значений.

На рисунке 1 продемонстрирована динамика основных классов иммуноглобулинов в зависимости от гендерной принадлежности. Показано, что у мужчин уровни IgG и IgM до вакцинации статистически значимо ниже, чем у женщин. Общее повышение концентрации IgM через 3 месяца после ревакцинации (табл. 1) обусловлено в большей степени увеличением IgM среди женщин. Уровни IgG и IgA на 4-й срок (3 месяца после вакцинации) были статистически значимо выше у мужчин.

На 1-м этапе исследования нами было показано [16], что у 86 % добровольцев положительная сероконверсия наблюдалась через 1 месяц после вакцинации ЖЧВ, средний титр составлял 1 : 156,3. Уровень специфических антител к фракции 1 чумного микроба, превышающий диагно-

стический титр, равный 1 : 80, был установлен в 37 % случаев (рис. 2). На 3-м сроке наблюдения средний титр был 1 : 137, и лишь в 6 % случаев уровень антител не превышал значения диагностического титра. Спустя полгода уровень специфических IgG в сыворотке крови сохранялся у 87 % добровольцев (титр АТ на уровне диагностического).

После ревакцинации уровень специфических антител к F1 чумного микроба значительно повышался – на 5-й срок исследования в 91 % случаев титр превышал диагностический (средний титр составил 1 : 573,3). Схожие результаты были получены спустя 3 месяца после ревакцинации, лишь у 4 % добровольцев титр IgG к капсульному антигену чумного микроба был равен 1 : 80. Тем не менее, к 7-му сроку специфические антитела были обнаружены лишь у 5 % добровольцев. В ходе статистического анализа взаимосвязей между показателями установлена положительная корреляция титра IgG к F1 с общим IgG ($r_s = 0,43, p < 0,05$), а также спонтанной продукцией IFN- γ через 1 ($r_s = 0,49, p < 0,05$) и 3 ($r_s = 0,30, p < 0,05$) месяца после вакцинации, что может свидетельствовать о преобладании Th1-зависимого клеточного иммунного ответа.

Как нами было показано ранее, на 1-м этапе комплексного исследования статистически значимое снижение концентрации IFN- γ , IL-4 и TNF- α в спонтанных и индуцированных пробах было выявлено на 2-й срок наблюдения (1 месяц после вакцинации), также выявлено их последующее повышение спустя 3 и 6 месяцев в сравнении с величиной показателей до вакцинации [16]. На 2-м этапе исследования, через 1 месяц после ревакцинации, регистрировалось повышение продук-

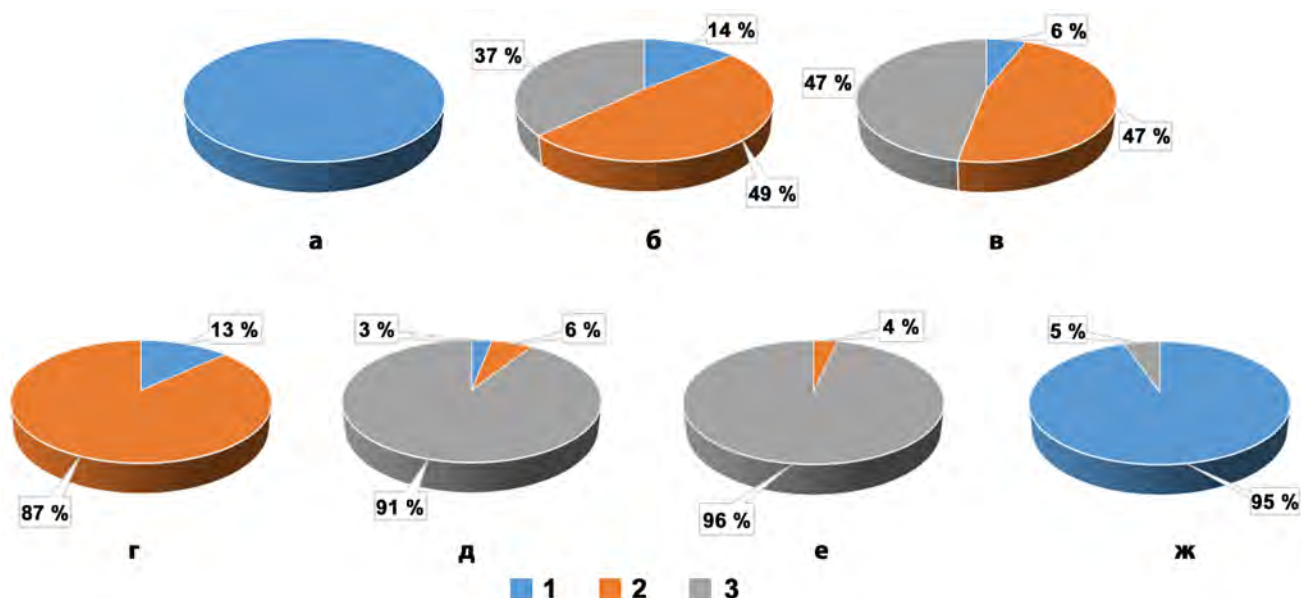


РИС. 2.

Процентное соотношение титров антител к F1 *Y. pestis* у людей, вакцинированных/ревакцинированных ЖЧВ; а – 1-й срок; б – 2-й срок; в – 3-й срок; г – 4-й срок; д – 5-й срок; е – 6-й срок; ж – 7-й срок; 1 – титр АТ меньше диагностического; 2 – титр АТ на уровне диагностического; 3 – титр АТ выше диагностического (согласно инструкции производителя диагностический титр составляет 1 : 80)

FIG. 2.

Percentage ratio of antibody titre to F1 *Y. pestis* in humans vaccinated by live plague vaccine: а – period 1; б – period 2; в – period 3; г – period 4; д – period 5; е – period 6; ж – period 7; 1 – antibody titre is less than diagnostic; 2 – antibody titre at the diagnostic level; 3 – antibody titre higher than diagnostic (diagnostic titre is 1 : 80 according to the manual)

ции IFN- γ в спонтанных пробах в 3,4 раза в сравнении с исходным уровнем и TNF- α – через 1 и 3 месяца в 2,3 и 7,0 раз соответственно (табл. 2). Величина спонтанной выработки IFN- γ на 5-й срок превышала уровень IFN- γ через 1 месяц после вакцинации ($p = 0,001$). Также медиана концентрации IFN- γ спустя 1 месяц после ревакцинации была в 1,5 раза выше, чем через 6 месяцев после вакцинации ($p = 0,0001$), в то время как продукция TNF- α

находилась на том же уровне. После ревакцинации ЖЧВ в отношении изменения продукции противовоспалительного цитокина IL-4 (табл. 2), так же как и после вакцинации, установлено статистически значимое снижение концентрации через 1 месяц ($p < 0,001$) и повышение через 3 месяца до исходных значений показателя.

Статистически значимое повышение продукции IL-4 под влиянием митогена установлено на 5-й срок (через

ТАБЛИЦА 2
СПОНТАННАЯ И ИНДУЦИРОВАННАЯ ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ (TNF- α , IFN- γ И IL-4) У ЛЮДЕЙ, РЕВАКЦИНИРОВАННЫХ ЖЧВ, Ме (Q25%–Q75%)

Показатель, пг/мл	До ревакцинации (1-й срок)		После ревакцинации, месяц					
	1-й (5-й срок)		3-й (6-й срок)		6-й (7-й срок)			
	СП	ИП	СП	ИП	СП	ИП	СП	ИП
TNF- α	60 (60–103)	99,5 (60–250)	140 (100–290) *	220 (130–420)	420 (330–495) *	380 (280–510) *	450 (270–690) ***	710 (680–930) ***
IFN- γ	100 (0–280)	240 (6–350)	340 (260–380) *	400 (300–620) *	80 (50–110)	145 (110–225)	43 (25–100)	250 (170–340)
IL-4	3,0 (1,0–6,2)	5,0 (2,3–6,4)	0 (0–0) *	0,8 (0–1,0) *	5,0 (3,5–6,5)	5,0 (3,5–6,5)	1,8 (0,8–1,8) **	2,7 (1,8–3,4) **

Примечание. СП – спонтанная продукция цитокинов; ИП – индуцированная продукция цитокинов; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, уровни статистической значимости по отношению к значениям показателя до проведения вакцинации.

TABLE 2
SPONTANEOUS AND INDUCED CYTOKINE PRODUCTION (TNF- α , IFN- γ AND IL-4) IN PEOPLE REVACCINATED BY LIVE PLAGUE VACCINE, Me (Q25%–Q75%)

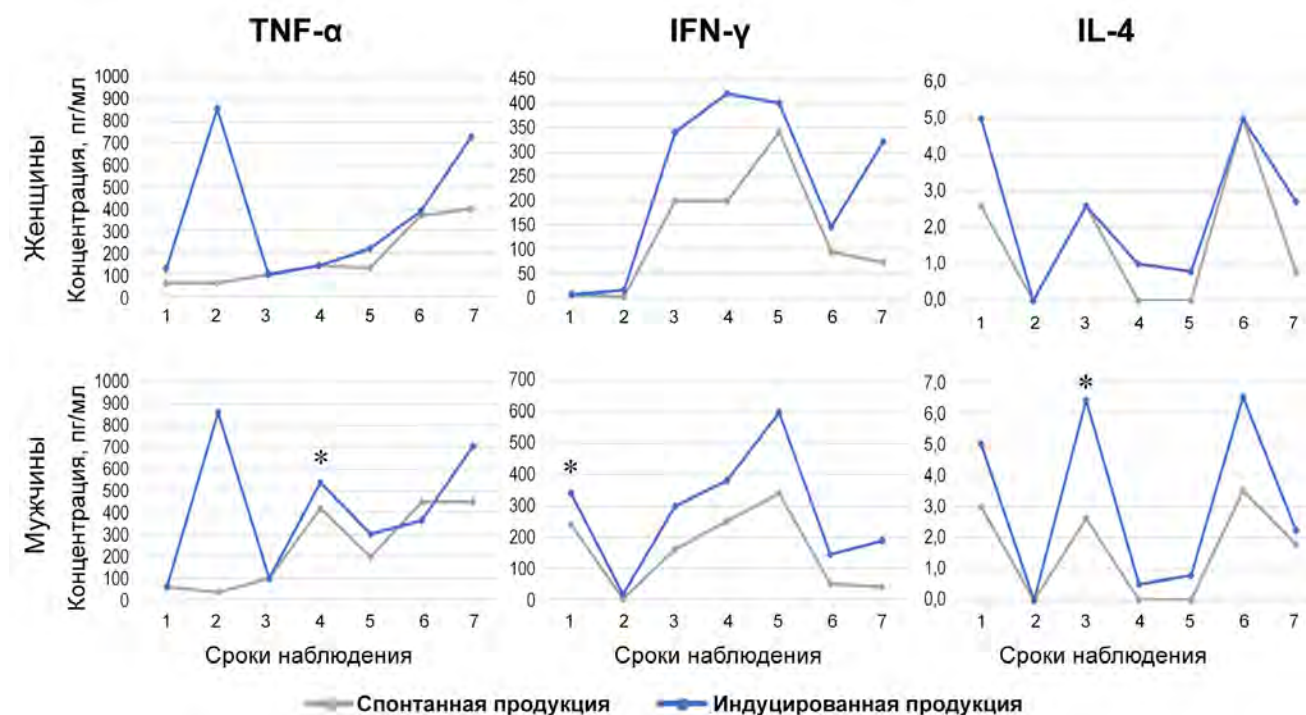


РИС. 3.
Динамика спонтанной/индуцированной продукции цитокинов у вакцинированных/ревакцинированных ЖЧВ мужчин и женщин, Ме: 1 – 1-й срок; 2 – 2-й срок; 3 – 3-й срок; 4 – 4-й срок; 5 – 5-й срок; 6 – 6-й срок; 7 – 7-й срок; * – $p < 0,001$, уровень статистической значимости в сравнении с женщинами

FIG. 3.
Dynamics of spontaneous/induced production of cytokines in vaccinated/revaccinated live plague vaccine men and women, Me: 1 – period 1; 2 – period 2; 3 – period 3; 4 – period 4; 5 – period 5; 6 – period 6; 7 – period 7; * – $p < 0,001$, statistical significance level in comparison with group of women

1 месяц после ревакцинации ЖЧВ). Через 3 и 6 месяцев после ревакцинации подобных различий между показателями продукции цитокина отмечено не было. В целом уровень индуцированной продукции IL-4 полностью повторяет характер изменений концентрации этого цитокина в спонтанных пробах.

Способность лимфоцитов крови к повышению продукции цитокинов под влиянием ConA сохранялась и после ревакцинации. Стоит отметить, что спонтанная продукция

TNF- α через 1 месяц после ревакцинации ЖЧВ статистически значимо выше в 3,3 раза ($p < 0,001$), а митогениндуцированная выработка данного цитокина в 3,9 раза ниже аналогичных показателей у вакцинированных (2-й срок). Высокий уровень продукции TNF- α в спонтанных пробах сохранялся также на 6-й и 7-й сроки наблюдения.

Различия продукции цитокинов в зависимости от гендерной принадлежности представлены на рисунке 3. У мужчин зафиксированы более высокие медиан-

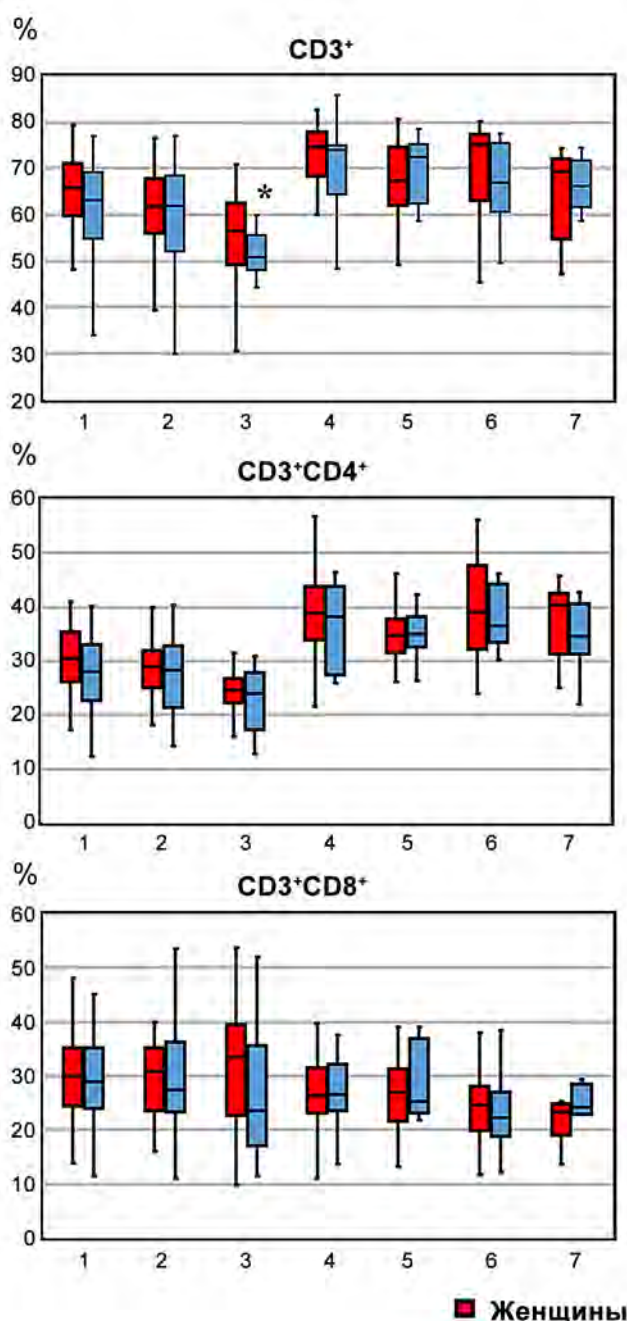


РИС. 4.

Динамика клеток крови у вакцинированных/ревакцинированных ЖЧВ мужчин и женщин, Ме (Q25%–Q75%): 1 – 1-й срок; 2 – 2-й срок; 3 – 3-й срок; 4 – 4-й срок; 5 – 5-й срок; 6 – 6-й срок; 7 – 7-й срок; * – $p < 0,001$, уровень статистической значимости в сравнении с женщинами

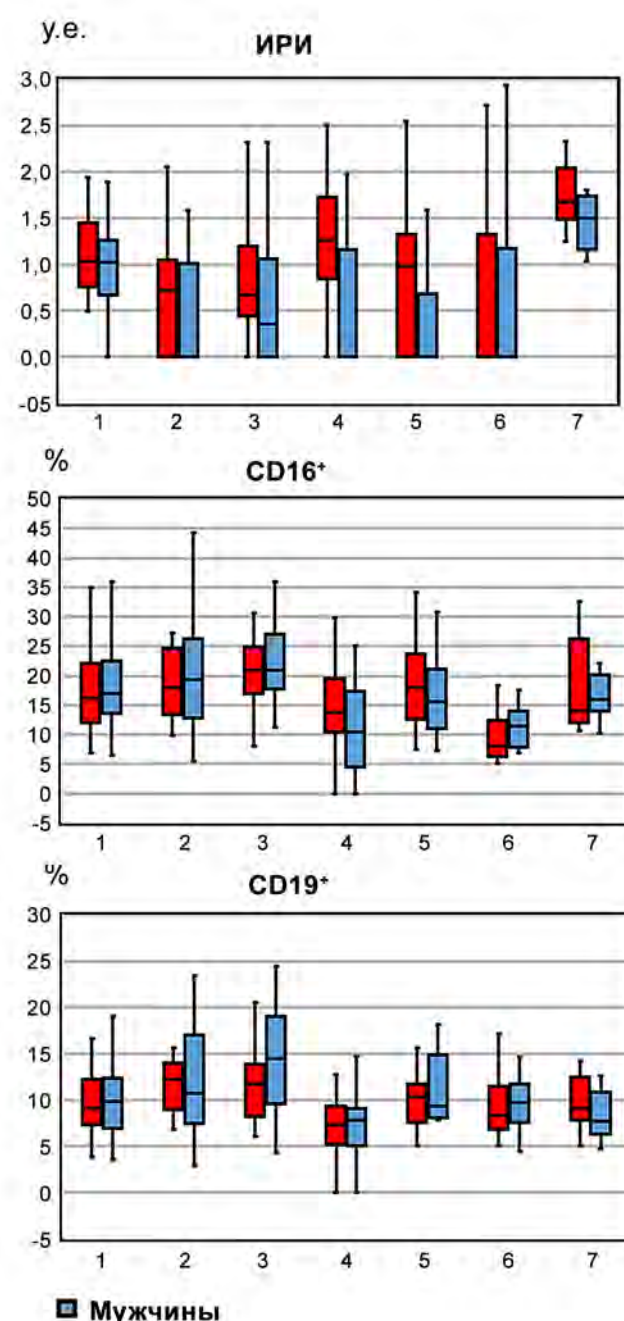


FIG. 4.

Dynamics of blood cells in men and women vaccinated/re-vaccinated with HPV, Me (Q25%–Q75%): 1 – period 1; 2 – period 2; 3 – period 3; 4 – period 4; 5 – period 5; 6 – period 6; 7 – period 7; * – $p < 0.001$, statistical significance level in comparison with women

ные значения показателя IL-4 в индуцированных пробах через 3 месяца после вакцинации ($p < 0,001$), а также TNF- α как в спонтанных, так и в индуцированных пробах на 4-й срок наблюдения по сравнению с женской группой ($p < 0,001$).

Также стоит отметить, что использованный в исследованиях лимфоцитарный митоген ConA не является антигеном *Y. pestis*, поэтому позволяет лишь косвенно свидетельствовать об активации и функциональном состоянии иммунокомпетентных клеток организма, вакцинированного против чумы. Применение специфических ассоциированных с чумным микробом антигенов при работе с клиническим материалом вакцинированных/ревакцинированных людей при количественном определении уровня цитокинов и изучении клеточного звена иммунитета должно позволить корректно оценить изменения показателей иммунной системы в ответ на введение ЖЧВ.

Сравнительный анализ популяционного состава клеток крови выявил статистически значимое снижение CD3⁺-клеток через 1 и 3 месяца после вакцинации ЖЧВ по сравнению с исходным уровнем (1-й этап исследований) [16]. Статистически значимое повышение CD3⁺-клеток в 1,1 раза отмечено на 4-й срок, величина этого показателя, тем не менее, находилась в диапазоне физиологической нормы. Медиана процентного содержания Т-лимфоцитов в крови женщин на 3-й срок статистически значимо в 1,1 раза выше в сравнении с мужчинами ($p = 0,015$; рис. 4).

Таким образом, изменения в содержании Т-лимфоцитов, выявленные в ходе 1-го этапа исследования, носили характер перераспределения их популяций и выражались в статистически значимом увеличении CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов через 1 месяц, снижении уровня CD3⁺CD4⁺-

клеток спустя 3 месяца и статистически значимом повышении уровня Т-хелперов через 6 месяцев после вакцинации при одновременном снижении процентного содержания цитотоксических Т-лимфоцитов [16]. Важно отметить, что содержание Т-хелперов после ревакцинации также оставалось значительно выше в сравнении с данными перед вакцинацией, а также в 1,2 и 1,6 раза по сравнению со 2-м (28,3 % (23,8–32,8)) и 3-м (24,3 % (20,5–26,7)) сроками наблюдения соответственно ($p < 0,001$, табл. 3).

После ревакцинации ЖЧВ процентное содержание CD3⁺-клеток оставалось на относительно высоком уровне ($p < 0,05$) по сравнению с величиной показателя до вакцинации (табл. 3).

Динамика содержания В-клеток крови соответствует текущему вакцинальному процессу: повышение их относительного содержания после вакцинации [16] и постепенное снижение в период после ревакцинации (табл. 3). Величина показателя при этом варьирует в пределах нормальных значений. Содержание CD19⁺-лимфоцитов через 3 месяца после ревакцинации ЖЧВ коррелировало с повышенным содержанием IgG в сыворотке крови испытуемых ($r_s = 0,43$; $p < 0,05$), что свидетельствует об активации функционального состояния В-клеток в реализации поствакцинального иммунного ответа.

В случае CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов отмечалась тенденция к снижению величины показателя после ревакцинации ЖЧВ при сравнении с данными от 1-го срока наблюдения (табл. 4). Статистически значимых различий в динамике процентного содержания Т-хелперов и CD3⁺CD8⁺-клеток между мужчинами и женщинами не выявлено (рис. 4).

При анализе иммунорегуляторного индекса (ИРИ) установлено, что происходит изменение данного пока-

ТАБЛИЦА 3

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ, Т- И В-ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ РЕВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ ЧУМЫ ЛЮДЕЙ, Me (Q25%–Q75%)

Показатель, %	До вакцинации (1-й срок)	После ревакцинации, месяц		
		1-й (5-й срок)	3-й (6-й срок)	6-й (7-й срок)
CD3 ⁺	64,9 (58,1–70,1)	70,1 (62,8–74,4) **	71,0 (62,9–77,0) **	67,7 (60,2–71,8) *
CD3 ⁺ CD4 ⁺	29,6 (24,5–33,5)	34,7 (32,6–37,7) **	38,2 (33,9–44,4) **	38,4 (31,8–42,3) **
CD3 ⁺ CD8 ⁺	29,4 (24,1–35,1)	26,9 (21,9–31,2) **	23,3 (19,6–28,0) **	23,5 (22,8–25,3) **
CD16 ⁺	16,7 (12,9–21,9)	17,4 (12,5–22,8)	8,6 (7,1–12,8) **	15,3 (13,1–22,1)
CD19 ⁺	9,5 (7,2–12,3)	9,8 (8,1–11,7)	9,0 (7,1–11,5) *	9,1 (6,7–11,9) **

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, уровни статистической значимости по отношению к значениям показателя до проведения вакцинации.

ТАБЛИЦА 4

ДИНАМИКА ИММУНОРЕГУЛЯТОРНОГО ИНДЕКСА У РЕВАКЦИНИРОВАННЫХ ЖЧВ, Me (Q25%–Q75%)

Показатель	До вакцинации (1-й срок)	После ревакцинации, месяц		
		1-й (5-й срок)	3-й (6-й срок)	6-й (7-й срок)
ИРИ, у. е.	1,0 (0,8–1,3)	1,3 (1,1–1,6) **	1,7 (1,3–2,2) **	1,7 (1,3–1,8) **

Примечание. * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$, уровни статистической значимости по отношению к значениям показателя до проведения вакцинации.

TABLE 3

DYNAMICS OF CONTENT OF NATURAL KILLER CELLS, T- AND B-LYMPHOCYTES IN BLOOD OF PEOPLE REVACCINATED AGAINST PLAGUE, Me (Q25%–Q75%)

TABLE 4

DYNAMICS OF IMMUNOREGULATORY INDEX IN PEOPLE REVACCINATED AGAINST PLAGUE, Me (Q25%–Q75%)

зателя на 3-й срок наблюдения за счёт сниженного уровня Т-хелперов. Для первых трёх сроков наблюдения характерны низкие значения ИРИ, что связано со снижением содержания CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов (ниже референсных значений) [16].

На 1-м этапе исследований нами показано, что повышение ИРИ через 6 месяцев после вакцинации связано с увеличением доли Т-хелперов [16]. Отмечено увеличение ИРИ на фоне повышения содержания Т-хелперов в крови через 1, 3 и 6 месяцев после ревакцинации ЖЧВ ($r_s = 0,65$ и $r_s = 0,7$ соответственно, $p < 0,05$; табл. 4). Статистически значимых различий в динамике медианных значений ИРИ между мужчинами и женщинами не обнаружено (рис. 4).

Сравнительный анализ содержания NK-клеток на 1-м и 2-м этапах исследования показал, что после вакцинации их содержание увеличивается в 1,1–1,2 раза и снижается в 1,2 раза спустя полгода ($p < 0,001$), а после ревакцинации снижается в 1,9 раза по сравнению с показателями до вакцинации. К 7-му сроку наблюдения значение показателя NK-клеток повышается до исходного уровня, что связано с участием этих клеточных факторов в механизмах неспецифической резистентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе комплексного иммунологического исследования иммунизированного ЖЧВ населения, проживающего на территории Тувинского природного очага чумы, были получены результаты, которые позволили установить ряд важнейших показателей. Было показано, что изменения концентраций иммуноглобулинов основных классов имеет фазный характер – снижение (IgG и IgM) или повышение (IgA) после вакцинации ЖЧВ и повышение (IgG, IgM и IgA) после ревакцинации. Повторная вакцинация ЖЧВ приводит к увеличению числа вакцинированного контингента людей с более высокими титрами специфических IgG к капсульному антигену F1 *Y. pestis* в сыворотке крови, которые коррелируют с повышением общих IgG. Также корреляционные взаимосвязи были обнаружены между иммуноглобулинами, В-лимфоцитами и IL-4.

Об активации звеньев гуморального иммунитета организма людей, вакцинированных/ревакцинированных против чумы, также свидетельствует динамика изменения субпопуляционного состава (увеличение Т-хелперов и В-лимфоцитов), а клеточного иммунитета – существенное повышение спонтанной и индуцированной продукции про- и противовоспалительных цитокинов, а также статистически значимые изменения в отношении показателей субпопуляционного состава крови вакцинированных/ревакцинированных: возрастание процентного содержания натуральных киллеров, незначительное снижение Т-хелперов в крови, сопровождающееся понижением ИРИ.

В ходе исследования установлены статистически значимые различия показателей иммуноглобулинового и цитокинового статуса у мужчин и женщин. Так, уровни IgG и IgM до вакцинации были ниже у мужчин, чем у жен-

щин. Общее повышение концентрации IgM через 3 месяца после ревакцинации обусловлено в большей степени увеличением IgM среди женщин. Кроме того, у мужчин зафиксированы более высокие медианные значения IFN- γ (до вакцинации), TNF- α (4-й срок) и IL-4 (3-й срок) как в спонтанных, так и в индуцированных пробах в сравнении с женской частью группы. Тем не менее, отмеченные различия показателей между женщинами и мужчинами не воспроизводятся в другие сроки наблюдения, что свидетельствует о частном характере и может быть связано с иного рода факторами сравниваемых групп, поэтому данные отличия не должны расцениваться как систематическое явление и требуют дополнительного уточнения.

Таким образом, результаты иммунологического наблюдения за вакцинированными против чумы лицами в Тувинском природном очаге чумы свидетельствуют об активации у обследованных людей звеньев гуморального и клеточного иммунитета и отсутствии повреждающего действия вакцины на клетки иммунной системы. Показатели иммунного статуса вакцинированных/ревакцинированных людей варьируют в пределах референсных значений, что свидетельствует о безопасности этой вакцины. Однако часть отмеченных колебаний иммунных реакций нивелируются по прошествии 6 месяцев после ревакцинации, возвращаясь к исходному уровню. Поэтому для полного понимания развития и сохранения адекватного противочумного иммунитета необходимо продолжить проведение ежегодного иммунологического мониторинга за населением, проживающим на территории Тувинского природного очага чумы и вакцинирующимся живой чумной вакциной, с привлечением дополнительных современных методик исследования и иммунодиагностических препаратов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попов Н.В., Ерошенко Г.А., Карнаухов И.Г., Кузнецов А.А., Матросов А.Н., Иванова А.В. и др. Эпидемиологическая и эпизоотическая обстановка по чуме в Российской Федерации и прогноз ее развития на 2020–2025 гг. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; (1): 43-50. doi: 10.21055/0370-1069-2020-1-43-50
2. Bertherat E. Plague around the world in 2019. *Wkly Epidemiol Rec*. 2019; 94(25): 289-292
3. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Пакскина Н.Д., Безсмертный В.Е. и др. Обеспечение эпидемиологического благополучия по чуме в условиях обострения эпизоотической обстановки в Прикаспийском песчаном природном очаге в 2014 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; (4): 22-29.
4. Попов Н.В., Безсмертный В.Е., Матросов А.Н., Князева Т.В., Кузнецов А.А., Федоров Ю.М. и др. Эпизоотическая активность природных очагов чумы Российской Федерации

в 2015 г. и прогноз на 2016 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; (1): 13-19. doi: 10.21055/0370-1069-2016-1-13-19

5. Попов Н.В., Кузнецов А.А., Матросов А.Н., Корзун В.М., Вержуцкий Д.Б., Вершинин С.А. и др. Эпизоотическая активность природных очагов чумы Российской Федерации в 2008–2017 гг. и прогноз на 2018 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; (1): 50-55. doi: 10.21055/0370-1069-2018-1-50-55

6. Балахонов С.В., Вержуцкий Д.Б., Иннокентьева Т.И. Эпидемиологическая оценка современного состояния природных очагов чумы в Сибири. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010; 2(51): 34-37.

7. Холин А.В., Шаракшанов М.Б., Вержуцкий Д.Б., Корзун В.М., Оргилбаяр Л., Ганхуяг Ц. и др. Результаты эпизоотологического обследования приграничной с Россией части Хархира-Тургенского природного очага чумы Монголии в 2019 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; (2): 129-134. doi: 10.21055/0370-1069-2020-2-129-134

8. Летов Г.С., Абрамова Г.С. Бухмуринская вспышка легочной чумы. *Известия Иркутского противочумного института*. 1959; (20): 107-110.

9. Feodorova VA, Sayapina LV, Corbel MJ, Motin VL. Russian vaccines against especially dangerous bacterial pathogens. *Emerg Microb Infect*. 2014; 3(12): e86. doi: 10.1038/emi.2014.82

10. Зверев В.В., Семенов Б.Ф., Хаитов Р.М. *Вакцины и вакцинация: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.

11. Rajerison M, Darteville S, Ralafiarisoa LA, Bitam I, Tuyet Dinh Thi Ngoc, Andrianaivoarimanana V, et al. Development and evaluation of two simple, rapid immunochromatographic tests for the detection of *Yersinia pestis* antibodies in humans and reservoirs. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009; 3(4): e421. doi: 10.1371/journal.pntd.0000421

12. Levy Y, Flashner Y, Tidhar A, Zauberman A, Aftalion M, Lazar S, et al. T cells play an essential role in anti-F1 mediated rapid protection against bubonic plague. *Vaccine*. 2011; 29(40): 6866-6873. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.059

13. Philipovskiy AV, Smiley ST. Vaccination with live *Yersinia pestis* primes CD4 and CD8 T cells that synergistically protect against lethal pulmonary *Y. pestis* infection. *Infect Immun*. 2007; 75(2): 878-885. doi: 10.1128/IAI.01529-06

14. Брико Н.И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики. *Лечащий врач*. 2012; (10): 57-64.

15. Корытов К.М., Войткова В.В., Дубровина В.И., Носков А.К., Мищенко А.И., Михайлов Е.П. и др. Оценка иммунологической эффективности вакцинации населения против чумы в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 17(6): 87-97. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-87-97

16. Корытов К.М., Войткова В.В., Дубровина В.И., Пятидесятникова А.Б., Носков А.К., Глушков Э.А. и др. Оценка эффективности вакцинации населения против чумы в Тувинском природном очаге. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(5): 31-37. doi: 10.29413/ABS.2019-4.5

17. Бугоркова С.А., Щуковская Т.Н., Микшис Н.И., Ключева С.Н., Кудрявцева О.М., Кравцов А.Л. и др. Комплексное иммунологическое исследование вакцинированных живой чумной вакциной лиц, проживающих на территории Прикаспийского песчаного очага чумы в Республике Калмыкия. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 3(100): 38-49. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-38-50

REFERENCES

1. Popov NV, Eroshenko GA, Karnaukhov IG, Kuznetsov AA, Matrosov AN, Ivanova AV, et al. Epidemiological and epizootic situation on plague in the Russian Federation and forecast for its development for 2020–2025. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020; (1): 43-50. (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2020-1-43-50

2. Bertherat E. Plague around the world in 2019. *Wkly Epidemiol Rec*. 2019; 94(25): 289-292.

3. Kutyrev VV, Popova AY, Ezhlova EB, Demina YuV, Pakskina ND, Bezsmertny VE, et al. Provision of epidemiological welfare on plague under aggravation of epizootic situation in the Pre-Caspian sandy natural plague focus in 2014. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2015; (4): 22-29. (In Russ.).

4. Popov NV, Bezsmertny VE, Matrosov AN, Knyazeva TV, Kuznetsov AA, Fedorov YuM, et al. Epizootic activity of natural plague foci of the Russian Federation in 2015, and prognosis for 2016. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2016; (1): 13-19. (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2016-1-13-19

5. Popov NV, Kuznetsov AA, Matrosov AN, Korzun VM, Verzhutsky DB, Vershinin SA, et al. Epizootic activity of natural plague foci of the Russian Federation in 2008–2017 and forecast for 2018. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2018; (1): 50-55. (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2018-1-50-55

6. Balakhonov SV, Verzhutski DB, Innokentjeva TI. Epidemiological evaluation of the current state of natural focus plague in Siberia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2010; 2(51): 34-37. (In Russ.).

7. Kholin AV, Sharakshanov MB, Verzhutsky DV, Korzun VM, Orgilbayar L, Gankhuyag T, et al. Results of epizootiological survey along the border areas of Kharkhira-Turgensky natural plague focus between Russia and Mongolia in 2019. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020; (2): 129-134. (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2020-2-129-134

8. Letov GS, Abramova GS. Bukhmurinsk outbreak of pneumonic plague. *Izvestiya Irkutskogo Protivochumnogo Instituta*. 1959; 20: 107-110. (In Russ.).

9. Feodorova VA, Sayapina LV, Corbel MJ, Motin VL. Russian vaccines against especially dangerous bacterial pathogens. *Emerg Microb Infect*. 2014; 3(12): e86. doi: 10.1038/emi.2014.82

10. Zverev VV, Semenov BF, Khaikov RM. *Vaccines and vaccinations: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ.).

11. Rajerison M, Darteville S, Ralafiarisoa LA, Bitam I, Tuyet Dinh Thi Ngoc, Andrianaivoarimanana V, et al. Development and evaluation of two simple, rapid immunochromatographic tests for the detection of *Yersinia pestis* antibodies in humans and reservoirs. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009; 3(4): e421. doi: 10.1371/journal.pntd.0000421

12. Levy Y, Flashner Y, Tidhar A, Zauberman A, Aftalion M, Lazar S, et al. T cells play an essential role in anti-F1 mediated rapid protection against bubonic plague. *Vaccine*. 2011; 29(40): 6866-6873. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.059

13. Philipovskiy AV, Smiley ST. Vaccination with live *Yersinia pestis* primes CD4 and CD8 T cells that synergistically protect against lethal pulmonary *Y. pestis* infection. *Infect Immun*. 2007; 75(2): 878-885. doi: 10.1128/IAI.01529-06

14. Briko NI. Assessment of the quality and effectiveness of immunization. *Lechashchiy vrach*. 2012; (10): 57-64. (In Russ.).

15. Korytov KM, Voitkova VV, Dubrovina VI, Noskov AK, Mishchenko AI, Mikhailov EP, et al. Immunological efficiency of human

plague vaccination in the Gorno-Altai high-mountain natural plague focus. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17(6): 87-97. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-87-97

16. Korytov KM, Voitkova VV, Dubrovina VI, Pyatidesyatnikova AB, Noskov AK, Glushkov EA, et al. Efficiency of human plague vaccination in Tuvian natural plague focus. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(5): 31-37. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.5

17. Bugorkova SA, Shchukovskaya TN, Mikishis NI, Klyueva SN, Kudryavtseva OM, Kravtsov AL, et al. Comprehensive immunological study of persons vaccinated with live plague vaccine living on the territory of the Pre-Caspian sand foci of the plague in the Republic of Kalmykia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17(3): 38-50. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-38-50

Сведения об авторах

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, <https://orcid.org/0000-0003-1137-6049>

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, <https://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

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, <https://orcid.org/0000-0002-0685-7625>

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, <https://orcid.org/0000-0002-6381-4517>

Глушков Эдуард Анатольевич – директор, ФКУЗ «Тувинская противочумная станция» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Акимова Ирина Сергеевна – заместитель директора, ФКУЗ «Тувинская противочумная станция» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Ондр Ненила Валерьевна – заведующая эпидемиологическим отделом, ФКУЗ «Тувинская противочумная станция» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Салчак Людмила Кимовна – руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Тыва

Сайды Алимма Алексеевна – руководитель Территориального отдела Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Тыва в Овюрском районе

Ортеней Юрий Кан-оолович – и. о. главного врача, ГБУЗ РТ «Овюрская центральная кожная больница»

Балахонов 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, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Information about the authors

Konstantin M. Korytov – Research Officer, Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: konstmikhkor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1137-6049>

Valentina I. Dubrovina – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Valentina V. Voytkova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: vvoitkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0685-7625>

Anna B. Pyatidesyatnikova – Junior Research Officer at the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: smy_irkutsk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6381-4517>

Eduard A. Glushkov – Director, Tuvian Antiplague Station of Rospotrebnadzor

Irina S. Akimova – Deputy Director, Tuvian Antiplague Station of Rospotrebnadzor

Nenila V. Ondar – Head of Epidemiology Department, Tuvian Antiplague Station of Rospotrebnadzor

Lyudmila K. Salchak – Head, Regional Office of Rospotrebnadzor in Republic of Tuva

Alimma A. Saydy – Head, Territorial Office of Rospotrebnadzor in Ovyur District

Yuri K. Orteney – Acting Chief Physician, Ovyur Central Kozhuun Hospital

Sergey V. Balakhonov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Вклад авторов

Корытов К.М. – планирование эксперимента, оперативные командировки, постановка реакций, учёт и анализ результатов, написание статьи.

Дубровина В.И. – планирование эксперимента, анализ результатов, написание статьи.

Войткова В.В. – планирование эксперимента, оперативные командировки, анализ результатов, оформление статьи.

Пятидесятникова А.Б. – оперативные командировки, постановка реакций, учёт результатов.

Глушков Э.А. – работа с населением по подбору добровольцев, подготовка забора материала для исследования.

Акимова И.С. – работа с населением по подбору добровольцев, подготовка забора материала для исследования.

Ондр Н.В. – обеспечение забора материала для исследований.

Салчак Л.К. – планирование научной темы, работа с населением по подбору добровольцев.

Сайды А.А. – работа с населением по подбору добровольцев, обеспечение забора материала для исследования.

Ортеней Ю.К. – обеспечение вакцинации добровольцев и забора материала для исследований.

Балахонов С.В. – планирование научной темы, оформление статьи.

СОВРЕМЕННАЯ ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ЛЕПТОСПИРОЗАМ В ПРИБАЙКАЛЬЕ

Киселева Е.Ю.¹,
Корзун В.М.¹,
Борисов С.А.¹,
Бренёва Н.В.¹,
Тимошенко А.Ф.²,
Шаракшанов М.Б.¹,
Балахонов С.В.¹

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 ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 51, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Киселева Евгения Юрьевна,
e-mail: e.kisseleva.2010@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В настоящее время эпизоотическая ситуация по лептоспирозам в Прибайкалье изучена недостаточно. Выявление природных очагов инфекции, определение видового состава животных-носителей, этиологической структуры возбудителей лептоспирозов необходимо для планирования противоэпидемических мероприятий, а также для организации специфической профилактики.

Цель исследования: проанализировать современные особенности природной очаговости лептоспирозов на территории Прибайкалья.

Материалы и методы. Обследована территория девяти административных районов Иркутской области с 2011 по 2020 год. Отлов животных осуществляли в четырёх биотопах (околоводный, лугополевой, лесокустарниковый, остепнённый луг) и населённых пунктах. Всего добыто 1152 мелких млекопитающих 35 видов. Материал от зверьков изучен комплексом методов – бактериологическим, микроскопическим, серологическим (РМА), молекулярными (ПЦР, MALDI-ToF MS). Серогрупповая принадлежность изолированных культур определена в РМА, геномовид – на масс-спектрометре Microflex LT.

Результаты. Впервые выявлен природный очаг лептоспироза в черте г. Иркутска, в границах которого изолированы три культуры патогенных лептоспир (серогруппа *Javanica*) от мелких млекопитающих. Определены основные носители возбудителей инфекции в Прибайкалье (представители отряда насекомоядных: тундряная бурозубка, крупнозубая бурозубка, равнозубая бурозубка, обыкновенная бурозубка и отряда грызунов: полёвка-экономка, водяная полёвка, узкочерепная полёвка, серая крыса). По результатам РМА установлены серогруппы патогенных лептоспир (*Icterohaemorrhagiae*, *Grippotyphosa*, *Javanica*, *Pomona*, *Sejroe*, *Autumnalis*, *Australis*), всего серопозитивных проб – $2,4 \pm 0,45$ %. Титры антител у обследованных животных варьировали от 1 : 20 до 1 : 640. На основании результатов ПЦР-анализа средний показатель инфицированности зверьков изученной совокупности составил $16,4 \pm 1,14$ %. Положительные результаты в ПЦР получены у представителей 19 из 35 видов.

Заключение. В Прибайкалье доля животных, имевших контакт с патогенными лептоспирами, довольно высока. Природные очаги этой инфекции широко распространены в регионе; они формируются преимущественно в увлажнённых биотопах.

Ключевые слова: лептоспирозы, эпизоотологическое обследование, мелкие млекопитающие, Прибайкалье

Для цитирования: Киселева Е.Ю., Корзун В.М., Борисов С.А., Бренёва Н.В., Тимошенко А.Ф., Шаракшанов М.Б., Балахонов С.В. Современная эпизоотологическая ситуация по лептоспирозам в Прибайкалье. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 57-67. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.6

Статья получена: 04.06.2021

Статья принята: 07.10.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

CURRENT EPIDEMIOLOGICAL SITUATION ON LEPTOSPIROSIS IN THE TERRITORIES ADJACENT TO LAKE BAIKAL

Kiseleva E.Yu.¹,
Korzun V.M.¹,
Borisov S.A.¹,
Breneva N.V.¹,
Timoshenko A.F.²,
Sharakshanov M.B.¹,
Balakhonov S.V.¹

¹ Irkutsk Antiplague Research
Institute of Siberia and Far East
of Rospotrebnadzor (Trilissera str. 78,
Irkutsk 664047, Russian Federation)
² Center of Hygiene and Epidemiology
in Irkutsk Region (Trilissera str. 51,
Irkutsk 664047, Russian Federation)

Corresponding author:
Evgeniya Yu. Kiseleva,
e-mail: e.kiseleva.2010@mail.ru

ABSTRACT

Background. In presence the epizootiological situation on leptospirosis in the territories adjacent to Lake Baikal is not studied well. The showing up of natural focus, discovering of host animal's species composition and etiological structure of leptospirosis causative agents are essential to plan any epidemiological response and to organize the specific prophylaxis.

Aim: to analyze contemporary characteristics of leptospirosis natural foci at the territories adjacent to Lake Baikal.

Materials and methods. From 2011 till 2020 the territory of nine Irkutsk Region's administrative districts was investigated. Trapping has been done at four kind of sites (wetland, meadow, forest-shrub, steppified meadow) and boroughs. 1152 small mammals which belonged to 35 species were collected. Collected samples were studied by complex of methods. Serogroup belonging was detected by micro agglutination and decomposition test, and genomic species – by Microflex LT mass analyzer.

Results. A leptospirosis natural foci in the Irkutsk city boundary was newly founded and there were isolated (from small mammals) four pathogenic cultures of leptospiras belonging to Javanica serogroup. Main hosts of causative agents at the territories adjacent to Lake Baikal were defined (insect-eating mammals: tundra shrew, large-toothed Siberian shrew, even-toothed shrew, shrew-mouse, and rodents: root vole, ground vole, narrow-skulled vole, sewer rat). By micro agglutination were defined pathogenic leptospirosis serogroups (*Icterohaemorrhagiae*, *Grippotyphosa*, *Javanica*, *Pomona*, *Sejroe*, *Autumnalis*, *Australis*), all over 2.4 ± 0.45 % seropositive. Antibody dilution at survey animals ranged from 1 : 20 to 1 : 640. On the grounds of PCR results the mean value of infected animals in studied sample was 16.4 ± 1.14 %. Positive PCR findings were at 19 from 35 animal species.

Conclusion. At the territories adjacent to Lake Baikal In the Baikal region, the proportion of animals that have had contact with pathogenic leptospira is quite high. Natural focus of this infection are highly pervasive in this region, they are evolved mainly in dewy sites.

Key words: leptospirosis, epizootological survey, small mammals, the territories adjacent to Lake Baikal

For citation: Kiseleva E.Yu., Korzun V.M., Borisov S.A., Breneva N.V., Timoshenko A.F., Sharakshanov M.B., Balakhonov S.V. Current epidemiological situation on leptospirosis in the territories adjacent to Lake Baikal. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 57-67. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.6

Received: 04.06.2021
Accepted: 07.10.2021
Published: 17.11.2021

ВВЕДЕНИЕ

Лептоспирозы – группа нетрансмиссивных природно-очаговых инфекций бактериальной природы, занимающих одно из ведущих мест среди зоонозов по широте распространения природных и антропоургических очагов [1, 2, 3, 4, 5].

В Прибайкалье случаи лептоспирозной инфекции официально начали регистрировать с 1951 г. Заболевание чаще выявляли среди населения, проживающего в районах с развитым животноводством. Контингент заболевших составляли скотники, доярки, телятницы, свиноводы, рабочие мясокомбинатов, ветеринарные работники, охотники-промысловики. Заражение людей происходило контактным и водным путями, основными источниками инфекции служили свиньи, крупный рогатый скот и различные виды мелких млекопитающих [6, 7, 8].

Впервые целенаправленное изучение территорий Прибайкалья на лептоспироз провели с 1967 по 1973 г. сотрудники Иркутского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии. Были обследованы 15 районов Иркутской области, обработан значительный объём полевого материала от диких мелких млекопитающих ($n = 1026$), проведено большое количество серологических реакций сывороток крови людей ($n = 4127$) и сельскохозяйственных животных ($n = 4784$). Обширные исследования позволили выявить природные очаги заболевания, установить преимущественную циркуляцию патогенных лептоспир серологических групп *Pomona*, *Hebdomadis*, *Tarassovi* и реже *Icterohaemorrhagiae*, *Grippotyphosa* [9, 10].

В настоящее время эпизоотическая ситуация по лептоспирозам в Прибайкалье и в целом по Сибири остаётся неясной. В этой связи представляется необходимым исследовать региональные закономерности циркуляции лептоспирозной инфекции, поскольку это важно как для практической медицины, так и для изучения вопросов природной очаговости. Сведения по выявлению энзоотических территорий, видового состава животных-носителей, этиологической структуры возбудителей лептоспирозов необходимы для совершенствования эпидемиологического надзора за лептоспирозами [11–14].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение современных особенностей природной очаговости лептоспирозов в Прибайкалье.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эпизоотологическое обследование проводилось в 2011–2020 гг. в границах девяти административных районов Иркутской области (Жигаловский, Заларинский, Зиминский, Иркутский, Нижнеудинский, Нукутский, Ольхонский, Усть-Илимский, Эхирит-Булагатский) и в г. Ир-

кутске; отлов животных был произведён на 41 точке (рис. 1). Мелких млекопитающих добывали дилками «Геро», живоловками, капканами и конусами на ловчих канавках. Определение видовой принадлежности осуществляли в основном по строению черепа и зубов [15–19]. Всего изучено на лептоспирозы 1152 мелких млекопитающих 35 видов (табл. 1). Для бактериологических исследований зверьки отлавливались живыми, поскольку это повышает вероятность выделения возбудителя [20, 21].

Для исследований у животных брали почку и фильтр-отпечаток крови из сердца. Лабораторный анализ осуществляли бактериологическим (посев на жидкие питательные среды), микроскопическим (микроскопия в тёмном поле), серологическим (реакция микроагглютинации – РМА) и молекулярными методами (полимеразная цепная реакция – ПЦР, времяпролётная масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией – MALDI-ToF MS).

Сразу после вскрытия животного делали посев коровьего вещества почки на жидкие питательные среды Ферворта – Вольфа и Элленгаузена – МакКалеха в модификации Джонсона – Харриса – ЕМЖН (Becton Dickinson, США). Всего выполнен 461 посев. Их инкубировали при 28 °C в течение трёх недель. Препараты почек животных изучали методом «темнопольной» микроскопии на 7-е, 14-е и 21-е сутки.

Для постановки РМА в качестве антигена использовали диагностический набор 7–10-дневных культур 11 эталонных штаммов лептоспир. Манипуляции проводили согласно действующим методическим указаниям. Всего в РМА исследовали 1152 фильтра-отпечатка крови из сердца отловленных животных.

Молекулярно-генетическим методом исследовали 1053 пробы почек мелких млекопитающих. ПЦР-диагностику выполняли в соответствии с действующими методическими рекомендациями. Экстракцию суммарного препарата ДНК/РНК осуществляли с помощью сертифицированного набора «РИБО-преп». ПЦР в режиме реального времени ставили с тест-системой «АмплиСенс[®] *Leptospira*-FL» или «ЛПС» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва) на амплификаторе Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия).

Серогрупповую принадлежность трёх изолированных штаммов определяли в РМА с «Набором сывороток групповых агглютинирующих лептоспирозных» («Армавирская биофабрика», Армавир).

При работе на масс-спектрометре Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия) использовали параметры отношения массы иона к его заряду (m/z) от 2000 до 20 000, спектры снимали при напряжении IonSource 1 (IS1) 20,0 кВ, IonSource 2 (IS2) 18,05 кВ, напряжении на фокусирующей линзе – 6,00 кВ, частоте азотного лазера – 60 Гц. Каждый спектр получали путём суммирования шести одиночных спектров (240 импульсов лазера). В качестве калибровочного стандарта и положительного контроля анализа использовали белковый экстракт штамма *E. coli* DH5a (ref. № 255343; Bruker Daltonics, Германия). Анализ спектров и идентификацию выполняли



РИС. 1.

Места сбора полевого материала при эпизоотологическом обследовании Прибайкалья на лептоспироз: 1 – реки; 2 – границы административных районов Иркутской области; 3 – районные центры; 4 – обследованные административные районы Иркутской области (1 – Жигаловский, 2 – Заларинский, 3 – Зиминский, 4 – Иркутский, 5 – Нижнеудинский, 6 – Нукутский, 7 – Ольхонский, 8 – Усть-Илимский, 9 – Эхирит-Булагатский); 5 – точки отлова животных; 6 – граница Иркутской области

FIG. 1.

Collecting ground while epizootiological survey territories adjacent to Lake Baikal on leptospirosis: 1 – rivers; 2 – boundary lines of Irkutsk Region's administrative districts; 3 – regional centers; 4 – surveyed Irkutsk Region's administrative districts (1 – Zhigalovsky, 2 – Zalarinsky, 3 – Ziminsky, 4 – Irkutsky, 5 – Nizhneudinsky, 6 – Nukutsky, 7 – Olkhonsky, 8 – Ust-Ilimsky, 9 – Ekhirit-Bulagatsky); 5 – trapping spots; 6 – boundary line of Irkutsk Region

с использованием программного обеспечения MALDI Biotyper 3.0. Заключение о таксономической принадлежности штамма осуществляли на основании значения индекса совпадения (SV, score value): $SV \geq 2,3$ – достоверная идентификация до вида; SV в диапазоне 2,000–2,299 – достоверная идентификация до рода, вероятная идентификация до вида; SV в диапазоне 1,7–1,999 – вероятная идентификация до рода и $SV < 1,7$ – недостоверный результат.

Статистическая обработка результатов проведения стандартными методами вариационной статистики, в частности, при сравнении отдельных выборок использован метод Стьюдента для качественных признаков [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении эпизоотологического обследования территорий Прибайкалья отлов большинства животных осуществлялся в увлажнённых биотопах, поскольку циркуляция лептоспир в природных очагах непосредственно связана с водной средой. В таких условиях добыты млекопитающие 35 видов, из них 20 представлены небольшим количеством особей (1,5 % и менее от общего числа животных) или только единичными экземплярами. Наиболее массовый вид из отряда грызунов – это полёвка-экономка (*Alexandromys oeconomus* Pallas, 1776); всего было добыто 266 зверьков, что составило 31,0 % от общего числа отловленных грызунов ($n = 857$). Доминирующий в отловах вид из отряда насекомоядных – бурозуб-

ТАБЛИЦА 1
КОЛИЧЕСТВО ОТЛОВЛЕННЫХ МЕЛКИХ
МЛЕКОПИТАЮЩИХ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИХ ИССЛЕДОВАНИЯ
МЕТОДАМИ РМА И ПЦР

TABLE 1
QUANTITY OF COLLECTED SMALL MAMMALS
AND RESULTS OF ANALYSIS BY PCR AND MICRO
AGGLUTINATION TEST

№	Вид	РМА			ПЦР		
		<i>n</i> *	+	% (+)	<i>n</i>	+	% (+)
1	Крот алтайский	3	0	0	3	0	0
2	Обыкновенная бурозубка	68	0	0	60	9	15,0 ± 4,61
3	Тундряная бурозубка	117	2	1,7 ± 1,18	110	28	25,5 ± 4,16
4	Крупнозубая бурозубка	22	1	4,6 ± 4,47	15	7	46,7 ± 12,88
5	Средняя бурозубка	28	0	0	25	1	4,0 ± 3,92
6	Равнозубая бурозубка	11	0	0	11	3	27,3 ± 13,43
7	Бурая бурозубка	5	0	0	4	0	0
8	Крошечная бурозубка	4	0	0	4	0	0
9	Малая бурозубка	25	1	4,0 ± 3,92	20	0	0
	Всего (Отряд Насекомоядные)	283	4	1,4 ± 0,70	252	48	19,0 ± 2,47
10	Заяц беляк	7	0	0	9	1	11,1 ± 10,47
	Всего (Отряд Зайцеобразные)	7	0	0	9	1	11,1 ± 10,47
11	Обыкновенная белка	1	1	-	1	0	0
12	Азиатский бурундук	5	0	0	5	0	0
13	Длиннохвостый суслик	38	3	7,9 ± 4,38	38	3	7,9 ± 4,38
14	Лесная мышовка	10	1	10,0 ± 9,49	10	1	10,0 ± 9,49
15	Барабинский хомячок	3	0	0	3	0	0
16	Лесной лемминг	1	0	0	1	0	0
17	Ондатра	40	3	7,5 ± 4,16	10	1	10,0 ± 9,49
18	Красно-серая полёвка	28	1	3,6 ± 3,52	27	1	3,7 ± 3,63
19	Красная полёвка	71	1	1,4 ± 1,39	64	6	9,4 ± 3,65
20	Водяная полёвка	26	2	7,7 ± 5,23	26	6	23,1 ± 8,27
21	Узкочерепная полёвка	81	2	2,5 ± 1,73	81	14	17,3 ± 4,20
22	Полёвка-экономка	266	8	3,0 ± 1,05	266	67	25,2 ± 2,66
23	Полёвка Максимовича	4	0	0	4	0	0
24	Монгольская полёвка	1	0	0	1	0	0
25	Восточноевропейская полёвка	65	0	0	63	6	9,5 ± 3,69
26	Тёмная полёвка	20	0	0	19	0	0
27	Мышь-малютка	5	0	0	5	1	20 ± 17,89
28	Восточноазиатская мышь	71	1	1,4 ± 1,39	70	6	8,6 ± 3,35
29	Полевая мышь	13	0	0	13	0	0
30	Домовая мышь	14	1	7,1 ± 6,86	14	1	7,1 ± 6,86
31	Серая крыса	93	0	0	65	11	16,9 ± 4,65
32	Черная крыса	1	0	0	1	0	0
	Всего (Отряд Грызуны)	857	24	2,8 ± 0,56	787	124	15,8 ± 1,30
33	Ласка	1	0	0	1	0	0
34	Горностай	3	0	0	3	0	0
35	Степной хорь	1	0	0	1	0	0
	Всего (Отряд Хищные)	5	0	0	5	0	0
	<i>Итого</i>	1152	28	2,4 ± 0,45	1053	173	16,4 ± 1,14

Примечание. *n** – количество отловленных и исследованных зверьков; *n* – количество исследованных зверьков; + – количество положительных проб; % (+) – процент положительных проб.

ка тундряная (*Sorex tundrensis* Merriam, 1900) – 117 зверьков (41,3 %; $n = 283$) (табл. 1).

В популяциях исследованных животных доказана циркуляция патогенных лептоспир. Прямым подтверждением этого служит обнаружение генетического материала бактерий в пробах почек зверьков. ПЦР-анализ позволил определить средний показатель инфицированности изученной совокупности – $16,4 \pm 1,14$ %. Положительные результаты методом ПЦР получены у представителей 19 из 35 обследованных таксонов мелких млекопитающих Прибайкалья. При этом виды животных, у которых не детектированы специфические фрагменты генетического материала патогенных лептоспир, представлены в исследовании единичными особями (табл. 1).

Носителями патогенных лептоспир являются многие представители отрядов насекомоядных и грызунов.

Инфицированность зверьков отряда насекомоядных, по результатам ПЦР, составила $19,0 \pm 2,47$ % ($n = 252$), отряда грызунов – $15,8 \pm 1,30$ % ($n = 787$), и статистически значимо не различалась. На основании результатов исследований молекулярно-генетическим методом выявлено, что наибольшее эпизоотическое значение в природных очагах лептоспироза имеют несколько видов из отряда насекомоядных: тундряная бурозубка, крупнозубая бурозубка, равнозубая бурозубка, обыкновенная бурозубка и из отряда грызунов: полёвка-экономка, водяная полёвка, узкочерепная полёвка, серая крыса (табл. 1).

При исследовании полученного материала на наличие специфических антител к возбудителям лептоспирозов из 1152 проб серопозитивными оказались 28 ($2,4 \pm 0,45$ %). Антитела к патогенным лептоспирам об-

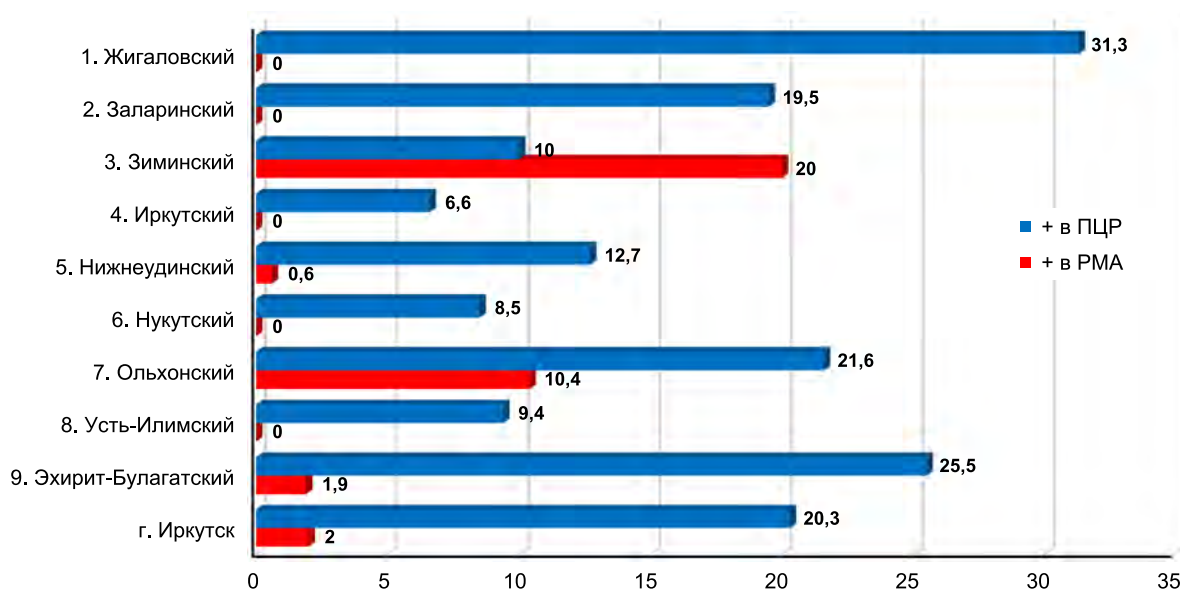


РИС. 2.

Частота обнаружения (%) положительных результатов в материале от млекопитающих, отловленных в разных районах Иркутской области

FIG. 2.

Frequency of disclosure (percentage of positivity) in the samples from mammals, which were collected in different districts of Irkutsk Region

ТАБЛИЦА 2

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПАТОГЕННЫХ ЛЕПТОСПИР, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ СРЕДИ МЕЛКИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ В ПРИБАЙКАЛЬЕ, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ РМА

TABLE 2

ETIOLOGICAL STRUCTURE OF PATHOGENIC LEPTOSPIRAS, CIRCULATING INTO SMALL MAMMALS AT THE TERRITORIES ADJACENT TO LAKE BAIKAL, ACCORDING TO MICRO AGGLUTINATION TEST RESULTS

Серогруппа	Число положительных проб в РМА	Частота встречаемости (%)
<i>Icterohaemorrhagiae</i>	9	$0,78 \pm 0,26$
<i>Grippotyphosa</i>	9	$0,78 \pm 0,26$
<i>Javanica</i>	8	$0,70 \pm 0,25$
<i>Pomona</i>	2	$0,17 \pm 0,12$
<i>Sejroe</i>	1	$0,09 \pm 0,09$
<i>Autumnalis</i>	1	$0,09 \pm 0,09$
<i>Australis</i>	1	$0,09 \pm 0,09$

наружены у животных 14 видов. Представители этих видов также положительны и в ПЦР (табл. 1).

Рассмотрение пространственной приуроченности животных, у которых были выявлены фрагменты нуклеиновых кислот патогенных лептоспир и антитела к ним, показало, что они обнаруживаются на всех обследованных территориях (рис. 2).

При изучении этиологической структуры возбудителей лептоспирозов в материале от зверьков выявлены антитела к семи серогруппам патогенных лептоспир *Icterohaemorrhagiae*, *Grippotyphosa*, *Javanica*, *Pomona*, *Sejroe*, *Autumnalis*, *Australis* (табл. 2). При этом три первые серогруппы встречаются существенно чаще, чем четыре последние. Титры антител у обследованных животных варьировали от 1 : 20 до 1 : 640. На основании результатов РМА этиологическая структура возбудителей лептоспи-

розов, циркулирующих среди мелких млекопитающих на территории Эхирит-Булагатского района представлена серогруппами *Pomona*, *Javanica* и *Grippotyphosa*; в Ольхонском районе – серогруппами *Javanica*, *Grippotyphosa* и *Icterohaemorrhagiae*; в Зиминском районе – *Javanica*, *Grippotyphosa*, *Icterohaemorrhagiae* и *Autumnalis*, в Нижнеудинском районе – *Javanica*; в г. Иркутске – *Javanica*, *Pomona*, *Sejroe* и *Australis*. В Нукутском, Заларинском, Жигаловском, Усть-Илимском и Иркутском районах серопозитивных проб не выявлено, хотя во всех из них были получены положительные результаты в ПЦР.

В таблице 3 отражены серогруппы патогенных лептоспир, выявленные в РМА среди определённых видов зверьков. Полученные данные показывают, что в циркуляцию серогрупп *Icterohaemorrhagiae*, *Grippotyphosa*, *Javanica* вовлечён широкий круг носителей. При этом

ТАБЛИЦА 3
НОСИТЕЛИ ПАТОГЕННЫХ ЛЕПТОСПИР СРЕДИ МЕЛКИХ
МЛЕКОПИТАЮЩИХ ПРИБАЙКАЛЬЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ
РМА

TABLE 3
HOSTS OF PATHOGENIC LEPTOSPIRAS BETWEEN SMALL
MAMMALS AT THE TERRITORIES ADJACENT TO LAKE
BAIKAL

Серогруппа лептоспир	Вид животного-носителя	Количество позитивных животных
<i>Icterohaemorrhagiae</i>	Длиннохвостый суслик	3
	Тундрная бурозубка	1
	Малая бурозубка	1
	Ондатра	1
	Красно-серая полёвка	1
	Красная полёвка	1
	Узкочерепная полёвка	1
<i>Grippotyphosa</i>	Полёвка-экономка	6
	Малая бурозубка	1
	Водяная полёвка	1
	Узкочерепная полёвка	1
<i>Javanica</i>	Тундрная бурозубка	1
	Крупнозубая бурозубка	1
	Малая бурозубка	1
	Обыкновенная белка	1
	Лесная мышовка	1
	Водяная полёвка	1
	Восточноазиатская мышь	1
	Домовая мышь	1
<i>Pomona</i>	Полёвка-экономка	2
<i>Sejroe</i>	Ондатра	1
<i>Autumnalis</i>	Малая бурозубка	1
<i>Australis</i>	Ондатра	1

Icterohaemorrhagiae обнаруживается чаще всего у длиннохвостого суслика (*Urocyon undulatus* Pallas, 1779), *Grippytyphosa* – у полёвки-экономки (*Alexandromys oeconomus* Pallas, 1776). По серогруппам *Pomona*, *Sejroe*, *Autumnalis*, *Australis* имеются только единичные находки.

Далее оценим частоту обнаружения фрагментов нуклеиновых кислот патогенных лептоспир и антител к ним у мелких млекопитающих, отловленных в различных биотопах. В увлажнённых местах, расположенных в пониженных формах рельефа, где в основном проводили добычу животных, выделено четыре биотопа: лугополевой, лесокустарниковый, околородный и остепнённый луг. Во всех из них были получены положительные результаты, при этом показатели значительно различались. Кроме того, исследовались млекопитающие из населённых пунктов. Видовое разнообразие животных в лугополевом биотопе представлено 23 таксонами, в лесокустарниковом – 25, в околородной – 5, в остепнённом лугу – 3, в населённом пункте – 4.

Сравнение частоты обнаружения генетического материала патогенных лептоспир показывает, что в околородном и лугополевом биотопах наблюдаются наибольшие показатели – $26,5 \pm 5,11$ и $20,2 \pm 1,69\%$ (табл. 4). Эти значения существенно выше, чем в лесокустарниковом биотопе и остепнённом лугу; между 1 и 2 $t = 5,12$, $p < 0,001$; между 1 и 4 $t = 2,92$, $p < 0,01$; между 2 и 3 $t = 3,41$, $p < 0,001$; между 3 и 4 $t = 3,00$, $p < 0,01$ (нумерация сравниваемых биотопов приведена в табл. 4). При сопоставлении показателей серологического исследования наибольшее значение выявлено в околородном биотопе и остепнённом лугу. Частота положительных находок в околородном биотопе статистически значимо выше, чем в лугополевом и лесокустарниковом биотопах, так, между 1 и 3 $t = 2,31$, $p < 0,05$; между 2 и 3 $t = 2,66$, $p < 0,01$. Результаты наших исследований подтверждают, что оптимальным местом для циркуляции патогенных лептоспир является околородный биотоп, поскольку это среда обитания основных носителей инфекции. В целом это согласуется с данными работ других авторов [21, 23], где аналогично указывается на приуроченность природных очагов лептоспирозов к увлажнённым станциям.

Промежуточные значения частоты встречаемости фрагментов нуклеиновых кислот патогенных лептоспир по сравнению с показателями в открытых станциях были получены в материале из населённых пунктов, в то время как серопозитивных животных там не было обнаружено. Обращает на себя внимание, что в населённых пунктах из четырёх отловленных видов положительные результаты были получены только у зверьков одного вида (серая крыса).

Неопровержимое доказательство циркуляции возбудителей лептоспирозов в природе на территории Прибайкалья – это изоляция культур патогенных лептоспир от диких мелких млекопитающих. Бактериологическим методом (посев на жидкие питательные среды кусочка почечной ткани зверьков) были выделены три штамма микроорганизмов рода *Leptospira* – из них два (4-I, 5-I) от бурозубки тундрной и один (108-I) от водной полёвки; животные были отловлены на территории озёрно-болотного комплекса в черте г. Иркутска. Принадлежность изолированных культур к серогруппе *Javanica* определили в РМА с коммерческими антисыворотками (титр реакции штаммов: 4-I – 1 : 8000, 5-I – 1 : 4000, 108-I – 1 : 25 000). Проведение масс-спектрометрического анализа поверхностных белков показало, что исследуемые культуры относятся к виду *L. borgpetersenii*, в который входят отдельные представители серогруппы *Javanica*.

Представляется интересным сопоставить результаты, полученные в ходе выполненных работ, с данными, отражёнными в исследованиях Г.А. Некипеловой и соавт. [9, 10]. В период с 1968 по 1972 г. было исследовано 1026 мелких млекопитающих двенадцати видов, изолировано четыре штамма патогенных лептоспир. Авторами на основании результатов серологических исследований выявлены семь видов мелких млекопитающих, участвующих в циркуляции патогенных лептоспир, из них у четырёх видов (полёвка-экономка, узкохвостая полёвка, мышь домовая, суслик длиннохвостый) обнаружены АТ и в нашей работе.

Видовой состав мелких млекопитающих, обследованных нами, включает 35 таксонов против 12 таковых

ТАБЛИЦА 4
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ МАТЕРИАЛА
ОТ МЕЛКИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ, ОТЛОВЛЕННЫХ
В РАЗЛИЧНЫХ БИОТОПАХ

№	Место отлова	РМА				ПЦР			
		всего	+	% (+)	виды (+)	всего	+	% (+)	виды (+)
1	Лугополевой биотоп	570	12	2,1 ± 0,60	7	568	115	20,2 ± 1,69	12
2	Лесокустарниковый биотоп	347	4	1,2 ± 0,57	4	309	26	8,4 ± 1,58	10
3	Околородный биотоп	105	9	8,6 ± 2,73	3	75	20	26,7 ± 5,11	4
4	Остепнённый луг	31	3	9,7 ± 5,31	1	31	2	6,5 ± 4,41	2
5	Населённый пункт	99	0	0 ± 0,99	0	71	10	14,1 ± 4,13	1

Примечание. + – количество положительных проб; % (+) – процент положительных проб; виды (+) – число видов ММ с положительными результатами реакций.

TABLE 4
RESULTS OF SMALL MAMMALS' SAMPLES EXAMINATION,
COLLECTED FROM DIFFERENT SITES

в работе Г.А. Некипеловой и соавт. [9, 10], это позволило выявить заметно больше видов зверьков (21), участвующих в циркуляции патогенных лептоспир в Прибайкалье.

Существенным отличием современных исследований от работ, проведённых в 1970-х годах, является применение ПЦР и масс-спектрометрии. Методы молекулярной биологии, безусловно, расширяют информативность лабораторного анализа, но в случае с лептоспирозной инфекцией «золотым стандартом» всё же является РМА. Постановка серологической реакции даёт возможность качественно и количественно определить наличие в материале АТ к той или иной серогруппе патогенных лептоспир.

Важно отметить, что доля инфицированности мелких млекопитающих в 1968–1972 гг. по результатам РМА составляла 1,9 %, что незначительно отличается от показателя, полученного в наших исследованиях – $2,4 \pm 0,45$ %. Кроме того, среди диких животных Прибайкалья в 1970-е годы обнаруживали штаммы пяти серогрупп (*Pomona*, *Hebdomadis*, *Tarassovi*, и реже *Icterohaemorrhagiae*, *Grippotyphosa*), тогда как в настоящее время с высокой долей вероятности можно полагать, что серопейзаж изменился – его составляют патогенные лептоспиры серогрупп *Icterohaemorrhagiae*, *Javanica*, *Grippotyphosa*, *Pomona*, *Sejroe*, *Autumnalis*, *Australis*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведённых исследований проанализирована текущая эпизоотическая ситуация в Прибайкалье. Впервые был выявлен природный очаг лептоспироза в черте г. Иркутска, обусловленный циркуляцией патогенных лептоспир серогруппы *Javanica*, что представляет потенциальный риск заражения людей этой инфекцией. На основании данных лабораторных исследований подтверждена циркуляция патогенных лептоспир серогрупп *Icterohaemorrhagiae*, *Javanica*, *Grippotyphosa*, *Pomona*, *Sejroe*, *Autumnalis*, *Australis*. Определены доминирующие и второстепенные виды зверьков-носителей. Установлено, что в эпизоотический процесс чаще вовлекаются представители отряда насекомых: тундряная бурозубка, крупнозубая бурозубка, равнозубая бурозубка, обыкновенная бурозубка и отряда грызунов: полёвка-экономка, водяная полёвка, узкочерепная полёвка, серая крыса, а всего из 35 изученных видов у 21 выявлены положительные результаты на лептоспироз.

Проведённое эпизоотологическое обследование показало, что в Прибайкалье доля животных, имевших контакт с патогенными лептоспирами довольно высока, а природные очаги этой инфекции широко распространены в регионе.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьина Ю.В. Лептоспирозы людей и животных: тенденции распространения и проблемы профилактики. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010; 2(51): 13-16.
2. Соболева Г.Л., Ананьина Ю.В., Непоклонова И.В. Актуальные вопросы лептоспироза людей и животных. *Российский ветеринарный журнал*. 2017; 8: 14-18.
3. Городин В.Н., Мойсова Д.Л., Бахтина В.А., Зотов С.В. Тренды современного лептоспироза. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23(2): 93-100. doi: 10.18821/1560-9529-2018-23-2-93-100
4. Бренёва Н.В., Балахонов С.В. Вопросы эндемичности и энзоотичности лептоспирозов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2019; 5: 118-125.
5. Чупрунова С.В., Алешковская Е.С., Ситников И.Г. Клинические особенности лептоспирозов в Ярославской области. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2020; 10(4): 57-62. doi: 10.18565/epidem.2020.10.4.57-62
6. Краминский В.А., Краминская Н.Н., Каракашлы З.К., Живоляпина Р.Р., Перевозников В.А. Серологическая разведка северо-западных районов Иркутской области по природно-очаговым инфекциям. *Доклады Иркутского противочумного института*. 1961; 1: 80-81.
7. Краминская Н.Н. Лептоспироз Саксегбинг у свиней в Иркутской области. *Доклады Иркутского противочумного института*. 1962; 3: 98-99.
8. Краминская Н.Н., Лемешко И.П., Налетова Л.Е. Первый бактериологически подтверждённый случай лептоспироза в Иркутской области. *Доклады Иркутского противочумного института*. 1969; 8: 205-207.
9. Некипелова Г.А. Лептоспирозы в южной части Восточной Сибири. *Вопросы инфекционной патологии (тезисы докладов итоговой научной конференции Иркутского НИИЭМ, Иркутск)*. 1972; 2: 228-232.
10. Некипелова Г.А., Горин О.З., Еропов В.И. Вопросы прогнозирования некоторых природноочаговых инфекций на территории Восточной Сибири. *Научная и техническая молодёжь Восточной Сибири: Материалы конференции*. Иркутск. 1969; 1: 12-14.
11. Коренберг Э.И. (ред.). *Природная очаговость болезней: исследования института Гамалеи РАМН: Сборник научных трудов*. М.: Рузаки; 2003.
12. Транквилевский Д.В., Квасов Д.А., Мещерякова И.С., Михайлова Т.В., Кормилицына М.И., Демидова Т.Н., и др. Вопросы организации мониторинга природных очагов инфекций опасных для человека. Планирование, проведение и анализ результатов полевых наблюдений. *Здоровье населения и среда обитания*. 2014; 8(257): 38-43.
13. Транквилевский Д.В., Царенко В.А., Жуков В.И. Современное состояние эпизоотологического мониторинга за природными очагами инфекций в Российской Федерации. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2016; 2: 19-24.
14. Транквилевский Д.В. Об инфицированности мелких млекопитающих возбудителями зоонозов в Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания*. 2016; 10(283): 53-56.
15. Юдин Б.С. *Насекомоядные млекопитающие Сибири. Определитель*. Новосибирск: Наука; 1971.

16. Юдин Б.С. *Насекомоядные млекопитающие Сибири*. Определитель. Новосибирск: Наука; 1989.
17. Литвинов Н.И. *Определитель млекопитающих Иркутской области*. Иркутск; 2003.
18. Громов И.М., Поляков И.Я. *Полёвки (Microtinae). Фауна СССР. Млекопитающие*. Л.: Наука; 1977; 3(8).
19. Громов И.М., Гуреев А.А., Новиков Г.А., Соколов И.И., Стрелков П.П., Чапский К.К. *Определители по фауне СССР, Выпуск 82. Млекопитающие фауны СССР. Часть 1*; М.: Академия наук СССР; 1963.
20. Ананьин В.В. *Лептоспирозы людей и животных*. М.: Медицина; 1971.
21. Ананьин В.В., Карасева Е.В. *Природная очаговость лептоспирозов*. М.: Медгиз; 1961.
22. Закс Л. *Статистическое оценивание*. М.: Статистика; 1976.
23. Дранкин Д.И., Годлевская М.В. *Лептоспироз*. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та; 1988.

REFERENCES

1. Ananyina JuV. Human and animal leptospiroses: Prevalence trends and preventive measures. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2010; 2(51): 13-16. (In Russ.).
2. Soboleva GL, Ananyina YuV, Nepoklonova IV. Actual problems of human and animal leptospirosis. *Russian Veterinary Journal*. 2017; 8: 14-18. (In Russ.).
3. Gorodin VN, Moysova DL, Bakhtina VA, Zotov SV. Trends of contemporary leptospirosis. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2018; 23(2): 93-100. (In Russ.). doi: 10.18821/1560-9529-2018-23-2-93-100
4. Breneva NV, Balakhonov SV. Endemicity and enzooticity aspects of leptospirosis. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2019; 5: 118-125. (In Russ.).
5. Chuprunova SV, Aleshkovskaya ES, Sitnikov IG. Clinical features of leptospirosis in the Yaroslavl Region. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current items*. 2020; 10(4): 57-62. (In Russ.). doi: 10.18565/epidem.2020.10.4.57-62
6. Kraminskiy VA, Kraminskaya NN, Kakakashliy ZK, Zhyvolypina RR, Perevoznikov VA. Serological surveillance of North-Western areas of Irkutsk Region for natural focal infections. *Doklady Irkutskogo protivochumnogo instituta*. 1961; 1: 80-81. (In Russ.).
7. Kraminskaya NN. The Saxkoebing leptospirosis at pigs in Irkutsk Region. *Doklady Irkutskogo protivochumnogo instituta*. 1962; 3: 98-99. (In Russ.).

8. Kraminskaya NN, Lemesheko IP, Naletova LE. The first bacteriologically confirmed case of leptospirosis in Irkutsk Region. *Doklady Irkutskogo protivochumnogo instituta*. 1969; 8: 205-207. (In Russ.).
9. Nekipelova GA. Leptospirosis in southern part of Eastern Siberia. *Voprosy infektsionnoy patologii: Tezisy dokladov itogovoy nauchnoy konferentsii Irkutskogo NIIE*. 1972; 2: 228-232. (In Russ.).
10. Nekipelova GA, Gorin OZ, Eropov VI. Issues of focal infections prognosis at the Eastern Siberia's territory. *Nauchnaya i tekhnicheskaya molodezh' Vostochnoy Sibiri: Materialy konferentsii*. Irkutsk. 1969; 1: 12-14. (In Russ.).
11. Korenberg EI (ed.). *Natural focus of diseases: Research of the Gamaleya Institute of the Russian Academy of Medical Sciences: Collection of scientific papers*. Moscow: Rusaki; 2003. (In Russ.).
12. Trankvilevskiy DV, Kvasov DA, Meshcheryakova IS, Mikhailova TV, Kormilitsina MI, Demidova TN, et al. Problems of organization of monitoring dangerous focal infections. Planning, holding and analysis of site studies. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2014; 8(257): 38-43. (In Russ.).
13. Trankvilevskiy DV, Tsarenko VA, Zhukov VI. Current situation in epizootological monitoring on natural focal diseases in Russian Federation. *Medical Parasitology and Parasitic diseases Journal*. 2016; 2: 19-24. (In Russ.).
14. Trankvilevskiy DV. On about contamination of small mammals by zoonotic causative agents. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2016; 10(283): 53-56. (In Russ.).
15. Yudin BS. *Insect-eating mammals of Siberia. Species indicator*. Novosibirsk: Nauka; 1971. (In Russ.).
16. Yudin BS. *Insect-eating mammals of Siberia. Species indicator*. Novosibirsk: Nauka; 1989. (In Russ.).
17. Litvinov NI. *Species indicator for mammals of Irkutsk region*. Irkutsk; 2003. (In Russ.).
18. Gromov IM, Polyakov IYa. *Voles (Microtinae). Fauna of USSR. Mammals*. Nauka; 1977; 3(8). (In Russ.).
19. Gromov IM, Gureev AA, Novikov GA, Sokolov II, Strelkov PP, Chapskiy KK. *Species indicator of USSR fauna. Issue 82. Mammals of USSR. Part 1*. Moscow: The Academy of Science of the USSR; 1963. (In Russ.).
20. Ananyin VV. *Human and animal leptospirosis*. Moscow: Meditsina; 1971. (In Russ.).
21. Ananyin VV, Karaseva EV. *Natural nidality of leptospirosis*. Moscow: Medgiz; 1961. (In Russ.).
22. Zaks L. *Statistical estimation*. Moscow: Statistika; 1976. (In Russ.).
23. Drankin DI, Godlevskaya MV. *Leptospirosis*. Saratov: Izdatelstvo Saratovskogo universiteta; 1988. (In Russ.).

Сведения об авторах

Киселева Евгения Юрьевна – врач-бактериолог отдела биологического и технологического контроля, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: e.kiseleva.2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3965-9801>

Корзун Владимир Михайлович – доктор биологических наук, заведующий зоолого-паразитологическим отделом, 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, <https://orcid.org/0000-0003-1947-5252>

Борисов Сергей Анатольевич – лаборант-исследователь зоолого-паразитологического отдела, 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, <https://orcid.org/0000-0003-1781-0846>

Бренёва Наталья Владимировна – ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии, 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, <https://orcid.org/0000-0002-9207-7536>

Тимошенко Александр Федорович – зоолог отделения особо опасных инфекций микробиологической лаборатории лабораторного отдела, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области», <https://orcid.org/0000-0003-1503-1857>

Шаракшанов Мунко Баярович – врач-эпидемиолог отдела санитарной охраны территории 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, <https://orcid.org/0000-0002-1114-1795>

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: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Information about the authors

Evgeniya Yu. Kiseleva – Bacteriologist of the Biological and Technological Control Department, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: e.kiseleva.2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3965-9801>

Vladimir M. Korzun – Dr. Sc. (Biol.), the Head of the Zoo-parasitological Department, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1947-5252>

Sergey A. Borisov – Research Assistant at the Zoo-parasitological Department, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1781-0846>

Natalia V. Breneva – Leading Research Officer at the Epidemiology Department, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9207-7536>

Alexander F. Timoshenko – Zoologist of the Department of Especially Dangerous Infections of the Microbiological Laboratory of the Laboratory Department, Center of Hygiene and Epidemiology in Irkutsk Region, <https://orcid.org/0000-0003-1503-1857>

Munko B. Sharakshanov – Doctor-epidemiologist of the Department of Sanitary Protection of the Territory and Monitoring of Emergency Situations, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1114-1795>

Sergey V. Balakhonov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

ЛЕКЦИИ LECTURES

СТРУКТУРА ПИТАНИЯ РОССИЙСКИХ СТУДЕНТОВ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ АЛИМЕНТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кругликова Е.В.¹,
Чанчаева Е.А.¹,
Айзман Р.И.^{2,3}

¹ ФГБОУ ВО «Горно-Алтайский государственный университет» (649000, г. Горно-Алтайск, ул. Ленкина, 1, Россия)

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет» (630126, г. Новосибирск, ул. Виллюйская, 28, Россия)

³ ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора (630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, 7, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Чанчаева Елена Анатольевна,
e-mail: chan.73@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В работе проведён анализ данных литературы об особенностях питания студентов, обучающихся в высших учебных заведениях различных регионов России, и риска развития заболеваний, имеющих пищевую обусловленность. Они в значительной степени связаны с адаптацией студентов к обучению в вузе, отсутствием навыков самоорганизации и знаний в вопросах рационального питания. Фактическое питание студентов, с одной стороны, характеризуется недостатком поступления макронутриентов и микронутриентов, с другой – избыточным потреблением веществ, способствующих развитию ожирения. Результаты многочисленных исследований показывают общую закономерность несбалансированного питания студентов по соотношению насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, недостаточному потреблению пищевых волокон, полноценных белков и избыточному приёму простых углеводов. Дефицит пищевых волокон может приводить к изменению состава микробиоценоза пищеварительного тракта, дефициту омега-3 жирных кислот, и, следовательно, нарушению жирнокислотного состава мембраны клеток крови. У 20–40 % студентов России выявляются признаки выраженного гиповитаминоза, особенно кальциферола, что обусловлено не только его дефицитом в пищевом рационе, но и физико-географическими, климатическими и сезонными факторами. Анализ содержания основных минералов у студентов показывает достаточное содержание в организме кальция, избыток натрия и недостаток магния, калия и железа, что обусловлено как составом потребляемой пищи, так и особенностями кумуляции и экскреции этих ионов. Анализ фактического питания студентов показывает необходимость консультирования молодых людей, особенно на первых курсах обучения. Внедрение образовательной программы по вопросам оптимального питания возможно через практику кураторской работы в период адаптации первокурсников к студенческой жизни.

Ключевые слова: неполноценное питание, студенты, гиповитаминоз, минеральные элементы, коррекция питания

Статья получена: 16.07.2021

Статья принята: 13.10.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

Для цитирования: Кругликова Е.В., Чанчаева Е.А., Айзман Р.И. Структура питания российских студентов как фактор риска развития алиментарных заболеваний. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 68-80. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.7

THE STRUCTURE OF NUTRITION OF RUSSIAN STUDENTS AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF NUTRITIONAL DISEASES

Kruglikova E.V.¹,
Chanchaeva E.A.¹,
Aizman R.I.^{2, 3}

¹ Gorno-Altaysk State University
(Lenkina str. 1, Gorno-Altaysk 649000,
Russian Federation)

² Novosibirsk State Pedagogical
University (Vilyuyskaya str. 28,
Novosibirsk 630126, Russian
Federation)

³ Novosibirsk Research Institute
of Hygiene of Rospotrebnadzor
(Parkhomenko str. 7, Novosibirsk
630108, Russian Federation)

Corresponding author:
Elena A. Chanchaeva,
e-mail: chan.73@mail.ru

ABSTRACT

The paper analyzes the literature data on the peculiarities of nutrition of students studying in higher educational institutions of various regions of Russia, and the risks of developing food-related diseases. They are largely associated with the adaptation of students to study at a university, the lack of self-organization skills and a lack of knowledge in matters of rational nutrition. The actual nutrition of students, on the one hand, is characterized by a lack of macronutrients and micronutrients intake, on the other hand, by excessive consumption of substances that contribute to the development of obesity. The results of numerous studies show a general pattern of unbalanced nutrition of students in terms of the ratio of saturated and polyunsaturated fatty acids, insufficient consumption of dietary fiber, full-fledged proteins, and excessive intake of simple carbohydrates. Dietary fiber deficiency can lead to changes in the composition of the microbiocenosis of the digestive tract, a deficiency of omega-3 fatty acids, and consequently, the imbalance of fatty acid composition of the blood cell membrane. 20–40 % of Russian students show signs of severe hypovitaminosis, especially calciferol, which is caused not only by its deficiency in the diet, but also by physical, geographical, climatic and seasonal factors. The analysis of the content of the main minerals in students shows a sufficient content of calcium in the body, an excess of sodium and a lack of magnesium, potassium and iron, which is due to both the composition of the food consumed and the peculiarities of the accumulation and excretion of these ions. An analysis of the actual nutrition of students shows the need for counseling young people, especially in the first years of study. The introduction of an educational program on optimal nutrition is possible through the practice of curatorial work during the adaptation of the first-year students to student's life.

Key words: poor nutrition, students, hypovitaminosis, mineral elements, food correction

Received: 16.07.2021
Accepted: 13.10.2021
Published: 17.11.2021

For citation: Kruglikova E.V., Chanchaeva E.A., Aizman R.I. The structure of nutrition of Russian students as a risk factor for the development of nutritional diseases. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 68-80. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.7

В юношеском возрасте, в период адаптации студентов, особенно первокурсников, к обучению в вузе, в связи с интенсивностью учебных нагрузок, новыми социально-бытовыми условиями возрастает риск нарушения рационального питания, что может стать одной из причин изменения обмена веществ, и, следовательно, возникновению донозологических и нозологических проявлений заболеваний. Кроме образовательных задач, студентам необходимо решать вопросы по самоорганизации и самоконтролю, в число которых входит и обеспечение себя полноценным питанием. В юношеском возрасте продолжают энергетические процессы роста и развития, что объясняет преобладание процессов ассимиляции и высокие потребности организма в макро- и микронутриентах. По данным литературы, завершение процессов роста варьирует в пределах 17–25 лет, при этом у девушек эти процессы завершаются несколько раньше, чем у юношей. Совершенствование физических качеств (мышечной силы, координации и скоростных способности) завершается к 21 году у девушек и к 25 годам у юношей. В связи с этим необходимо восполнение энерготрат не только за счёт энергоёмких продуктов, но и за счёт сбалансированного потребления структурно-пластических нутриентов, эссенциальных веществ [1, 2, 3].

Длительное нарушение баланса в потреблении калорий чаще всего является причиной развития избыточной массы тела. Избыточная масса тела в молодом возрасте, пролонгированная в зрелый период, приобретает характер ожирения, при этом более опасно ожирение, дебютировавшее в детском и юношеском периоде, чем в период поздней зрелости. Превентивными мерами профилактики развития избыточной массы тела, ожирения и алиментарных заболеваний являются раннее выявление признаков нарушения метаболизма не столько по увеличению массы тела, сколько по увеличению жирового компонента, биохимическим показателям плазмы крови и субъективным критериям качества жизни (работоспособность, образ жизни, самочувствие и др.) [1, 3–12].

ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ РОССИЙСКИХ СТУДЕНТОВ

Студенческий период, ассоциируемый с юношеским возрастом, характеризуется формированием дефинитивного уровня морфологических и функциональных показателей организма, что требует обеспечения его адекватным по количеству, качеству и соотношению набором питательных веществ [6, 13].

По данным литературы [1, 4, 10, 11, 14], рацион российских студентов по частоте потребляемых продуктов характеризуется определённым пищевым набором (табл. 1).

Суточная потребность обучающихся в калориях, в соответствии с нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, составляет 2200–2800 ккал/сут. Фактическое же потребление калорий на 15–30 % ниже нормируемого [4, 13]. Потребление белков, жиров, углеводов у студентов в основном соответствует соотношению 1 : 1,02 : 5,88 или 1 : 1,13 : 4,97, что отклоняется от рекомендованного профиля (1 : 1 : 4) в сторону преобладания углеводной пищи в рационе [1, 4, 10, 11, 14].

Результаты многочисленных исследований показывают общую закономерность несбалансированного питания современной молодёжи по соотношению насыщенных жирных кислот (НЖК) и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), недостаточному потреблению сложных углеводов, по недостатку полноценных белков и избыточному потреблению простых углеводов [6, 13, 15].

Особенно выражено нарушение баланса макронутриентов в студенческом рационе среди этнических групп, у которых под влиянием факторов, связанных с диетической аккультурацией [16], с переходом от традиционного к урбанизированному типу питания [17, 18], привычное белково-липидное питание сменяется на преимущественно углеводное, с повышенным содержанием НЖК, дисбалансом жирных кислот (ЖК), не-

ТАБЛИЦА 1
ПИЩЕВОЙ НАБОР ПРОДУКТОВ РОССИЙСКИХ СТУДЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧАСТОТЫ ПОТРЕБЛЕНИЯ

Частота	Наименование групп пищевых продуктов
Часто потребляемые	Мясо и блюда из него, колбасные изделия, крупы, макароны, каши, кондитерские изделия, хлебобулочные изделия, майонез, растительное масло
Средне потребляемые	Свежие овощи и фрукты, молоко, молочные и кисломолочные продукты, яйца, сливочное масло, фаст-фуд, продукты быстрого приготовления, чай, кофе, газированные, сладкие напитки, солёные закуски
Редко потребляемые	Рыба, рыбные продукты и морепродукты, субпродукты, сухофрукты, орехи

TABLE 1
THE FOOD SET OF PRODUCTS OF RUSSIAN STUDENTS DEPENDING ON THE FREQUENCY OF CONSUMPTION

достатком животного белка и незаменимых аминокислот (НАК) [10, 19].

Отмечено повышенное потребление студенческой молодёжью НЖК в составе животного жира, маргарина, твёрдых растительных масел и недостаток ПНЖК с преимущественным дефицитом омега-3 (ω -3) [13, 16, 20]. В пищевом рационе молодёжи в юношеском возрасте выявлен значительный дефицит пищевых волокон (ПВ) [6, 11, 13]. По данным авторов [1, 2, 21], потребление холестерина студентами отклоняется от допустимой нормы (менее 300 г/сут.) и составляет 300–350 г/сут., что может быть обусловлено региональными особенностями питания.

Ещё одной проблемой питания студентов в России является сниженное потребление различных витаминов и минералов [1, 2, 11, 13, 18, 19]. При исследовании микронутриентного состава фактического рациона российских студентов наблюдается сниженное поступление преимущественно жирорастворимых витаминов (A, D, E, K), тиамин (B_1) и рибофлавин (B_2). Макро- и микроэлементный состав рациона характеризуется недостатком поступления магния (Mg^{2+}), кальция (Ca^{2+}), калия (K^+), железа (Fe^{2+}) и избытком натрия (Na^+), фосфора (P) [1, 2, 10, 19, 13, 20, 22, 23].

Среди гиповитаминозов особого внимания заслуживает дефицит кальциферола. Физико-географический, климатический и сезонный факторы рассматривают как преобладающие в развитии недостатка витамина D, который необходимо компенсировать поступлением его с пищей. Однако особенности питания служат дополнительным фактором в возникновении дефицита кальциферола [24, 25]. Дефицит витамина D оценивается как мировая проблема, затрагивающая разновозрастные группы населения [25, 26]. Исследования потребления витамина D с пищей анкетно-весовым методом и уровня 25(OH)D в плазме крови методом иммуноферментного анализа среди учащейся молодёжи России указывают на его недостаточность у 70–80 % обследованных [13, 27–29]. Установлена взаимосвязь содержания витамина D в сыворотке крови с частотой употребления в пищу блюд из рыбы и печени, которые, как правило, отсутствуют в рационе студентов, по-видимому, из-за финансовых причин и нехватки времени.

Анализ литературных данных показал, что средняя величина фактического содержания витамина A в суточном рационе студентов составляет 800 мкг/сут. (норма – 900 мкг/сут.); витамина D – 1–3 мкг/сут. (норма – 11 мкг/сут.). Поступление витаминов B_1 и B_2 в организм студентов с пищевыми продуктами находится в пределах нормы, в среднем 0,9–1 и 1,2–1,6 мг/сут., однако часто у нижней границы референтных значений (в норме – 0,9–2,0 и 1,1–2,8 мг/сут. соответственно). Аналогично для витамина E этот показатель составляет 10 мг/сут. при референтных значениях 7–25 мг/сут. [1, 2, 11, 13, 18, 21].

Как правило, роль витамина K рассматривается в рамках активации витамин K-зависимых белков, участвующих в поддержании гомеостаза крови и костном метаболизме [30]. Пищевым витамином K является его изоформа – витамин K_1 (филлохинон). Вторая изоформа – K_2 (менахинон) – продуцируется бактериями

толстого кишечника, и также может поступать с пищей. Основными источниками витамина K_1 являются зелёные овощи и фрукты: шпинат, капуста, листовая зелень, киви, виноград и авокадо. К основным источникам K_2 относят ферментированные продукты питания, мясо и молочные продукты. Основным способом обеспечения организма витамином K у здоровых людей является пища, так как снижение потребления витамина K с пищей не компенсируется кишечными менахинонами, что, вероятно, связано с лучшей биодоступностью филлохинона [31, 32]. Вероятно, необходимый уровень поступления витамина K для сохранения соответствующей функции свёртывания крови у студентов достигается потребляемым набором продуктов [1, 4, 10, 11], так как данные о дефиците этого витамина у здоровых взрослых отсутствуют.

Тиамин относится к веществам, не синтезируемым в организме человека, рибофлавин синтезируется микрофлорой кишечника в небольших количествах. Обзор оценок рациона студентов позволил отнести водорастворимые витамины B_1 и B_2 к веществам, недостаточно поступающим с пищей. B_1 присутствует в мясе, бобовых, цельнозерновых и орехах. Помимо сниженного поступления с пищей, к факторам его недостатка относят высокое потребление продуктов с содержанием фермента тиаминазы: чая, кофе, сырых рыбы и морепродуктов. Системное недостаточное поступление витамина B_1 может приводить к развитию расстройств нервной системы и энергетического обмена [33]. B_2 содержится в таких пищевых источниках, как мясо, молоко, жирная рыба, орехи, яйца, шпинат и бобы. Производные рибофлавина флавиномононуклеотид и флавинаденидинуклеотид входят в состав большого числа важнейших окислительно-восстановительных ферментов в качестве коферментов, недостаток поступления B_2 ведёт к нарушениям в белковом, липидном и энергетическом обменах [34, 35].

Анализ рациона питания по критерию обеспеченности организма Mg^{2+} и Ca^{2+} среди студентов учебных заведений, свидетельствует о недостаточном поступлении этих элементов с пищей относительно норм физиологических потребностей (среднее поступление Ca^{2+} – 500–700 мг/сут. при норме 1000 мг/сут.; поступление Mg^{2+} – 200–300 мг/сут. при норме 400 мг/сут.). Mg^{2+} содержится в среднем и редко потребляемых студентами продуктах, таких, как миндаль, бананы, черные бобы, брокколи, коричневый рис, кешью, льняное семя, зелёные овощи (шпинат), цельнозерновые продукты, Ca^{2+} в основном должен поступать из молочных продуктов [36].

Анализ питания юношей и девушек показывает избыточность потребления Na^+ (1700–2000 мг/сут. при рекомендуемой норме 1300 мг/сут.) и относительный недостаток K^+ (в среднем – 2200–2300 мг/сут., норма – 2500 мг/сут.). Низкий показатель обеспеченности K^+ отмечен у студентов, потребляющих мало пищи в целом, а также таких продуктов, как молочные и плодовоовощные. Фактический рацион студентов характеризуется также избыточным потреблением P (900–1200 мг/сут., при норме 800 мг/сут.) [1, 2, 11, 13, 21, 22].

Фосфор присутствует в пище в форме фосфата, основными источниками которого являются продукты, богатые белком – молочные и мясные. В настоящее время широкое распространение получили неорганические фосфатные добавки, используемые для производства готовых пищевых продуктов. В отличие от натуральной пищи, предполагается, что Р из готовой продукции абсорбируется в больших количествах, о чём свидетельствуют высокие уровни фосфата в сыворотке крови после приёма фосфатсодержащих пищевых добавок [9, 37–39].

К микроэлементам, концентрация которых в организме тесно связана с особенностями питания, относится Fe^{2+} . Многими авторами чаще выявляется недостаток и реже – избыток Fe^{2+} в рационе питания студенческой молодёжи [11, 20, 22]. Фактическое среднее потребление Fe^{2+} в суточном рационе студентов составляет 16–17 мг/сут., тогда как рекомендуемая норма – 18 мг/сут. [1, 2, 11, 13, 19, 21].

Гендерных различий в обеспеченности рациона питания витаминами и минералами практически не прослеживается. Лишь в некоторых исследованиях у студентов женского пола рацион более оптимален по витамину А и Е в сравнении со студентами мужского пола. При этом у девушек отмечается значительная недостаточность содержания Fe^{2+} в употребляемых пищевых продуктах в сравнении с юношами, у которых этот показатель часто выше нормы [1, 2, 13].

Элементный профиль фактического рациона питания имеет этническую обусловленность, проявляющуюся более низкими средними величинами в группе юношей-аборигенов (коряки, эвены) содержания K^+ , Ca^{2+} , Na^+ , F^{2+} , Cl^- , I^- на фоне более высоких средних значений Мп и Zn. Отмечены этнические особенности витаминного профиля рациона питания, отражающиеся в большей частоте снижения потребления витамина С, витамина РР, фолатина, на фоне более высокого содержания витаминов Е в группе юношей-аборигенов [18, 19].

Таким образом, в рационе российских студентов отмечается общая закономерность несбалансированного соотношения НЖК и ПНЖК, недостаточного потребления ПВ и избыточного приёма простых углеводов, выявляется гиповитаминоз кальциферола, избыток Na^+ и недостаток Mg^{2+} , K^+ и Fe.

РИСКИ РАЗВИТИЯ АЛИМЕНТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Нарушения в питании являются облигатным и весомым фактором, предрасполагающим к возникновению заболеваний внутренних органов, а несоблюдение режима питания и несбалансированность рациона могут приводить к нутриентной недостаточности, снижению адаптационно-компенсаторных возможностей организма, нарушению основных функций организма [4, 16]. На ухудшение показателей здоровья студентов к завершающему курсу, помимо других факторов (таких как гиподинамия и перенапряжение регуляторных систем вследствие повышенной умственной нагрузки),

может оказывать влияние накопление нездоровых пищевых привычек и несоблюдение режима питания [3, 5].

В первую очередь нерациональное питание ассоциировано с повышением риска развития функциональных заболеваний пищеварительного тракта. В молодёжной среде, где нередко отсутствует возможность принимать пищу по режиму, часто проявляется синдром расстройства кишечника [40], связанный, в том числе, и с недостатком потребления ПВ студентами, что отражается на состоянии микробиоценоза кишечника [6]. Исследования микробиоты рта и толстого кишечника при изменении условий жизни студентов показали ухудшение следующих параметров: микробиота толстого кишечника у обучающихся второго курса характеризуется меньшим разнообразием, чем у первокурсников, и возрастанием условно-патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Bacillus* spp., *Klebsiella* spp.) в сравнении с резидентными [41].

Студенческая среда, как правило, является смешанной по этническому составу. Традиционный высокоэнергетический образ жизни этнических популяций, восполняемый энергоёмкими продуктами животного происхождения, сменяется на малоподвижный преимущественно умственный труд с низкими энерготратами [5]. В результате дисбаланса энергопотребления и энерготрат развивается риск накопления жировой массы, хронических заболеваний [42, 43]. Другой проблемой является пониженный уровень энергопотребления, прежде всего, характерный для девушек [1], при сохранении углеводной модели питания – профиците легкоусвояемых низкомолекулярных углеводов и дефиците белков и жиров [11]. Высокое потребление легкоусвояемых углеводов среди молодёжи сопряжено с риском развития гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, что может являться предиктором ожирения и сахарного диабета 2-го типа [44]. В свою очередь, ожирение может стать одной из причин недостатка витамина D. Накопление жировой ткани ведёт к снижению уровня 25-гидроксивитамина D за счёт секвестрации жирорастворимого 25(OH)D в жировой ткани [45]. С последствиями недостатка витамина D связывают развитие патологических или близких к ним состояний, включающих широкий спектр изменений в костной, сердечно-сосудистой, иммунной системах [29, 46, 47].

Принято считать, что повышенное потребление НЖК увеличивает риск развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, ожирения и связанных с ним расстройств [48–52]. Согласно исследованиям, рассматривающим биологические эффекты НЖК, риск неблагоприятных исходов отмечается при существенно избыточном потреблении НЖК, а также при значительном дисбалансе, заключающемся в повышенном потреблении НЖК при дефиците ПНЖК. Возникновение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в контексте особенностей питания обуславливается классически описываемым механизмом действия, основанном на эффекте НЖК повышать уровень общего холестерина (ОХ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижать содер-

жание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Риск ожирения связывают со способностью НЖК стимулировать адипогенез и вызывать инсулинорезистентность жировой ткани [52–55].

Оценка биохимических показателей плазмы крови у студентов – ОХ и ЛПВП, связанных с риском ССЗ – не выявила значимых отличий за пределами референтных значений [7–9]. Это объясняется тем, что большинство обучающихся на момент исследования находятся в молодом возрасте.

Интерес представляют функциональные особенности липидного метаболизма у иностранных студентов, характеризующиеся сниженными значениями ХС ЛПВП и более высокими показателями триацилглицеридов в сравнении с русскими студентами. Данные различия, вероятно, связаны с диетической аккультурацией, сопровождающейся напряжением адаптационных ресурсов организма [12].

Недостаток потребления ПНЖК рассматривается как фактор риска развития алиментарных нарушений при общем дефиците и при дисбалансе потребления ω -3 ПНЖК и ω -6 ПНЖК, которые влияют на течение врождённых и приобретённых иммунных реакций, оказывая эффекты на клетки эпителия и иммунной системы. В исследованиях *in vitro* и на животных моделях показано влияние ω -3 ПНЖК на барьерную функцию эпителиальной ткани пищеварительной и дыхательной систем, снижение воспалительного процесса и окислительного стресса, описан противовоспалительный и провоспалительный эффекты ω -6 ПНЖК [56, 57]. Установлено, что длительный дефицит ω -3 ПНЖК в рационе приводит к изменению жирнокислотного состава мембран эритроцитов, что сопряжено с риском гипоксических нарушений. Данная закономерность среди населения России в разных возрастных группах проявляется с высокой частотой: в 0–17 лет – у 30,4 %, в 18–44 года – у 20,7 % [58].

Одним из компонентов адаптивных реакций организма, позволяющим оценить устойчивость биологических систем к воздействиям внешней и внутренней среды, является система антиоксидантной (АО) защиты. Сильными АО экзогенного происхождения являются жирорастворимые витамины – α -токоферол и ретинол. Недостаток потребления витаминов А и Е с пищей сопряжён с риском ухудшения состояния АО защиты клеток и тканей организма от повреждающего действия свободных радикалов [10, 11].

Ключевую роль в поддержании гомеостаза внутренней среды организма играют макро- и микроэлементы. Эти элементы поступают в организм человека преимущественно с пищей и водой, в анионной и катионной формах они участвуют в сложных биохимических и физиологических процессах. Важнейшими макроэлементами являются взаимозависимые катионы Na^+/K^+ , $\text{Mg}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$, соотношение которых определяется их взаимодействием в организме по типу синергизм-антагонизм [59, 60]. Синергизм K^+ и Na^+ проявляется в сложных физико-химических процессах, лежащих в основе механизмов регуляции функций клеток. Следовательно, протекание данных процессов возможно при оптимальном поступлении макроэлементов с пищей [59].

Исследование биохимических показателей крови студентов, характеризующих концентрацию Ca^{2+} и Mg^{2+} , показало незначительное их повышение или даже на уровне нижней границе нормы [9]. Клинически важно, что в сыворотке крови содержится всего около 0,3 % всего Mg^{2+} в организме, поэтому даже при нормальной концентрации сниженное поступление Mg^{2+} с пищей сопровождается риском возникновения его дефицита в клетках и тканях [36]. Дефицит Mg^{2+} сопряжён с риском развития ССЗ, неврологических расстройств, эндокринных нарушений, снижения минеральной плотности кости и остеопороза [61].

Отмеченное выше ингибиторное влияние Ca^{2+} на способность организма к усвоению Mg^{2+} в литературе рассматривается в рамках пищевого фактора – нутриентного состава продуктов. Физиологически оптимальное соотношение Ca^{2+} и Mg^{2+} в рационе питания составляет 4 : 1 [62]. Помимо питания, к экзогенным факторам дефицита Mg^{2+} относят низкое содержание его в питьевой воде и почве, бедной минералами [60]. Помимо Ca^{2+} , к веществам-антагонистам Mg^{2+} , содержащимся в пищевых продуктах, относят фитиновую и щавелевую кислоты, ксантины, пищевые синтетические добавки (красители, усилители вкуса, стабилизаторы), высокое потребление поваренной соли. Потери Mg^{2+} из организма также стимулируются потреблением чая, кофе и алкоголя [63].

В юношеском периоде, после закрытия эпифизарных пластинок роста костей, достаточное потребление Ca^{2+} остаётся чрезвычайно важным для начавшегося процесса костного ремоделирования [64]. Снижение потребления Ca^{2+} связано с уменьшением минеральной плотности кости и риском развития остеопороза [65]. Абсорбция Ca^{2+} в кишечнике зависит от витамина D и снижается при недостаточной обеспеченности организма последним [29].

Р является одним из ключевых элементов энергетического метаболизма, однако избыточное его потребление связывается с пищевым Ca^{2+} в кишечнике и ухудшает его всасывание [66], Р пагубно влияет на метаболизм жирных кислот в скелетных мышцах, снижает их работоспособность [38].

Восполнение недостатка Fe^{2+} , который необходим в следовых количествах (15–18 мг/сут.), удовлетворяется потреблением продуктов из мяса и субпродуктов, которые, как правило, редко присутствуют в студенческом рационе в достаточном качестве и количестве [1, 22]. Помимо этого, к факторам риска возникновения железодефицитных состояний относят пре- и пубертатный период, проживание в экономически неразвитых странах, потребление преимущественно растительной пищи [67].

Na^+ встречается практически во всех продуктах, при этом большая его часть поступает из пищевой соли. Согласно данным ВОЗ, рекомендуемая норма потребления соли составляет менее 5 г/сут., однако в настоящее время в рацион населения, в том числе студентов, входит примерно 9–12 г [14, 39]. Избыток пищевого Na^+ ассоциирован с риском развития ССЗ, гипертонии и хронической болезни почек [59, 68, 69].

Таким образом, несбалансированное питание и гиподинамия, распространённые среди студентов, могут служить факторами развития многих хронических неинфекционных заболеваний. Питание молодёжи по типу «западной диеты» искажает тонко отлаженный метаболизм, развивавшийся на протяжении длительного процесса эволюции человека, приводя к повышению окислительного стресса, развитию иммунопатологических процессов, хроническому воспалению и гиперинсулинемии [39].

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ДИСБАЛАНСА В ПИЩЕВОМ РАЦИОНЕ СТУДЕНТОВ

На сегодняшний день организация общественного питания студентов средних и высших учебных заведений в России ограничена столовыми и буфетами. Посещаемость студентов столовых и буфетов составляет 10–30 %. Остальные обучающиеся предпочитают самоорганизацию, принося еду из дома, или посещая предприятия быстрого обслуживания, кафе и рестораны; приобретая продукты питания в торговых точках. К недостаткам такой организации системы питания относятся нередкое отсутствие потребления горячих блюд в течение дня и нарушение режимности питания: из-за плотного учебного графика студенты предпочитают отказ от посещения столовой, что ведёт к частому отсутствию завтрака и обеда. Основным временем приёма пищи многие студенты отмечают вечернее [4, 5, 16, 70].

Ещё одним недостатком в системе общественного студенческого питания в России отмечена конкурсная основа, где для организатора и поставщика питания главными показателями являются экономические (цена, стоимость транспортных услуг), а качество и безопасность остаются на втором месте [16]. Исследования в российской системе университетского общепита позволили установить, что предлагаемый рацион не всегда соответствует принципам здорового питания. Фактический анализ блюд, имеющихся в российских университетских столовых, показал недостаток фруктов, блюд из яиц, молочной и рыбной продукции [71].

Среди факторов, влияющих на пищевое поведение студентов, выделяют несколько основных групп: индивидуальные (личные предпочтения, навыки приготовления пищи, величина учебных и внеучебных нагрузок и пр.), факторы социокультурной среды, формирующие пищевые паттерны (семейные традиции, влияние круга общения и пр.), факторы, связанные с университетом (возможность готовить пищу в общежитиях, наличие/отсутствие столовой в корпусах, присутствие торговых точек в окрестностях и пр.). Помимо этого, факторы окружающей среды (географическое положение и уровень экономического развития) могут влиять на особенности рациона питания населения того или иного региона страны [16, 70, 72–74].

Переход старших школьников на новый образовательный уровень характеризуется как критический период, сопряжённый с трудностями адаптации [75, 76].

Как правило, пищевые привычки приобретаются именно в молодом возрасте, в течение организации самостоятельной жизни вне семьи и в условиях постшкольной среды. Изучение пищевых привычек российских студентов показало, что решающими факторами при выборе тех или иных продуктов служат ценовые и временные затраты, которые доступны студентам, при этом пищевая ценность потребляемой пищи не принимается во внимание. Таким образом, на пищевое поведение студентов влияет не столько личное предпочтение, хотя вкус блюда играет не последнюю роль, сколько ритм студенческой жизни. Результаты исследований свидетельствуют о формировании нерациональных пищевых привычек среди обучающихся, таких, как нарушение режима питания, низкое потребление овощей и фруктов, пристрастие к покупке готовых промышленных продуктов с низкой пищевой ценностью и высоким содержанием простых углеводов [6, 16, 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фактическое питание студентов, с одной стороны, характеризуется недостатком поступления макронутриентов и микронутриентов, с другой, – избыточным потреблением веществ, способствующих развитию ожирения.

В целом питание современной молодёжи отличается разнообразием ассортимента пищевых продуктов, однако после многоэтапной обработки продукты утрачивают свою пищевую ценность по многим критериям (содержанию НАК, ПНЖК, витаминов, минеральных веществ и др.) [4]. Поэтому современная программа оптимизации питания предусматривает улучшение качества пищевых продуктов по элементному составу (обогащение синтезированными витаминами, минеральными веществами, ПВ). При этом количественный состав эссенциальных веществ может отличаться от их содержания в натуральных продуктах [4, 52]. В связи с этим в системе здорового питания приоритетными являются натуральные продукты, без многоэтапной промышленной обработки. Анализ фактического питания студентов показывает необходимость консультирования молодых людей, особенно на первых курсах обучения. Внедрение образовательной программы по вопросам рационального питания возможно через практику кураторской работы в период адаптации первокурсников к студенческой жизни [75, 76].

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбаткова Е.Ю., Зулькарнаев Т.Р., Ахмадуллин У.З., Ахмадуллина Х.М. Гигиеническая оценка питания студентов высших учебных заведений. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(5): 540–545. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-5-540-545

2. Горбаткова Е.Ю. Изучение фактического питания современной студенческой молодёжи. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(3): 291-297. doi: 10.33029/0016-9900-2020-99-3-291-297
3. Сетко И.М., Сетко А.Г., Тришина С.П., Кудисов С.А. Гигиеническая оценка фактического питания и алиментарного статуса студентов медицинского вуза. *Здоровье населения и среда обитания*. 2017; 1(286): 30-32. doi: 10.35627/2219-5238/2017-286-1-30-32
4. Ушаков И.Б., Есауленко И.Э., Попов В.И., Петрова Т.Н. Гигиеническая оценка влияния на здоровье студентов региональных особенностей их питания. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(9): 909-912. doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-9-909-912
5. Ушаков И.Б., Мелихова Е.П., Либина И.И., Губина О.И. Гигиенические и психофизиологические особенности формирования здоровья студентов медицинского вуза. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(8): 756-761. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-8-756-761
6. Гаус О.В., Ливзан М.А., Турчанинов Д.В., Попелло Д.В. Характер питания и пищевые привычки в молодёжной среде. *Профилактическая медицина*. 2021; 24(4): 37-40. doi: 10.17116/profmed20212404137
7. Амаева А.М., Кошечкин В.А., Кузнецов В.И. Распределение концентраций липидов и липопротеидов в плазме крови у студентов РУДН из разных климатогеографических регионов. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2017; 21(1): 29-34. doi: 10.22363/2313-0245-2017-21-1-29-34
8. Качковский М.А., Самыкина Е.В., Дубкова Н.С. Значение факторов риска развития атеросклероза у студентов медицинского вуза. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье*. 2019; 3(39): 121-125.
9. Рахманов Р.С., Богомолова Е.С., Шапошникова М.В., Сапожникова М.А. Оценка пищевого статуса студентов медицинского института по биохимическим показателям крови. *Санитарный врач*. 2020; 7: 63-70. doi: 10.33920/med-08-2007-07
10. Жамсаранова С.Д., Чукаев С.А., Дымшеева Л.Д., Лебедева С.Н. Влияние характера питания на антиоксидантный статус организма обучающейся молодёжи. *Science for Education Today*. 2019; 9(1): 226-248. doi: 10.15293/2658-6762.1901.14
11. Лебедева С.Н., Жамсаранова С.Д., Чукаев С.А., Дымшеева Л.Д. Оценка рациона питания и антиоксидантной активности биологических жидкостей организма студентов. *Вопросы питания*. 2018; 87(1): 35-43. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10004
12. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Гребенкина Л.А., Храмова Е.Е., Колесников С.И. Показатели метаболического статуса у подростков тофаларов, представителей малого коренного Этноса Восточной Сибири. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17(2): 31-40. doi: 10.20538/1682-0363-2018-2-31-40
13. Чудинин Н.В., Ракитина И.С., Дементьев А.А. Нутриентный состав питания студентов младших курсов медицинского вуза. *Здоровье населения и среда обитания*. 2020; 2(323): 16-20. doi: 10.35627/2219-5238/2020-323-2-16-20
14. Зволинская Е.Ю., Кимициди М.Г., Александров А.А. Результаты годичной профилактики поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у студентов первого курса двух московских вузов. *Профилактическая медицина*. 2018; 21(2): 40-47. doi: 10.17116/profmed201821240-47
15. Глыбочко П.В., Есауленко И.Э., Попов В.И., Петрова Т.Н. Здоровье студентов медицинских вузов России: проблемы и пути их решения. *Сеченовский вестник*. 2017; 2(28): 4-11.
16. Alakaam A, Willyard A. Eating habits and dietary acculturation effects among international college students in the United States. *AIMS Public Health*. 2020; 7(2): 228-240. doi: 10.3934/publichealth.2020020
17. Аверьянова И.В. Этнические особенности профиля минеральных элементов рациона питания молодых жителей Магаданской области. *Профилактическая медицина*. 2019; 22(6-2): 72-77. doi: 10.17116/profmed20192206272
18. Аверьянова И.В. Витаминный профиль рациона питания юношей Магаданской области. *Профилактическая медицина*. 2018; 21(4): 59-64. doi: 10.17116/profmed201821459
19. Лебедева С.Н., Жамсаранова С.Д. Оценка рациона студентов и его роль в формировании факторов риска алиментарно-зависимых заболеваний. *Вестник ВСГУТУ*. 2017; 3(66): 78-84.
20. Чанчаева Е.А., Кругликова Е.В., Сидоров С.С., Герасев А.Д., Айзман Р.И. Анализ рациона питания, биохимических показателей плазмы крови и композиции тела студентов первого курса в условиях адаптации к новой образовательной среде. *Science for Education Today*. 2021; 11(1): 174-188. doi: 10.15293/2658-6762.2101.10
21. *Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации*. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009: 36.
22. Николаева М.А., Горожанин П.П. Анализ степени удовлетворённости физиологических потребностей студенческой молодёжи в важнейших нутриентах. *Индустрия питания*. 2017; 4: 61-67.
23. Budkevich RO, Budkevich EV, Bانشchikova TN, Baku-menko OE, Tinkova EL, Evdokimov IA. Nutritional status of polluted region: evaluating student food diary. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*. 2020; 613: 012021. doi: 10.1088/1755-1315/613/1/012021
24. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or calcifediol in the management of vitamin D deficiency. *Nutrients*. 2020; 12(6): 1617. doi: 10.3390/nu12061617
25. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Berisha AT, et al. Vitamin D deficiency 2.0: An update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020; 74(11): 1498-1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y
26. Cashman KD. Vitamin D deficiency: Defining, prevalence, causes, and strategies of addressing. *Calcif Tissue Int*. 2020; 106(1): 14-29. doi: 10.1007/s00223-019-00559-4
27. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. *Остеопороз и остеопатии*. 2018; 21(3): 15-20. doi: 10.14341/oste010038
28. Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Кошелева О.В., Сокольников А.А., Раджабкadiев Р.М. и др. Витаминный статус студентов Северного государственного медицинского университета. *Профилактическая медицина*. 2018; 21(1): 39-43. doi: 10.17116/profmed201821139-43
29. Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батурин А.К., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. *Вопросы питания*. 2017; 86(2): 47-62. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00033
30. Rodríguez CR, Curiel MD. Vitamin K and bone health: A review on the effects of vitamin K deficiency and supplementation and the effect of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

on different bone parameters. *J Osteoporos*. 2019; 2019: 2069176. doi: 10.1155/2019/2069176

31. Walther B, Chollet M. Bacteria, and foods: Vitamin K2 in the diet. *InTechOpen*. 2017. doi: 10.5772/63712

32. Halder M, Petsophonsakul P, Akbulut AC, Pavlic A, Bohan F, Anderson E, et al. Vitamin K: Double bonds beyond coagulation insights into differences between vitamin K1 and K2 in health and disease. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(4): 896. doi: 10.3390/ijms20040896

33. Tardy A-L, Pouteau E, Marquez D, Yilmaz C, Scholey A. Vitamins and minerals for energy, fatigue and cognition: A narrative review of the biochemical and clinical evidence. *Nutrients*. 2020; 12(1): 228. doi: 10.3390/nu12010228

34. Mosegaard S, Dipace G, Bross P, Carlsen J, Gregersen N, Olsen RKJ. Riboflavin deficiency-implications for general human health and inborn errors of metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(11): 3847. doi: 10.3390/ijms21113847

35. Pinto JT, Zempleni J. Riboflavin. *Adv Nutr*. 2016; 7(5): 973-975. doi: 10.3945/an.116.012716

36. Razzaque MS. Magnesium: Are we consuming enough? *Nutrients*. 2018; 10(12): 1863. doi: 10.3390/nu10121863

37. Grundmann SM, Schutkowski A, Berger C, Baur AC, König B, Stangl GI. High-phosphorus diets reduce aortic lesions and cardiomyocyte size and modify lipid metabolism in Ldl receptor knockout mice. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 20748. doi: 10.1038/s41598-020-77509-w

38. Peri-Okonny P, Baskin KK, Iwamoto G, Mitchell JH, Smith SA, Kim HK, et al. High-phosphate diet induces exercise intolerance and impairs fatty acid metabolism in mice. *Circulation*. 2019; 139(11): 1422-1434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037550

39. Драпкина О.М., Ким О.Т., Дадаева В.А. Диета западного образа как расплата за цивилизацию: патофизиологические механизмы и дискуссионные вопросы. *Профилактическая медицина*. 2021; 24(5): 94-102. doi: 10.17116/profmed20212405194

40. Гаус О.В., Ливзан М.А., Турчанинов Д.В., Попелло Д.В. Пищевые привычки в молодёжной среде как триггерный фактор формирования СРК-подобных симптомов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 182(10): 39-45. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-39-45

41. Червинец В.М., Червинец Ю.В., Кравчук Э.С., Ганина Е.Б. Динамика изменчивости микробиоты полости рта и толстого кишечника юношей при перемене условий жизни. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(8): 507-512. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-8-507-512

42. Sogari G, Velez-Argumedo C, Gómez MI, Mora C. College students and eating habits: A study using an ecological model for healthy behavior. *Nutrients*. 2018; 10(12): 1823. doi: 10.3390/nu10121823

43. Ludy MJ, Crum AP, Young CA, Morgan AL, Tucker RM. First-year university students who self-select into health studies have more desirable health measures and behaviors at baseline but experience similar changes compared to non-self-selected students. *Nutrients*. 2018; 10(3): 362. doi: 10.3390/nu10030362

44. Лущик М.В., Макеева А.В., Болотских В.И., Воронцова В.И. Оценка рисков развития метаболического синдрома среди студентов медицинского ВУЗа. *Вестник новых медицинских технологий*. 2021; 28(1): 45-49. doi: 10.24412/1609-2163-2021-1-45-49

45. De Pergola G, Martino T, Zupo R, Caccavo D, Pecorella C, Paradiso S, et al. 25 hydroxyvitamin D levels are negatively and in-

dependently associated with fat mass in a cohort of healthy overweight and obese subjects. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019; 19(6): 838-844. doi: 10.2174/1871530319666190122094039

46. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu AC. Vitamin D's effect on immune function. *Nutrients*. 2020; 12(5): 1248. doi: 10.3390/nu12051248

47. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А., Скальная В.С., Боровков И.М., Зайдиева З.С. Витамин D3 и здоровье женщины. *Гинекология*. 2019; 21(1): 44-51. doi: 10.26442/20795696.2019.1.190235

48. Zhao M, Chiriboga D, Olenzki B, Xie B, Li Y, McGonigal LJ, et al. Substantial increase in compliance with saturated fatty acid intake recommendations after one year following the American Heart Association diet. *Nutrients*. 2018; 10(10): 1486. doi: 10.3390/nu10101486

49. Harrison S, Brassard D, Lemieux S, Lamarche B. Consumption and sources of saturated fatty acids according to the 2019 Canada Food Guide: Data from the 2015 Canadian Community Health survey. *Nutrients*. 2019; 11(9): 1964. doi: 10.3390/nu11091964

50. Liu Q, Matthan NR, Manson JE, Howard BV, Tinker LF, Neuhauser ML, et al. Plasma phospholipid fatty acids and coronary heart disease risk: A matched case-control study within the Women's Health Initiative Observational study. *Nutrients*. 2019; 11(7): 1672. doi: 10.3390/nu11071672

51. Rogero MM, Calder PC. Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients*. 2018; 10(4): 432. doi: 10.3390/nu10040432

52. Ravaut G, Légitot A, Bergeron K-F, Mounier C. Monounsaturated fatty acids in obesity-related inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(1): 330. doi: 10.3390/ijms22010330

53. Astrup A, Magkos F, Bier DM, Brenna JT, de Oliveira Otto MC, Hill JO, et al. Saturated fats and health: A reassessment and proposal for food-based recommendations: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(7): 844-857. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.077

54. Shramko VS, Polonskaya YV, Kashtanova EV, Stakhneva EM, Ragino YI. The short overview on the relevance of fatty acids for human cardiovascular disorders. *Biomolecules*. 2020; 10(8): 1127. doi: 10.3390/biom10081127

55. Małodobra-Mazur M, Cierznia A, Pawełka D, Kaliszewski K, Rudnicki J, Dobosz T. Metabolic differences between subcutaneous and visceral adipocytes differentiated with an excess of saturated and monounsaturated fatty acids. *Genes (Basel)*. 2020; 11(9): 1092. doi: 10.3390/genes11091092

56. Radzikowska U, Rinaldi AO, Çelebi Sözen Z, Karaguzel D, Wojcik M, Cypriak K, et al. The influence of dietary fatty acids on immune responses. *Nutrients*. 2019; 11(12): 2990. doi: 10.3390/nu11122990

57. Hassan A, Ibrahim A, Mbodji K, Coëffier M, Ziegler F, Bou-noure F, et al. An α -linolenic acid-rich formula reduces oxidative stress and inflammation by regulating NF- κ B in rats with TNBS-induced colitis. *J Nutr*. 2010; 140(10): 1714-1721. doi: 10.3945/jn.109.119768

58. Калинченко С.Ю., Соловьев Д.О., Аветисян Л.А., Белов Д.А., Парамонов С.А., Нижник А.Н. Распространённость дефицита Омега-3 жирных кислот в различных возрастных группах. Вопросы диетологии. 2018; 8(1): 11-16. doi: 10.20953/2224-5448-2018-1-11-16

59. Chmielewski J, Carmody JB. Dietary sodium, dietary potassium, and systolic blood pressure in US adolescents. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017; 19(9): 904-909. doi: 10.1111/jch.13014
60. Ткаченко А.В., Слинкова Т.А., Дробышева О.М., Ильченко Г.В. Профилактика дефицита магния в организме. *Медико-фармацевтический журнал Пульс*. 2020; 22(6): 106-110. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-6-106-110
61. Ismail AAA, Ismail Y, Ismail AA. Chronic magnesium deficiency and human disease; time for reappraisal? *QJM: An International Journal of Medicine*. 2018; 111(11): 759-763, doi: 10.1093/qjmed/hcx186
62. Ефимова Н.В., Мыльникова И.В., Туров В.М. Питание школьников, проживающих на городских и сельских территориях Иркутской области. *Экология человека*. 2020; 3: 23-30. doi: 10.33396/1728-0869-2020-3-23-30
63. Громова О.А., Торшин И.Ю., Коденцова В.М. Пищевые продукты: содержание и усвоение магния. *Терапия*. 2016; 5(9): 87-96.
64. Hodges JK, Cao S, Cladis DP, Weaver CM. Lactose intolerance and bone health: The challenge of ensuring adequate calcium intake. *Nutrients*. 2019; 11(4): 718. doi: 10.3390/nu11040718
65. Kilim HP, Rosen H. Optimizing calcium and vitamin D intake through diet and supplements. *Cleve Clin J Med*. 2018; 85(7): 543-550. doi: 10.3949/ccjm.85a.17106
66. Vorland CJ, Martin BR, Weaver CM, Peacock M, Hill Galant KM. Phosphorus balance in adolescent girls and the effect of supplemental dietary calcium. *JBMJ Plus*. 2018; 2(2): 103-108. doi: 10.1002/jbm4.10026
67. Seyoum Y, Humblot C, Nicolas G, Thomas M, Baye K. Iron deficiency and anemia in adolescent girls consuming predominantly plant-based diets in rural Ethiopia. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 17244. doi: 10.1038/s41598-019-53836-5
68. Agócs R, Sugár D, Szabó AJ. Is too much salt harmful? *Yes. Pediatr Nephrol*. 2020; 35(9): 1777-1785. doi: 10.1007/s00467-019-04387-4
69. Messerli FH, Hofstetter L, Syrogiannouli L, Rexhaj E, Siontis GCM, Seiler C, et al. Sodium intake, life expectancy, and all-cause mortality. *Eur Heart J*. 2021; 42(21): 2103-2112. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa947
70. Мартышенко Н. С. Аналитический обзор анализа пищевого поведения студентов. *Научно-методический электронный журнал «Концепт»*. 2017; 10: 104-111. doi: 10.24422/MCITO.2017.10.7775
71. Липатова Л.П., Кененбай Ш.Ы., Диханбаева Ф.Т. Исследование рынка предложений пищевой продукции в сегменте молодёжного питания. *Пищевая промышленность*. 2019; 7: 32-35. doi: 10.24411/0235-2486-2019-10102
72. Вильмс Е.А., Турчанинов Д.В., Боярская Л.А., Турчанинова М.С., Юнацкая Т.А. Анализ причин развития эпидемии гиповитаминозов и микроэлементозов в Российской Федерации. *Вопросы питания*. 2016; 85(52): 88.
73. Проскуракова Л.А., Лобыкина Е.Н. Оценка риска нарушений пищевого поведения и особенности питания у студентов с различным уровнем личностной тревожности. *Профилактическая медицина*. 2019; 22(6): 80-86. doi: 10.17116/profmed20192206180
74. Украинцев И.И., Счастный Е.Д., Бохан Н.А. Частота встречаемости тревожных и личностных нарушений и их взаимосвязь у студентов медицинского университета шестого года

обучения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18(4): 143-149. doi: 10.20538/1682-0363-2019-4-143-149

75. Hassel S, Ridout N. An investigation of first-year students' and lecturers' expectations of university education. *Front Psychol*. 2018; 8: 2218. doi: 10.3389/fpsyg.2017.02218

76. Orlov AA, Pazukhina SV, Yakushin AV, Ponomareva TM. A study of first-year students' adaptation difficulties as the basis to promote their personal development in university education. *Psychology in Russia: State of the Art*. 2018; 11(1): 71-84. doi: 10.11621/pir.2018.0106

REFERENCES

1. Gorbatkova EYu, Zul'karnaev TR, Akhmadullin UZ, Akhmadullina KhM. Hygienic evaluation of nutrition in students of higher educational institutions. *Hygiene and Sanitation*. 2019; 98(5): 540-545. (In Russ.). doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-5-540-545
2. Gorbatkova EJ. Study of actual nutrition in modern student youth. *Hygiene and Sanitation*. 2020; 99(3): 291-297. (In Russ.). doi: 10.33029/0016-9900-2020-99-3-291-297
3. Setko IM, Setko AG, Trishina SP, Kudisov SA. Hygienic estimation of actual nutrition and alimentary status of medical university students. *Public Health and Life Environment*. 2017; 1(286): 30-32. (In Russ.). doi: 10.35627/2219-5238/2017-286-1-30-32
4. Ushakov IB, Esaulenko IE, Popov VI, Petrova TN. Hygienic assessment of the impact of regional peculiarities of nutrition on health of students. *Hygiene and Sanitation*. 2017; 96(9): 909-912. (In Russ.). doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-9-909-912
5. Ushakov IB, Melikhova EP, Libina II, Gubina OL. Hygienic and psychophysiological peculiarities of forming health of students of the medical university. *Hygiene and Sanitation*. 2018; 97(8): 756-761. (In Russ.). doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-8-756-761
6. Gaus OV, Livzan MA, Turchaninov DV, Popello DV. Nutrition specific and eating habits among young people. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021; 24(4): 37-40. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed20212404137
7. Amaeva AM, Koshechkin VA, Kuznetsov VI. Distribution of total cholesterol, LDL-C and LDL-HDL in RUDN students from different climatic and geographical regions. *RUDN Journal of Medicine*. 2017; 21(1): 29-34. (In Russ.). doi: 10.22363/2313024520172112934
8. Kachkovskiy MA, Samykina EV, Dubkova NS. Risk factors for atherosclerosis in medical students. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH)*. 2019; 3(39): 121-125. (In Russ.)
9. Rakhmanov RS, Bogomolova ES, Shaposhnikova MV, Sapozhnikova MA. Assessment of nutritional status of students of medical institute according to the blood biochemical parameters. *Sanitary doctor*. 2020; 7: 63-70. (In Russ.). doi: 10.33920/med-08-2007-07
10. Zhamsaranova SD, Chukaev SA, Dymshcheva LD, Lebedeva SN. The influence of the nature of nutrition on the antioxidant status of undergraduate students. *Science for Education Today*. 2019; 9(1): 226-248. (In Russ.). doi: 10.15293/2658-6762.1901.14
11. Lebedeva SN, Zhamsaranova SD, Chukaev SA, Dymshcheva LD. Assessment of the nutrition and antioxidant activity of biological liquids in students. *Problems of Nutrition*. 2018; 87(1): 35-43. (In Russ.). doi: 10.24411/0042-8833-2018-10004

12. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Rychkova LV, Grebenkina LA, Khramova EE, Kolesnikov SI. Indicators of the metabolic status of Tofalar teenagers, representatives of small indigenous ethnoses of Eastern Siberia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17(2): 31-40. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2018-2-31-40
13. Chudin NV, Rakitina IS, Dementyev AA. Nutrient composition of the diet of junior students of a medical university. *Public Health and Life Environment*. 2020; 2(323): 16-20. (In Russ.). doi: 10.35627/2219-5238/2020-323-2-16-20
14. Zvolinskaya EYu, Kimitsidi MG, Alexandrov AA. Results of annual prevention of behavioral risk factors for cardiovascular diseases in first-year students of two Moscow universities. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018; 21(2): 40-47. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed201821240-47
15. Glybochko PV, Esaulenko IE, Popov VI, Petrova TN. Health of Russian medical university students: problems and solutions. *Sechenov Medical Journal*. 2017; 2(28): 4-11. (In Russ.).
16. Alakaam A, Willyard A. Eating habits and dietary acculturation effects among international college students in the United States. *AIMS Public Health*. 2020; 7(2): 228-240. doi: 10.3934/publichealth.2020020
17. Aver'yanova IV. Ethnic features of the dietary mineral profile in young male residents of the Magadan Region. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019; 22(6-2): 72-77. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed20192206272
18. Aver'yanova IV. The dietary vitamin profile in young men in the Magadan Region. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018; 21(4): 59-64. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed201821459
19. Lebedeva SN, Zhamsaranova SD. Assessment of the students' nutrition and its role in the formation of risk factors of alimentary diseases. *Bulletin of VSGUTU*. 2017; 3(66): 78-84. (In Russ.).
20. Chanchaeva EA, Kruglikova EV, Sidorov SS, Gerashev AD, Aizman RI. Diet analysis, blood plasma biochemical indicators and body compositions of first year university students in the context of adaptation to the new educational environment. *Science for Education Today*. 2021; 11(1): 174-188. (In Russ.). doi: 10.15293/2658-6762.2101.10
21. Norms of physiological needs for energy and food substances for various groups of the population of the Russian Federation: methodological recommendations. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor; 2009: 36. (In Russ.).
22. Nikolaeva MA, Gorozhanin PP. The degree of student's physiological needs satisfaction in the most important nutrients. *Food industry*. 2017; 4: 61-67. (In Russ.).
23. Budkevich RO, Budkevich EV, Banskchikova TN, Bakuimenko OE, Tinkova EL, Evdokimov IA. Nutritional status of polluted region: evaluating student food diary. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*. 2020; 613: 012021. doi: 10.1088/1755-1315/613/1/012021
24. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or calcifediol in the management of vitamin D deficiency. *Nutrients*. 2020; 12(6): 1617. doi: 10.3390/nu12061617
25. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Berisha AT, et al. Vitamin D deficiency 2.0: An update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020; 74(11): 1498-1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y
26. Cashman KD. Vitamin D deficiency: Defining, prevalence, causes, and strategies of addressing. *Calcif Tissue Int*. 2020; 106(1): 14-29. doi: 10.1007/s00223-019-00559-4
27. Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018; 21(3): 15-20. (In Russ.). doi: 10.14341/osteo10038
28. Vrzhesinskaya OA, Beketova NA, Kodentsova VM, Koshel'eva OV, Sokolnikov AA, Radzhabkadiyev RM, et al. Vitamin status in the students of the Northern State Medical University. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018; 21(1): 39-43. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed201821139-43
29. Kodentsova VM, Mendel OI, Khotimchenko SA, Baturin AK, Nikityuk DB, Tutelyan VA. Physiological needs and effective doses of vitamin D for deficiency correction. Current state of the problem. *Problems of Nutrition*. 2017; 86(2): 47-62. (In Russ.). doi: 10.24411/0042-8833-2017-00033
30. Rodríguez CR, Curiel MD. Vitamin K and bone health: A review on the effects of vitamin K deficiency and supplementation and the effect of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on different bone parameters. *J Osteoporos*. 2019; 2019: 2069176. doi: 10.1155/2019/2069176
31. Walther B, Chollet M. Bacteria, and foods: Vitamin K2 in the diet. *InTechOpen*. 2017. doi: 10.5772/63712
32. Halder M, Petsophonsakul P, Akbulut AC, Pavlic A, Bohan F, Anderson E, et al. Vitamin K: Double bonds beyond coagulation insights into differences between vitamin K1 and K2 in health and disease. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(4): 896. doi: 10.3390/ijms20040896
33. Tardy A-L, Pouteau E, Marquez D, Yilmaz C, Scholey A. Vitamins and minerals for energy, fatigue and cognition: A narrative review of the biochemical and clinical evidence. *Nutrients*. 2020; 12(1): 228. doi: 10.3390/nu12010228
34. Mosegaard S, Dipace G, Bross P, Carlsen J, Gregersen N, Olsen RKJ. Riboflavin deficiency-implications for general human health and inborn errors of metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(11): 3847. doi: 10.3390/ijms21113847
35. Pinto JT, Zemleni J. Riboflavin. *Adv Nutr*. 2016; 7(5): 973-975. doi: 10.3945/an.116.012716
36. Razzaque MS. Magnesium: Are we consuming enough? *Nutrients*. 2018; 10(12): 1863. doi: 10.3390/nu10121863
37. Grundmann SM, Schutkowski A, Berger C, Baur AC, König B, Stangl GI. High-phosphorus diets reduce aortic lesions and cardiomyocyte size and modify lipid metabolism in Ldl receptor knockout mice. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 20748. doi: 10.1038/s41598-020-77509-w
38. Peri-Okonny P, Baskin KK, Iwamoto G, Mitchell JH, Smith SA, Kim HK, et al. High-phosphate diet induces exercise intolerance and impairs fatty acid metabolism in mice. *Circulation*. 2019; 139(11): 1422-1434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037550
39. Drapkina OM, Kim OT, Dadaeva VA. The western diet as payback for civilization: pathophysiological mechanisms and issues for discussion. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021; 24(5): 94-102. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed20212405194
40. Gaus OV, Livzan MA, Turchaninov DV, Popello DV. Nutrition habits in youth as a trigger factor for the development of IBS-like symptoms. *The Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2020; 182(10): 39-45. (In Russ.). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-39-45
41. Chervinets VM, Chervinets YuV, Kravchuk ES, Ganina EB. Dynamics of variability of microbiotes of the cavity of the mouth and the great intestine of young men when changing the condi-

tions of life. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019; 64(8): 507-512. (In Russ.). doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-8-507-512

42. Sogari G, Velez-Argumedo C, Gómez MI, Mora C. College students and eating habits: A study using an ecological model for healthy behavior. *Nutrients*. 2018; 10(12): 1823. doi: 10.3390/nu10121823

43. Ludy MJ, Crum AP, Young CA, Morgan AL, Tucker RM. First-year university students who self-select into health studies have more desirable health measures and behaviors at baseline but experience similar changes compared to non-self-selected students. *Nutrients*. 2018; 10(3): 362. doi: 10.3390/nu10030362

44. Lushchik MV, Makeeva AV, Bolotskikh VI, Vorontsova ZA. Risks assessment of the metabolic syndrome development among medical university students. *Journal of New Medical Technologies*. 2021; 28(1): 45-49. (In Russ.). doi: 10.24412/1609-2163-2021-1-45-49

45. De Pergola G, Martino T, Zupo R, Caccavo D, Pecorella C, Paradiso S, et al. 25 hydroxyvitamin D levels are negatively and independently associated with fat mass in a cohort of healthy overweight and obese subjects. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019; 19(6): 838-844. doi: 10.2174/1871530319666190122094039

46. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu AC. Vitamin D's effect on immune function. *Nutrients*. 2020; 12(5): 1248. doi: 10.3390/nu12051248

47. Dobrokhotova YuE, Borovkova EI, Zalesskaya SA, Skal'naya VS, Borovkov IM, Zaydieva ZS. Vitamin D3 and women's health. *Gynecology*. 2019; 21(1): 44-51. (In Russ.). doi: 10.26442/20795696.2019.1.190235

48. Zhao M, Chiriboga D, Olendzki B, Xie B, Li Y, McGonigal LJ, et al. Substantial increase in compliance with saturated fatty acid intake recommendations after one year following the American Heart Association diet. *Nutrients*. 2018; 10(10): 1486. doi: 10.3390/nu10101486

49. Harrison S, Brassard D, Lemieux S, Lamarche B. Consumption and sources of saturated fatty acids according to the 2019 Canada Food Guide: Data from the 2015 Canadian Community Health survey. *Nutrients*. 2019; 11(9): 1964. doi: 10.3390/nu11091964

50. Liu Q, Matthan NR, Manson JE, Howard BV, Tinker LF, Neuhaus ML, et al. Plasma phospholipid fatty acids and coronary heart disease risk: A matched case-control study within the Women's Health Initiative Observational study. *Nutrients*. 2019; 11(7): 1672. doi: 10.3390/nu11071672

51. Rogero MM, Calder PC. Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients*. 2018; 10(4): 432. doi: 10.3390/nu10040432

52. Ravaut G, Légit A, Bergeron K-F, Mounier C. Monounsaturated fatty acids in obesity-related inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(1): 330. doi: 10.3390/ijms22010330

53. Astrup A, Magkos F, Bier DM, Brenna JT, de Oliveira Otto MC, Hill JO, et al. Saturated fats and health: A reassessment and proposal for food-based recommendations: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(7): 844-857. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.077

54. Shramko VS, Polonskaya YV, Kashtanova EV, Stakhneva EM, Ragino YI. The short overview on the relevance of fatty acids for human cardiovascular disorders. *Biomolecules*. 2020; 10(8): 1127. doi: 10.3390/biom10081127

55. Małodobra-Mazur M, Cierznia A, Pawełka D, Kaliszewski K, Rudnicki J, Dobosz T. Metabolic differences between subcutaneous and visceral adipocytes differentiated with an excess of saturated and monounsaturated fatty acids. *Genes (Basel)*. 2020; 11(9): 1092. doi: 10.3390/genes11091092

56. Radzikowska U, Rinaldi AO, Çelebi Sözen Z, Karaguzel D, Wojcik M, Cypryk K, et al. The influence of dietary fatty acids on immune responses. *Nutrients*. 2019; 11(12): 2990. doi: 10.3390/nu11122990

57. Hassan A, Ibrahim A, Mbodji K, Coëffier M, Ziegler F, Bou-noure F, et al. An α -linolenic acid-rich formula reduces oxidative stress and inflammation by regulating NF- κ B in rats with TNBS-induced colitis. *J Nutr*. 2010; 140(10): 1714-1721. doi: 10.3945/jn.109.119768

58. Kalinchenko SYu, Soloviev DO, Avetisyan LA, Belov DA, Paramonov SA, Nizhnik AN. Prevalence of Omega-3 fatty acid deficiency in different age groups. *Questions of dietetics*. 2018; 8(1): 11-16. (In Russ.). doi: 10.20953/2224-5448-2018-1-11-16

59. Chmielewski J, Carmody JB. Dietary sodium, dietary potassium, and systolic blood pressure in US adolescents. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017; 19(9): 904-909. doi: 10.1111/jch.13014

60. Tkachenko AV, Slinkova TA, Drobysheva OM, Ilchenko GV. Prevention of magic deficiency in the organism. *Medical & pharmaceutical journal "Pulse"*. 2020; 22(6): 106-110. (In Russ.). doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-6-106-110

61. Ismail AAA, Ismail Y, Ismail AA. Chronic magnesium deficiency and human disease; time for reappraisal? *QJM: An International Journal of Medicine*. 2018; 111(11): 759-763. doi: 10.1093/qjmed/hcx186

62. Efimova NV, Myl'nikova IV, Turov VM. Hygienic conditions of supplementary educational organizations and health of children. *Human Ecology*. 2020; 3: 23-30. (In Russ.). doi: 10.33396/1728-0869-2020-3-23-30

63. Gromova OA, Torshin IY, Kodentsova VM. Foods: magnesium content and uptake. *Therapy*. 2016; 5(9): 87-96. (In Russ.).

64. Hodges JK, Cao S, Cladis DP, Weaver CM. Lactose intolerance and bone health: The challenge of ensuring adequate calcium intake. *Nutrients*. 2019; 11(4): 718. doi: 10.3390/nu11040718

65. Kilim HP, Rosen H. Optimizing calcium and vitamin D intake through diet and supplements. *Cleve Clin J Med*. 2018; 85(7): 543-550. doi: 10.3949/ccjm.85a.17106

66. Vorland CJ, Martin BR, Weaver CM, Peacock M, Hill Gallant KM. Phosphorus balance in adolescent girls and the effect of supplemental dietary calcium. *JBMR Plus*. 2018; 2(2): 103-108. doi: 10.1002/jbm4.10026

67. Seyoum Y, Humblot C, Nicolas G, Thomas M, Baye K. Iron deficiency and anemia in adolescent girls consuming predominantly plant-based diets in rural Ethiopia. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 17244. doi: 10.1038/s41598-019-53836-5

68. Agócs R, Sugár D, Szabó AJ. Is too much salt harmful? Yes. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(9): 1777-1785. doi: 10.1007/s00467-019-04387-4

69. Messerli FH, Hofstetter L, Syrogiannouli L, Rexhaj E, Siontis GCM, Seiler C, et al. Sodium intake, life expectancy, and all-cause mortality. *Eur Heart J*. 2021; 42(21): 2103-2112. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa947

70. Martishenko NS. Analytical review of students' food behavior analysis. *Scientific-methodological electronic journal "Koncept"*. 2017; 10: 104-111. (In Russ.). doi: 10.24422/MCITO.2017.10.7775

71. Lipatova LP, Kenenbai ShY, Dikhanbaeva FT. Market research offers food products in the segment of youth nutrition. *Food Industry*. 2019; 7: 32-35. (In Russ.). doi: 10.24411/0235-2486-2019-10102
72. Vilms EA, Turchaninov DV, Boiarskaia LA, Turchaninova MS, lunatskaia TA. Analysis of the causes of the epidemic of hypovitaminosis and microelementosis in the Russian Federation. *Problems of Nutrition*. 2016; 85(S2): 88. (In Russ.).
73. Proskuryakova LA, Lobykina EN. Assessment of risk for disordered eating behavior and the specific features of nutrition in students with different levels of trait anxiety. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019; 22(6): 80-86. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed20192206180
74. Ukraintsev II, Schastnyy ED, Bokhan NA. Incidence rate of anxiety and personality disorders and their interrelationship in senior-year students of the medical university. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18(4): 143-149. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2019-4-143-149
75. Hassel S, Ridout N. An investigation of first-year students' and lecturers' expectations of university education. *Front Psychol*. 2018; 8: 2218. doi: 10.3389/fpsyg.2017.02218
76. Orlov AA, Pazukhina SV, Yakushin AV, Ponomareva TM. A study of first-year students' adaptation difficulties as the basis to promote their personal development in university education. *Psychology in Russia: State of the Art*. 2018; 11(1): 71-84. doi: 10.11621/pir.2018.0106

Сведения об авторах

Кругликова Екатерина Васильевна – аспирант кафедры физического воспитания и спорта, физиологии и безопасности жизнедеятельности, ФГБОУ ВО «Горно-Алтайский государственный университет», e-mail: ekaterinavasiljevna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6355-5850>

Чанчаева Елена Анатольевна – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры физического воспитания и спорта, физиологии и безопасности жизнедеятельности, ФГБОУ ВО «Горно-Алтайский государственный университет», e-mail: chan.73@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5281-1145>

Айзман Роман Иделевич – доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет»; главный научный сотрудник, ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора, e-mail: aizman.roman@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7776-4768>

Information about the authors

Ekaterina V. Kruglikova – Postgraduate at the Department of Physical Education and Sports, Physiology and Life Safety, Gorno-Altaysk State University, e-mail: ekaterinavasiljevna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6355-5850>

Elena A. Chanchaeva – Dr. Sc. (Biol.), Professor at the Department of Physical Education and Sports, Physiology and Life Safety, Gorno-Altaysk State University, e-mail: chan.73@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5281-1145>

Roman I. Aizman – Dr. Sci. (Biol.), Professor at the Department of Anatomy, Physiology and Life Safety, Novosibirsk State Pedagogical University; Leading Research Officer, Novosibirsk Research Institute of Hygiene of Rospotrebnadzor, e-mail: aizman.roman@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7776-4768>

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОЧАСТИЦ КОЛЛОИДНОГО СЕРЕБРА ДЛЯ ИНАКТИВАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

Богачева Н.В.¹,
Хасаншина З.Р.²,
Тунева Н.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России (610998, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112, Россия)

² ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет» (610000, г. Киров, ул. Московская, 36, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Богачева Наталья Викторовна,
e-mail: bogacheva70@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Рост антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* – микроорганизма, значимого в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта и воспалительных заболеваний пародонта, – заставляет задуматься о поиске новых подходов к эрадикации микроорганизма. Одним из вариантов решения данной проблемы может быть разработка иммунобиологических препаратов на основе микроорганизмов, инаktivированных наночастицами коллоидного серебра (НЧКС).

Цель исследования. Оценить инаktivирующую способность наночастиц коллоидного серебра *in vitro* и *in vivo* в отношении *H. pylori* для определения возможности их использования при разработке специфического иммунобиологического препарата.

Материалы и методы. Дизайн исследования состоял в последовательном выполнении этапов синтеза наночастиц коллоидного серебра с оценкой кондиционности полученных препаратов; выделении и идентификации чистой культуры *H. pylori*; его инаktivации синтезированными наночастицами серебра; оценке результата инаktivации *H. pylori in vitro* и *in vivo*.

Результаты. Кондиционность синтезированных наночастиц коллоидного серебра размером 30 ± 3 нм, полученных при помощи пошаговой методики, была оценена методом электронной микроскопии.

Проверка инаktivирующей активности НЧКС на *H. pylori* показала, что воздействие их на культуру в течение 3 часов при соотношении объёмов НЧКС и культуры 1:1 приводит к постепенному снижению концентрации микроорганизма до полной его гибели и отсутствия роста на пятом пассаже.

В ходе оценки действия НЧКС на *H. pylori* было показано, что инаktivированная культура сохраняет свои культуральные и тинкториальные свойства; изменяет морфологические свойства и биохимическую активность; становится более чувствительной к антибиотикам и к *L. acidophilus*; перестаёт приживаться в организме мышей с состоянием иммуносупрессии.

Заключение. Предложенный способ синтеза наночастиц серебра с доказанной инаktivирующей активностью в отношении *H. pylori* может стать этапом биотехнологического процесса разработки вакцинного препарата как на основе данного микроорганизма, так и в комплексе непосредственно с НЧКС, обладающими противомикробным эффектом, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью.

Ключевые слова: наночастицы коллоидного серебра, способ синтеза наночастиц коллоидного серебра, *Helicobacter pylori*, оценка инаktivирующей активности микроорганизма, иммунобиологический препарат

Статья поступила: 17.08.2021

Статья принята: 14.10.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

Для цитирования: Богачева Н.В., Хасаншина З.Р., Тунева Н.А. Оценка перспективы использования наночастиц коллоидного серебра для инаktivации *Helicobacter pylori*. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 81-91. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.8

ASSESSMENT OF THE PROSPECT FOR THE USE OF COLLOIDAL SILVER NANOPARTICLES FOR INACTIVATION OF *HELICOBACTER PYLORI*

Bogacheva N.V.¹,
Khasanshina Z.R.²,
Tuneva N.A.¹

¹ Kirov State Medical University (Karla Marksa str. 112, Kirov 610998, Russian Federation)

² Vyatka State University (Moskovskaya str. 36, Kirov 610000, Russian Federation)

Corresponding author:
Natalya V. Bogacheva,
e-mail: bogacheva70@mail.ru

ABSTRACT

Background. The growth of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*, a microorganism significant in the development of gastrointestinal diseases and inflammatory periodontal diseases, makes us think about the search for new approaches to the eradication of the microorganism. One solution to this problem may be to develop immunobiological preparations based on microorganisms inactivated with colloidal silver nanoparticles (CSNPs).

The aim. To evaluate the inactivating ability of colloidal silver nanoparticles in vitro and in vivo with respect to *H. pylori* to determine the possibility of their use in the development of a specific immunobiological preparation.

Materials and methods. The study design consisted in sequential execution of the steps of synthesis of colloidal silver nanoparticles with an assessment of the conditionality of the prepared preparations; isolating and identifying pure *H. pylori* culture; inactivation of *H. pylori* by synthesized silver nanoparticles; evaluation of the result of *H. pylori* inactivation in vitro and in vivo.

Results. The conditionality of the synthesized colloidal silver nanoparticles of size 30 ± 3 nm, obtained using a step-by-step technique, was estimated by electron microscopy. Testing the inactivating activity of CSNPs on *H. pylori* showed that their effect on the culture for 3 hours at a ratio of volumes of CSNPs and 1:1 culture leads to a gradual decrease in the concentration of the microorganism until its complete death and lack of growth on the fifth passage.

During the evaluation of the effect of CSNPs on *H. pylori*, it was shown that the inactivated culture retains its cultural and tinctorial properties; alters morphological properties and biochemical activity; becomes more sensitive to antibiotics and *L. acidophilus*; ceases to establish in the body of mice with an immunosuppression condition.

Conclusions. Proposed method of synthesis of silver nanoparticles with proven inactivating activity against *H. pylori* can become a stage of biotechnological process of development of vaccine preparation both on the basis of given microorganism and in complex with CSNPs possessing multilevel antimicrobial effect, antioxidant and immunomodulating activity.

Key words: colloidal silver nanoparticles, *Helicobacter pylori*, gastrointestinal diseases, periodontal diseases, antibiotic resistance, immunobiological preparation, immunosuppression, vaccines

Received: 17.08.2021

Accepted: 14.10.2021

Published: 17.11.2021

For citation: Bogacheva N.V., Khasanshina Z.R., Tuneva N.A. Assessment of the prospect for the use of colloidal silver nanoparticles for inactivation of *Helicobacter pylori*. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 81-91. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.8

Инфекция *Helicobacter pylori* является одной из наиболее распространённых бактериальных инфекций. Около 50 % населения земного шара инфицировано данным микроорганизмом [1]. Бактерии *H. pylori*, в 70,0–80,0 % случаев являются причиной развития хронического гастрита, в 50,0–60,0 % случаев – важнейшим фактором патогенеза язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка; более чем у 90,0 % пациентов развиваются MALT-лимфомы желудка, ассоциированные с *H. pylori* [2]. По данным научных исследований, *H. pylori* является проблемой не только в гастроэнтерологии, но и в стоматологии. Немногочисленные научные данные свидетельствуют о способности данного микроорганизма в случае его носительства в зубодесневых карманах вызывать развитие воспалительного процесса в пародонте. Само же носительство микроорганизма может влиять на рецидивирующее течение хеликобактериоза и возможность реинфицирования [3].

Основным способом борьбы с данной инфекцией являются антибактериальные препараты, входящие в различные схемы эрадикационной терапии [4]. Однако несмотря на свою эффективность, эрадикационная терапия вызывает развитие устойчивости *H. pylori* к антибактериальным препаратам. Это в свою очередь вызывает необходимость постоянной корректировки схем лечения с привлечением новых антибиотиков или их комбинаций. Именно поэтому актуальным является поиск новых и эффективных методов лечения и профилактики инфекции *H. pylori*. Одним из перспективных направлений для борьбы с данной инфекцией и заболеваниями, ассоциированными с ней, является разработка безопасных и эффективных вакцинных препаратов, направленных на профилактику хеликобактериоза.

При разработке вакцин применяют различные методы инактивации микроорганизмов [5, 6]. Наночастицы серебра имеют ряд преимуществ перед используемыми физическими и химическими методами и позволяют рассматривать их в качестве инактивирующего агента в отношении многих микроорганизмов, в том числе *Helicobacter pylori* [7]. Обладая уникальными физическими, химическими и биологическими свойствами, высокой антибактериальной, противовоспалительной, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью, они могут быть использованы и в качестве дополнительного компонента иммунобиологических препаратов [8].

Всё вышесказанное обосновывает актуальность и **цель исследования** – оценить инактивирующую способность наночастиц коллоидного серебра *in vitro* и *in vivo* в отношении *H. pylori* для определения возможности их использования при разработке специфического иммунобиологического препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования состоял из следующих этапов: синтез наночастиц коллоидного серебра с оценкой кондиционности полученных препаратов; выделение и идентификация чистой культуры *H. pylori*; инактивация

синтезированными наночастицами серебра *H. pylori*; оценка результата инактивации *H. pylori in vitro* и *in vivo*.

Работа выполнена в рамках НИР и грантовой программы ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России «Университетский научный грант» в рамках проекта «Создание коллекции микроорганизмов, статистически значимых в развитии перимплантитов, для разработки иммунобиологического препарата направленного действия» № 1-1.1/2021 на базе централизованной клинико-диагностической лаборатории КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница».

Для синтеза наночастиц коллоидного серебра (НЧКС) использовали нитрат серебра AgNO₃ (Sigma-Aldrich, США), цитрат натрия Na₃C₆H₅O₇ безводный (Sigma-Aldrich, США), дистиллированную воду (ГОСТ 6709-72). Все реагенты готовили на деионизированной воде (ГОСТ 11.029.003-80). Процесс синтеза проводили в стеклянной колбе, используя обратный холодильник и магнитную мешалку с подогревом (Meidolph, Германия). Всю лабораторную посуду предварительно обрабатывали смесью концентрированной соляной и азотной кислот («Реахим», Россия) в соотношении 3:1. Оценку всех полученных препаратов коллоидного серебра проводили с помощью электронного трансмиссионного микроскопа JEM1011 (Jeol, Япония).

Выделение культуры *H. pylori* осуществляли из пародонтальных карманов пациентов, имеющих в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта. Биологический материал забирали на базе частной стоматологической клиники ООО «Стоматологическая клиника» (г. Киров). Всеми добровольцами, участвующими в исследовании, было подписано «Добровольное информированное согласие на обследование». Работу проводили в соответствии с биомедицинской этикой, согласно требованиям Конвенции о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины [9]. Забор биологического материала из пародонтальных карманов проводили с помощью стерильных деревянных палочек с ватой на конце. Конец палочки помещали на 2–3 с в пародонтальный карман, после чего вносили в стерильные одноразовые пробирки со специальной гелевой транспортной средой Амиеса (Ningbo Greetmed Medical Instruments Co., Ltd, Китай). Пробирку плотно закрывали крышкой и доставляли в лабораторию в течение 2 часов, соблюдая рекомендуемый производителем диапазон температур от 4 до 24 °С.

Для культивирования *H. pylori* использовали колумбийский агар (Oxoid LDT, Англия). Для приготовления питательной среды навеску колумбийского агара массой 3,9 г растворяли в 100 мл дистиллированной воды. Питательную среду стерилизовали автоклавированием острым паром при температуре 121 °С под давлением 1,1 атм в течение 20–25 мин. После охлаждения среды до 45 °С в неё добавляли по 30 мкг амфотерицина («Синтез», Россия), ванкомицина Б («Красфарма», Россия) и 5 мл сыворотки крупного рогатого скота (АО «НПО «Микроген», Россия). Культуру выращивали в течение 5 сут. при температуре 37 °С в анаэробе с газогенераторными пакетами для микроаэрофилов (Oxoid, Великобритания).

Идентификацию выделенной культуры осуществляли на бактериологическом анализаторе «Vitek2 Compact» (BioMérieux, Франция).

Оценку изменения морфологических и биохимических свойств *H. pylori* после инактивации НЧКС проводили визуально по описанию морфологических свойств колоний; методом микроскопии на микроскопе («Микмед», Россия); по изменению биохимической активности с использованием оксидазного, уреазного и каталазного тестов. Анализ изменения антибиотикорезистентности осуществляли диско-диффузионным методом [10], используя диски с антибиотиками («НИФЦ», Санкт-Петербург). Изменение антагонистической активности в отношении лактобактерий проводили, используя «Лактобактерин сухой» (АО «НПО «Микроген», Россия), а также диско-диффузионным методом, пропитывая диски различными концентрациями *Lactobacillus acidophilus* и накладывая их на поверхность среды, засеянной *H. pylori*.

Инактивирующую способность НЧКС в отношении *H. pylori* определяли по приживаемости культуры на животных. Для этого в работе использовали 20 аутбредных мышей, находящихся в медико-биологическом центре биомоделирования ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России. Всех животных в центре биомоделирования содержали в одинаковых стандартных условиях со свободным доступом к корму и воде, при 12-часовом световом режиме в течение 1 недели до начала эксперимента. Содержание лабораторных животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 351.000.3-96 и 51000.04-96), Приказу Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики». Все работы с животными проводили в соответствии с руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [11], а также морально-этическими принципами проведения биомедицинских экспериментов на животных, сформулированными Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Проведение эксперимента одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России.

Для создания состояния иммуносупрессии на аутбредных мышках использовали дексаметазон 4 мг/мл (АО «Научно-производственный центр «ЭЛЬФА», Россия) в дозах, обоснованных в патенте на изобретение «Способ расчёта дозы дексаметазона для разработки биологической модели иммуносупрессии на мышках» [12].

Схема введения дексаметазона и культуры животным выглядела следующим образом: 1-я (10 мышей) и 2-я (10 мышей) группы животных получали дексаметазон в дозе 40 мг на животное в сутки в течение трёх дней внутривентрально; с 4-го по 8-й день (пятикратно) от момента последнего введения дексаметазона животным 1-й группы перорально вводили исходную культуру *H. pylori* в объёме 0,2 мл в концентрации 1×10^9 кл./мл, животным 2-й группы – инактивированную культуру в том же объёме и концентрации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с дизайном исследования на первом этапе отработали пошаговую методику получения наночастиц коллоидного серебра.

Сущность получения наночастиц серебра размером 30 ± 3 нм в объёме 96 мл, основанная на восстановлении и стабилизации нитрата серебра (AgNO_3) цитратом натрия ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) при соотношении концентраций растворов $\text{AgNO}_3/\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ 1:0,75 и их объёмов 5:1 предусматривает выполнение следующих условий [13]:

1. В колбе Эрленмейера на деионизированной воде готовят 80 мл 0,002 М раствора AgNO_3 и вносят «перемешивающий» стержень магнитной мешалки.

2. На колбу надевают дефлегматор и устанавливают её на магнитную мешалку с подогревом, на которой устанавливают температуру 300 °С и режим перемешивания 375 об./мин.

3. При появлении первых признаков закипания, которые подтверждает начало стекания конденсата по стенкам дефлегматора и/или колбы, вносят 16 мл 0,0075 М раствора $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$, приготовленного на деионизированной воде.

4. При изменении цвета раствора на желтоватый меняют режим перемешивания на 500 об./мин, температуру – на 200 °С.

5. С момента изменения цвета раствора на жёлтый его кипятят в течение 20 мин, после чего отсоединяют обратный холодильник, снимают колбу с магнитной мешалки и дают остыть при комнатной температуре в течение 18–24 ч.

Данный способ может быть использован для приготовления препаратов НЧКС другого объёма, для чего необходимо сделать пересчёт, соблюдая соотношение объёмов и концентраций реагентов $\text{AgNO}_3/\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$.

Конечная концентрация НЧКС в растворе должна составлять не менее 1 мг/мл.

Результаты оценки серий препаратов НЧКС, представленные в таблице 1, подтверждают работоспособность способа пошагового получения наночастиц коллоидного серебра цитратным методом [13].

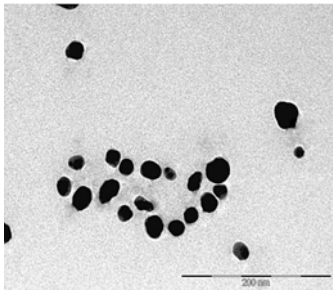
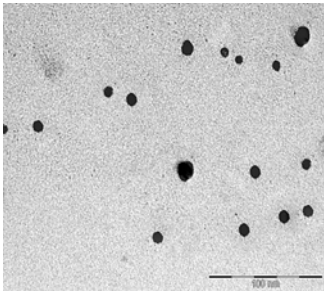
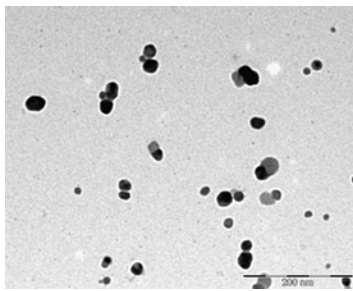
Синтезированные НЧКС (серия препарата № 12) были проанализированы по возможности использования для инактивации культуры *H. pylori*.

Для этого культуру *H. pylori*, выделенную и идентифицированную, как описано в разделе «Материалы и методы», засеивали на чашки Петри с селективной питательной средой в объёме 100 мкл и инкубировали в течение 5 сут. при 37 °С в анаэробе с соблюдением микроаэрофильных условий (5 % O_2 , 5–10 % CO_2 , 85–90 % N_2).

Выросшую культуру *H. pylori* смывали с чашек Петри 0,9%-м стерильным физиологическим раствором хлорида натрия ($\text{pH} = 7,0 \pm 0,2$) и доводили этим же раствором до концентрации 1×10^9 м.к.×см⁻³, используя стандарт мутности МакФарланда (HiMedia Laboratories, Индия). Культуру в данной концентрации инактивировали НЧКС в соотношении объёмов 1:1. Пробирку со смесью помещали в термостат и инкубировали при 37 °С в течение трёх часов.

ТАБЛИЦА 1
РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПОЛУЧЕННЫХ СЕРИЙ
ПРЕПАРАТОВ НАНОЧАСТИЦ КОЛЛОИДНОГО СЕРЕБРА

TABLE 1
EVALUATION RESULTS OF THE OBTAINED SERIES
OF COLLOID SILVER NANOPARTICLES

Показатель	Значения показателя для препарата коллоидного серебра серии № ...		
	10	11	12
Цвет коллоидного раствора	Зеленовато-оливковый	Зеленовато-оливковый	Зеленовато-оливковый
Форма частиц (по данным электронной микроскопии)	Округлые ровные частицы с ровными краями. В поле зрения расположены равномерно, отдельно друг от друга. Имеют одинаковую электронную плотность	Округлые ровные частицы с ровными краями. В поле зрения расположены равномерно, отдельно друг от друга. Имеют одинаковую электронную плотность	Округлые ровные частицы с ровными краями. В поле зрения расположены равномерно, отдельно друг от друга. Имеют одинаковую электронную плотность
Однородность по форме и размеру	Однородные	Однородные	Однородные
Наличие конгломератов	Нет	Нет	Нет
Средний диаметр частиц, нм (по данным электронной микроскопии)	35	31	32
Фотография препарата наночастиц коллоидного серебра			

Временной интервал инкубации 3 часа был использован как наиболее оптимальный после серий экспериментов по сравнительной оценке периодов инкубации 1, 2 и 3 часа при соблюдении остальных условий эксперимента (концентрации культуры и объёмов 1:1).

В качестве контроля использовали смесь культуры с 0,9%-м хлоридом натрия с таким же соотношением объёмов и концентрации культуры.

Через 3 часа проводили высев 100 мкл содержимого из опытной и контрольной пробирок на три чашки Петри.

Засеянные чашки Петри инкубировали в течение 5 сут. при тех же условиях. Далее процесс инактивации повторяли по вышеописанной схеме четырёхкратно. Результаты инактивации представлены в таблице 2.

Результат, представленный в таблице 2, свидетельствует о положительном инактивирующем действии наночастицами серебра при выбранном режиме инактивации, которое на пятом пассаже характеризовалось полным отсутствием роста культуры *H. pylori*.

Оценку эффективности инактивации *H. pylori* проводили путём сравнения исходной и полученной после инактивации микробных культур после четвёртого пассажа *in vitro* и *in vivo*.

При оценке морфологических свойств колоний исходной и инактивированной культур *H. pylori* статистически значимых изменений выявлено не было.

Микроскопия мазков, окрашенных по Граму, позволила определить принадлежность обеих культур к Грам (–) микроорганизмам. Однако в морфологии клеток *H. pylori* при микроскопии наблюдались изменения. Исходная культура представляла типичные микроорганизмы изогнутой или слегка спиральной формы (рис. 1), инактивированная культура имела кокковидную форму (рис. 2).

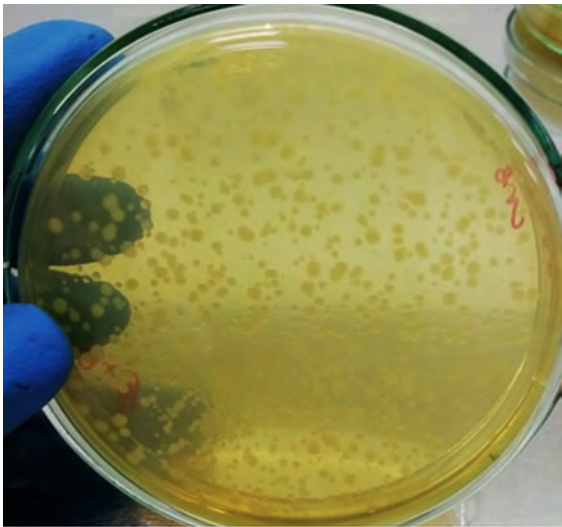
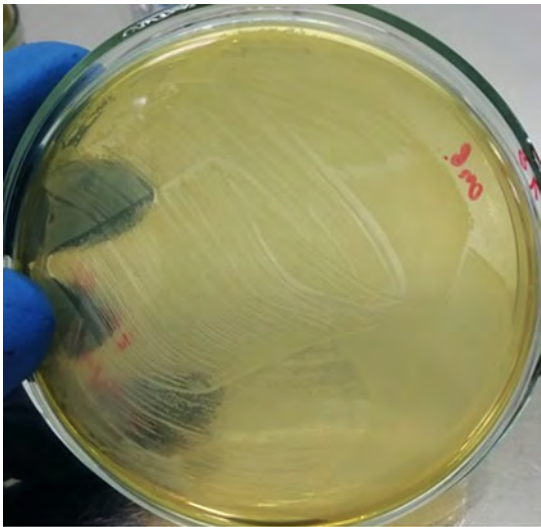
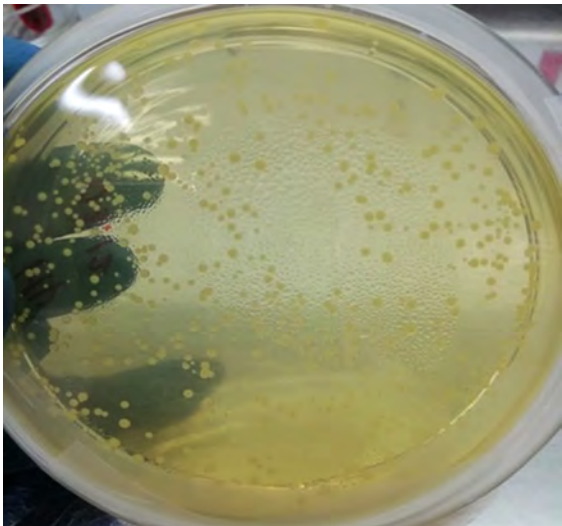
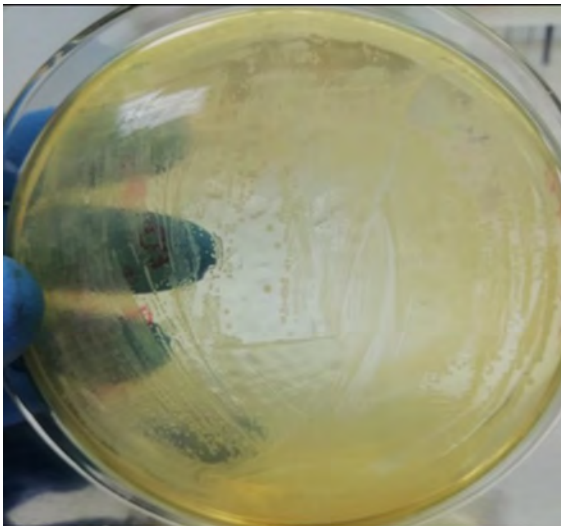
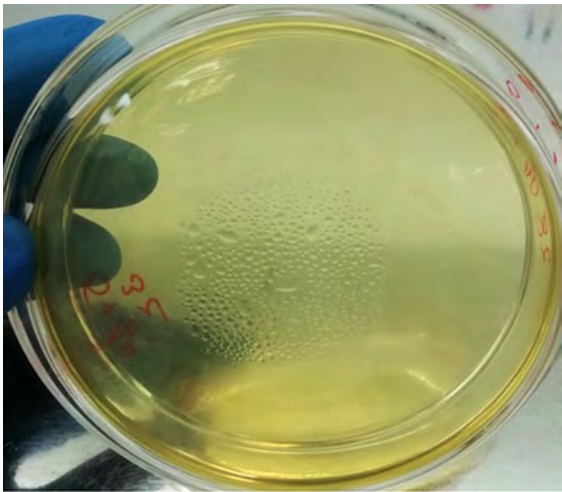
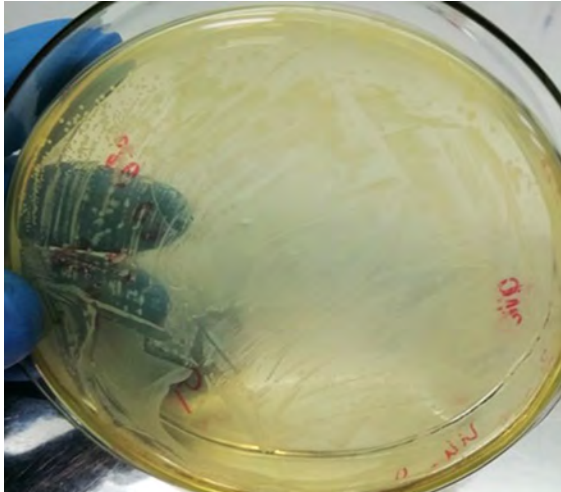
Оценку степени инактивации культуры *H. pylori* проводили путём постановки каталазного, оксидазного и уреазного тестов.

Результаты исследования биохимических свойств культуры *H. pylori* до и после инактивации представлены в таблице 3.

Исходя из данных, представленных в таблице 3, установлено, что исходная культура *H. pylori* обладает положительной каталазной, оксидазной и уреазной активностью, у инактивированной же культуры наблюдается изменение ферментативной активности, которое проявляется в ослаблении каталазной активности и исчез-

ТАБЛИЦА 2
РЕЗУЛЬТАТЫ ИНАКТИВАЦИИ *H. PYLORI*
НАНОЧАСТИЦАМИ КОЛЛОИДНОГО СЕРЕБРА

TABLE 2
RESULTS OF *H. PYLORI* INACTIVATION WITH COLLOIDAL
SILVER NANOPARTICLES

№ пассажа	Результат инактивации <i>H. pylori</i> наночастицами коллоидного серебра	Контроль
1	 4,3·10 ³ КОЕ/мл	 Сплошной газон
4	 1,2·10 ³ КОЕ/мл	 Сплошной газон
5	 Рост колоний отсутствует	 Сплошной газон

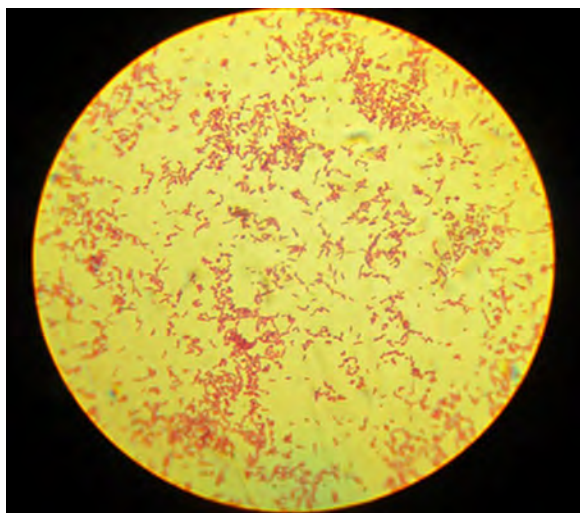


РИС. 1.
Клетки исходной культуры *H. pylori* (окраска по Граму)
FIG. 1.
H. pylori original culture cells (Gram staining)

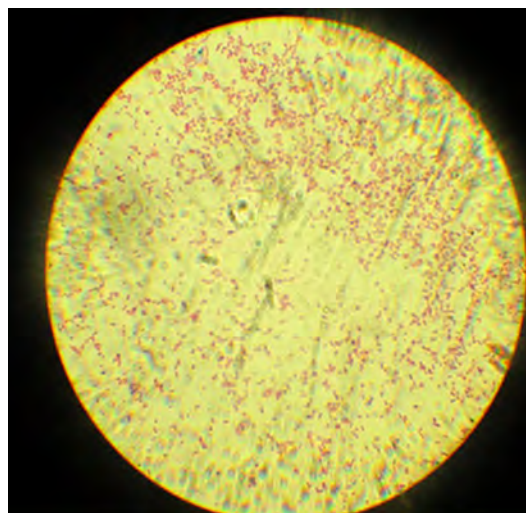


РИС. 2.
Клетки *H. pylori* после четырёхкратной инактивации наночастицами серебра (окраска по Граму)
FIG. 2.
H. pylori cells after quadruple inactivation with silver nanoparticles (Gram staining)

новении оксидазной активности, что может быть результатом аттенуации, развившейся на фоне воздействия наночастиц серебра.

ТАБЛИЦА 3
БИОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИСХОДНОЙ И ИНАКТИВИРОВАННОЙ КУЛЬТУРЫ *H. PYLORI*
TABLE 3
BIOCHEMICAL PROPERTIES OF INITIAL AND INACTIVATED *H. PYLORI* CULTURE

Биохимические тесты	Исходная культура <i>H. pylori</i>	Инактивированная культура <i>H. pylori</i>
Каталазный тест	+	±
Оксидазный тест	+	–
Уреазный тест	+	+

Оценку антибиотикочувствительности проводили диско-диффузионным методом [10] трёхкратно для каждого антибиотика с исходной и инактивированной культурой. Результаты оценки антибиотикочувствительности культуры *H. pylori* до и после инактивации представлены в таблице 4.

Исходя из данных, представленных в таблице 4, обе исследуемые культуры проявляют высокую чувствительность в отношении ципрофлоксацина, амоксициллина и левофлоксацина. Исходная культура резистентна к оксациллину и тетрациклину. После четырёхкратной инактивации культура *H. pylori* становится чувствительна к данным антибиотикам. Наблюдается общая тенденция к повышению чувствительности инактивированной культуры к антибиотикам.

Результаты оценки антагонистической активности *L. acidophilus* в отношении *H. pylori* показали, что по мере

уменьшения концентрации *L. acidophilus* происходит снижение чувствительности как исходной, так и инактивированной культуры *H. pylori*. Инактивированная культура более чувствительна к пробиотик, особенно это наблюдается при низких концентрациях: при воздействии *L. acidophilus* в концентрации $2,5 \cdot 10^8$ м.к.·см⁻³ чувствительность инактивированной культуры выше исходной в 3,8 раза; при воздействии концентрации $1,25 \cdot 10^8$ м.к.·см⁻³ – в 1,74 раза (табл. 5).

Далее в соответствии с дизайном исследования провели оценку эффективности инактивации *H. pylori* *in vivo* по анализу приживаемости микроорганизма в организме аутбредных мышей.

Для этого использовали 20 мышей, сформированных в опытную и контрольную группы. Введение животным дексаметазона и культуры *H. pylori* проводили согласно схеме, представленной в разделе «Материалы и методы». На 9-й день от начала эксперимента мышей из опытной и контрольной групп подвергли медикаментозной эвтаназии с помощью диэтилового эфира. У каждого животного выделяли желудок и проводили гомогенизацию тканей органа, используя 1 мл стерильного раствора натрия хлорида, стерильную керамическую ступку и пестик. Полученную от каждого животного суспензию тканей желудка в объёме 100 мкл засеивали на отдельно взятую чашку Петри с селективной средой.

Через 5 суток после инкубации на всех чашках Петри, засеянных материалом, полученным от животных из 1-й группы, наблюдали рост непрозрачных, выпуклых колоний размером 0,5–2 мм, похожих на капли росы. По результатам микроскопии мазков, сделанных из выросших колоний, были обнаружены тонкие изогнутые Грам (–) палочки размером от 2 до 4 мм. При биохимическом исследовании чистой культуры выявлена положительная уреазная, оксидазная и каталазная активность,

ТАБЛИЦА 4
РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ИСХОДНОЙ
И ИНАКТИВИРОВАННОЙ КУЛЬТУР *H. PYLORI*
ДИСКО-ДИФФУЗИОННЫМ МЕТОДОМ

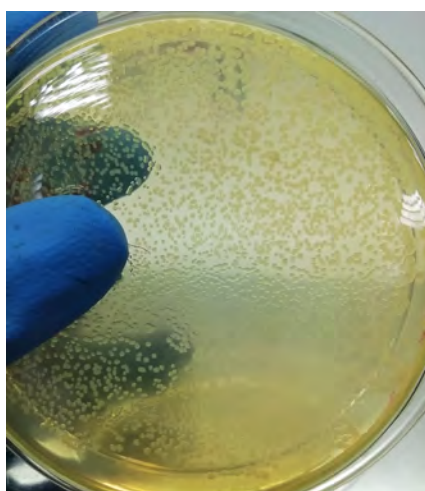
Название антибиотика	Культура <i>H. pylori</i>			
	исходная		инактивированная	
	Средний размер зоны ингибиции роста, мм	Чувствительность к антибиотикам	Средний размер зоны ингибиции роста, мм	Чувствительность к антибиотикам
Кларитромицин	13,7	Чувствительная	15,0	Чувствительная
Доксициклин	14,7	Чувствительная	15,0	Чувствительная
Оксациллин	5,7	Резистентная	9,3	Низкочувствительная
Ципрофлоксацин	28,0	Высокочувствительная	30,0	Высокочувствительная
Фуразолидон	20,0	Чувствительная	17,7	Чувствительная
Амоксициллин	26,0	Высокочувствительная	29,7	Высокочувствительная
Метронидазол	10,0	Низкочувствительная	12,3	Чувствительная
Тетрациклин	6,0	Резистентная	11,0	Чувствительная
Рифабутин	12,0	Чувствительная	14,7	Чувствительная
Левифлоксацин	19,6	Высокочувствительная	23,0	Высокочувствительная

TABLE 4
RESULTS OF DETERMINATION OF ANTIBIOTIC SENSITIVITY
OF INITIAL AND INACTIVATED *H. PYLORI* CULTURE USING
DISK DIFFUSION TEST

ТАБЛИЦА 5
РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ *L. ACIDOPHILUS* В ОТНОШЕНИИ *H. PYLORI*
ДИСКО-ДИФФУЗИОННЫМ МЕТОДОМ

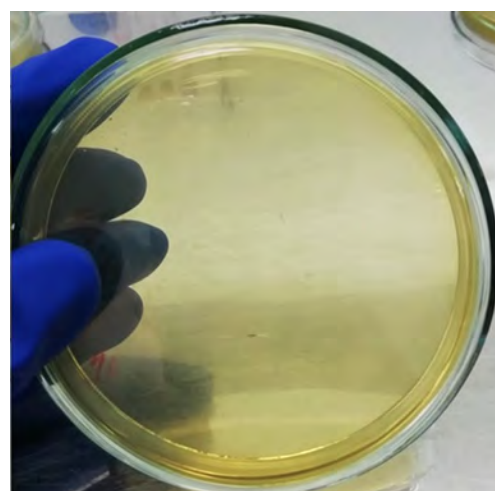
Концентрации <i>L. acidophilus</i> , м.к.·см ⁻³	Культура <i>H. pylori</i>			
	исходная		инактивированная	
	Средний размер зоны ингибиции роста, мм	Чувствительность	Средний размер зоны ингибиции роста, мм	Чувствительность
1·10 ⁹	21,3	Высокочувствительная	23,0	Высокочувствительная
5·10 ⁸	12,7	Чувствительная	13,7	Чувствительная
2,5·10 ⁸	5,3	Резистентная	11,0	Чувствительная
1,25·10 ⁸	5,0	Резистентная	8,7	Резистентная

TABLE 5
RESULTS OF ASSESSMENT OF *L. ACIDOPHILUS*
ANTAGONISTIC ACTIVITY AGAINST *H. PYLORI* USING
DISK DIFFUSION TEST



а

РИС. 3.
Результаты посевов из биологического материала от животных 1-й (а) и 2-й (б) групп



б

FIG. 3.
Culture results from biological material from mice from the 1st (а) group and the 2nd (б) groups

характерная для данного микроорганизма. Кроме этого, принадлежность культуры, выделенной из биологического материала животных опытной группы, к *H. pylori* была подтверждена при тестировании чистой культуры с использованием иммунохроматографической тест-системы «РЭД *Helicobacter pylori*» (Россия) и масспектрометра. На чашках Петри, засеянных биологическим материалом, полученным от животных из 2-й группы, роста колоний *H. pylori* выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рост антибиоткорезистентности *H. pylori* заставляет задуматься о поиске новых подходов к эрадикации микроорганизма. Одним из вариантов решения данной проблемы может быть разработка иммунобиологических препаратов, например, на основе инактивированных культур микроорганизмов. Данные научных исследований показали, что среди перспективных методов инактивации микроорганизмов следует рассматривать наночастицы серебра [14]. Среди многочисленных теорий, объясняющих механизм действия серебра на бактериальную клетку, наиболее распространённой является адсорбционная теория, основанная на потере жизнеспособности микроорганизма в результате взаимодействия электростатических сил, возникающих между отрицательно заряженной клеточной мембраной и положительно заряженными ионами серебра при адсорбции последних бактериальной клеткой. В связи с этим на пути поиска решения проблемы антибиоткорезистентности на первом этапе работы нами были синтезированы наночастицы серебра размером 30 ± 3 нм. Воспроизводимость пошаговой методики синтеза НЧКС была доказана путём получения серий препаратов, оцененных методом электронной микроскопии, имевших округлую форму с ровными краями, одинаковую электронную плотность, расположенных в поле зрения равномерно, не образующих конгломератов, что соответствует признакам кондиционности синтезированных наночастиц [13].

Проверку бактерицидной активности синтезированных НЧКС провели на *H. pylori*, микроорганизме, значимом в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта и воспалительных заболеваний пародонта. В результате выявлено, что воздействие НЧКС при режиме инактивации в течение 3 часов при соотношении объёмов НЧКС и культуры 1:1 приводит к постепенному снижению концентрации микроорганизма с полной инактивацией на пятом пассаже.

Проведение инактивации микроорганизмов требует оценки эффективности воздействия инактивирующего агента на микробную культуру. Исходя из этого, применение наночастиц серебра, как и любого другого инактивирующего агента, требует оценки эффективности их воздействия на микроорганизм.

В связи с этим сначала провели оценку уровня инактивации *H. pylori* в условиях *in vitro*. В ходе данных исследований было показано, что инактивированная культу-

ра *H. pylori* сохраняет свои культуральные и тинкториальные свойства. Однако в результате аттенуации происходит изменение морфологических и биохимических свойств.

Изменение морфологии *H. pylori*, по данным литературы, возможно при её старении, когда в процессе многократного культивирования спиральный микроорганизм переходит в U-образную или кокковидную форму [1, 15]. Возможные морфологические изменения возникают при нехватке питательных веществ, воздействии антибиотиков и других препаратов, применяемых в эрадикационной терапии, изменении pH и температуры среды, а также при воздействии инактивирующих агентов [2, 16]. Подтверждением подобного изменения явились результаты данной работы, показавшие изменение при микроскопии характерной для *H. pylori* формы Грам (–) изогнутых палочек на Грам (–) кокки в результате инактивирующего действия НЧКС.

При оценке инактивированной культуры *H. pylori* было отмечено изменение её биохимической активности. Инактивированная культура *H. pylori*, как и в случае с исходной культурой, обладала положительной уреазной активностью, однако положительная каталазная и оксидазная активность после инактивации изменилась соответственно на слабоположительную и отрицательную.

Одним из механизмов действия НЧКС является способность их адсорбироваться на клеточной стенке микроорганизма, в состав которой входит пептидогликан. Взаимодействуя с карбоксильными и аминокислотными пептидогликанами, НЧКС формируют металлопротеиновые комплексы, что является следствием изменения структуры и устойчивости пептидогликанов. Серебро оказывает аналогичное ингибирующее воздействие на дыхательные ферменты микроорганизмов, участвует в биохимических реакциях, происходящих в клетках. Многие структуры клетки и происходящие в ней биохимические процессы являются точкой приложения действия антибактериальных препаратов. В связи с этим нами была проведена сравнительная оценка антибиоткорезистентности *H. pylori* до и после инактивации. В ходе определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам было показано, что культура, инактивированная наночастицами серебра, была в целом более чувствительной к антибактериальным препаратам и в процессе инактивации приобрела большую чувствительность к отдельным антибиотикам, таким как оксациллин и тетрациклин.

По данным научной литературы, доказано проявление антагонистической активности *L. acidophilus* в отношении *H. pylori* [17]. Поэтому при сравнении действия *L. acidophilus* до и после инактивации НЧКС было установлено, что инактивированная культура более чувствительна к пробиотику, и данная разница увеличивается при снижении его концентрации.

Обязательным этапом изучения новых иммунобиологических препаратов является оценка их действия на организм биологической модели [18]. *H. pylori* является возбудителем антропонозной инфекции. Однако при

помощи искусственно созданного состояния иммуносупрессии можно оценить эффективность инактивации полученного препарата на животных [19]. В случае эффективности проведённой инактивации *H. pylori* не должно приживаться в организме мышей с состоянием иммуносупрессии, что и было доказано в данной работе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате работы с использованием пошаговой методики были синтезированы наночастицы коллоидного серебра и определена их инактивирующая активность в отношении *H. pylori*, этиологическая значимость которой в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта и воспалительных заболеваний пародонта не вызывает сомнения. Растущая проблема антибиотикорезистентности способствует поиску новых подходов к эрадикации микроорганизма, среди которых в качестве перспективных следует отметить разработку новых иммунобиологических препаратов. Предложенный способ синтеза наночастиц серебра с доказанной инактивирующей активностью в отношении *H. pylori* может стать этапом биотехнологического процесса разработки вакцинного препарата как на основе данного микроорганизма, так и в комплексе непосредственно с НЧКС, обладающими противомикробным эффектом.

Финансирование

«Исследование выполнено при финансовой поддержке грантовой программы ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России в рамках проекта «Создание коллекции микроорганизмов, статистически значимых в развитии периимплантитов, для разработки иммунобиологического препарата направленного действия» № 1-1.1/2021.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mobley HL, Mendz GL, Hazell SL. *Helicobacter pylori: Physiology and genetics*. Washington: ASM Press; 2001.
2. Mouery K, Rader BA, Gaynor EC, Guillemin K. The stringent response is required for *Helicobacter pylori* survival of stationary phase, exposure to acid, and aerobic shock. *J Bacteriol.* 2006; 188(15): 5494-5500. doi: 10.1128/JB.00366-06
3. Шевела Т.Л. *Helicobacter pylori* – как этиологический фактор развития периимплантита (клинический пример). *Здравоохранение Кыргызстана*. 2020; (2): 11-16.
4. Василевский И.В. Новые подходы к эрадикации *Helicobacter pylori* с использованием нифуроксазида. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2013; (1): 8-14.
5. Бредихин Д.А., Никонов С.Д., Чередниченко А.Г. Фотодинамическая инактивация *Mycobacterium tuberculosis* метиленовым синим *in vitro*. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97(7): 28-33.

6. Gao S, Lewis GD, Hemar Y. Inactivation of microorganisms by low frequency high-power ultrasound: Effect of growth phase and capsule properties of the bacteria. *Ultrason Sonochem.* 2014; 21(1): 446-453. doi: 10.1016/j.ultsonch.2013.06.006
7. Saravanakumar K, Chelliah R, MubarakAli D, Oh D-H, Kathiresan K, Wang MH. Unveiling the potentials of biocompatible silver nanoparticles on human lung carcinoma A549 cells and *Helicobacter pylori*. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 57-87. doi: 10.1038/s41598-019-42112-1
8. Abd Al-Rhman RM, Ibraheem SR, Israa AL. The effect of silver nanoparticles on cellular and humoral immunity of mice *in vivo* and *in vitro*. *Iraqi Journal of Biotechnology.* 2016; (2): 21-29.
9. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины. URL: <https://docs.cntd.ru/document/901808464> [дата обращения: 16.08.2021].
10. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: Клинические рекомендации. 2021. URL: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf> [дата обращения: 16.08.2021].
11. Миронов А.Н. (ред.). *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. М.: Гриф и К; 2012.
12. Богачева Н.В., Попова С.В., Коротаева К.Н., Исаяева Н.В. Способ расчета дозы дексаметазона для разработки биологической модели иммуносупрессии на мышах: Патент № 2748123 Рос. Федерация; МПК G09B23/28. № 2020126327; заявл. 04.08.2020; опубл. 19.05.2021.
13. Богачева Н.В., Тарбеева К.А., Огородова Н.Ю., Хасаншина З.Р. Способ получения наночастиц серебра размером 30 ± 3 нм: Патент № 2729991 Рос. Федерация; МПК B01J13/00, B82B3/00, B22F9/24. № 2019130690; заявл. 26.09.2019; опубл. 13.08.2020.
14. Selvarani M, Prema P. Evaluation of antibacterial efficacy of chemically synthesized copper and zerovalent iron nanoparticles. *Asian J Pharm Clin Res.* 2013; 6(3): 223-227.
15. Reshetnyak VI, Reshetnyak TM. Significance of dormant forms of *Helicobacter pylori* in ulcerogenesis. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(7): 4867-4878. doi: 10.3748/wjg.v23.i27.4867
16. Azevedo NF, Almeida C, Cerqueira L. Coccoid form of *Helicobacter pylori* as a morphological manifestation of cell adaptation to the environment. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73(10): 3423-3427. doi: 10.1128/AEM.00047-07
17. Lorca GL, Wadstrom T. *Lactobacillus acidophilus* autolysins inhibit *Helicobacter pylori* *in vitro*. *Curr Microbiol.* 2001; 42(1): 39-44. doi: 10.1007/s002840010175
18. Богачева Н.В., Зайцева И.В., Попова С.В., Коротаева К.Н. Основные проблемы экспериментальных исследований новых иммунологических препаратов на биологических моделях лабораторных животных. *Вятский медицинский вестник*. 2020; 4(68): 74-81. doi: 10.24411/2220-7880-2020-10135
19. Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.А., Горшков А.С., Шабалина М.Р., Смирнова Д.Н., и др. Экспериментальный хеликобактериоз у конвенциональных белых мышей при инфицировании возбудителем *Helicobacter pylori*. *Инфекционные болезни*. 2018; 16(2): 77-85.

REFERENCES

1. Mobley HL, Mendz GL, Hazell SL. *Helicobacter pylori: Physiology and genetics*. Washington: ASM Press; 2001.

2. Mouery K, Rader BA, Gaynor EC, Guillemin K. The stringent response is required for *Helicobacter pylori* survival of stationary phase, exposure to acid, and aerobic shock. *J Bacteriol.* 2006; 188(15): 5494-5500. doi: 10.1128/JB.00366-06
3. Shevela TL. *Helicobacter pylori* – as ethiological factor for periimplantitis (clinical study). *Health Care of Kyrgyzstan.* 2020; (2): 11-16. (In Russ.).
4. Vasilevsky IV. New approaches to the eradication of *Helicobacter pylori* using nifuroxazide. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e.* 2013; (1): 8-14. (In Russ.).
5. Bredikhin DA, Nikonov SD, Cherednichenko AG, Petrenko TI, Korbut AI. *In vitro* photodynamic inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* by methylene blue. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2019; 97(7): 28-33. (In Russ.).
6. Gao S, Lewis GD, Hemar Y. Inactivation of microorganisms by low frequency high-power ultrasound: Effect of growth phase and capsule properties of the bacteria. *Ultrason Sonochem.* 2014; 21(1): 446-453. doi: 10.1016/j.ultsonch.2013.06.006
7. Saravanakumar K, Chelliah R, MubarakAli D, Oh D-H, Kathiresan K, Wang MH. Unveiling the potentials of biocompatible silver nanoparticles on human lung carcinoma A549 cells and *Helicobacter pylori*. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 57-87. doi: 10.1038/s41598-019-42112-1
8. Abd Al-Rhman RM, Ibraheem SR, Israa AL. The effect of silver nanoparticles on cellular and humoral immunity of mice *in vivo* and *in vitro*. *Iraqi Journal of Biotechnology.* 2016; (2): 21-29.
9. *Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine.* URL: <https://docs.cntd.ru/document/901808464> [date of access: 16.08.2021]. (In Russ.).
10. *Detection of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs: Clinical guidelines.* 2021. URL: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf> [date of access: 16.08.2021]. (In Russ.).
11. Mironov AN (ed.). *Guidelines for conducting preclinical studies of drugs.* Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ.).
12. Bogacheva NV, Popova SV, Korotaeva KN, Isaeva NV. *Method for calculating the dose of dexamethasone for the development of a biological model of immunosuppression in mice:* Patent No. 2748123 of the Russian Federation. 2021. (In Russ.).
13. Bogacheva NV, Tarbeeva KA, Ogorodova NYu, Khasanshina ZR. *A method of obtaining silver nanoparticles with a size of 30 ± 3 nm:* Patent No. 2729991 of the Russian Federation. 2020. (In Russ.).
14. Selvarani M, Prema P. Evaluation of antibacterial efficacy of chemically synthesized copper and zerovalent iron nanoparticles. *Asian J Pharm Clin Res.* 2013; 6(3): 223-227.
15. Reshetnyak VI, Reshetnyak TM. Significance of dormant forms of *Helicobacter pylori* in ulcerogenesis. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(7): 4867-4878. doi: 10.3748/wjg.v23.i27.4867
16. Azevedo NF, Almeida C, Cerqueira L. Coccoid form of *Helicobacter pylori* as a morphological manifestation of cell adaptation to the environment. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73(10): 3423-3427. doi: 10.1128/AEM.00047-07
17. Lorca GL, Wadstrom T. *Lactobacillus acidophilus* autolysins inhibit *Helicobacter pylori* *in vitro*. *Curr Microbiol.* 2001; 42(1): 39-44. doi: 10.1007/s002840010175
18. Bogacheva NV, Zaitseva IV, Popova SV, Korotaeva KN. Basic problems of experimental studies of new immunobiological preparations on biological models of laboratory animals. *Medical Newsletter of Vyatka.* 2020; 4(68): 74-81. (In Russ.). doi: 10.24411/2220-7880-2020-10135
19. Chicherin IYu, Pogorelsky IP, Lundovskikh IA, Gorshkov AS, Shabalina MR, Smirnova DN, et al. Experimental helicobacteriosis in conventional white mice when infected with *Helicobacter pylori*. *Infectious Diseases.* 2018; 16(2): 77-85. (In Russ.).

Сведения об авторах

Богачева Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: bogacheva70@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7021-6232>

Хасаншина Зулейха Рамилевна – магистрант, ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», e-mail: khasanshina.99@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1390-3204>

Тунева Наталья Александровна – аспирант, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: tuneva.n.a@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7972-544X>

Information about the authors

Natalya V. Bogacheva – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Microbiology, Kirov State Medical University, e-mail: bogacheva70@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7021-6232>

Zuleikha R. Khasanshina – Graduate Student, Vyatka State University, e-mail: khasanshina.99@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1390-3204>

Natalya A. Tuneva – Postgraduate, Kirov State Medical University, e-mail: tuneva.n.a@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7972-544X>

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НАНОКОМПОЗИТА СЕЛЕНА, ИНКАПСУЛИРОВАННОГО В ПОЛИМЕРНУЮ МАТРИЦУ АРАБИНОГАЛАКТАНА

Титов Е.А.,
Рукавишников В.С.,
Соседова Л.М.,
Новиков М.А.,
Буйнова Е.В.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт
медико-экологических исследований»
(665827, г. Ангарск, 12а микрорайон, 3,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Титов Евгений Алексеевич,
e-mail: G57097@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В связи с высокой биосовместимостью вещества на основе наноразмерных частиц селена, инкапсулированные в природные или синтетические полимерные матрицы, являются перспективными материалом для создания биомедицинских препаратов диагностического и терапевтического значения. Наночастицы селена (Se) успешно используются в диагностике различных типов онкозаболеваний. Кроме диагностического значения, наночастицы селена обладают собственным профилактическим и онкотерапевтическим эффектом. В данной работе проведено исследование токсичности наноконкомпозита Se, инкапсулированного в полимерную матрицу арабиногалактана (SeAG). Изучено возникновение и развитие патологического процесса в ткани головного мозга, печени и почек при подостром введении данного наноконкомпозита.

Цель исследования: оценка токсического действия наноконкомпозита селена на ткань головного мозга, печени и почек организма белых крыс.

Методы. В работе использовались двадцать белых беспородных крыс-самцов массой 200–220 г. Животным перорально в течение 10 дней вводился раствор наноконкомпозита селена в дозе 500 мкг/кг. Затем с помощью методов гистологического анализа оценивали выраженность токсического действия данного наноконкомпозита на организм подопытных животных. Проводился анализ состояния ткани печени, почек и сенсомоторной коры головного мозга.

Результаты. При пероральном введении данного препарата отмечается стаз крови в портальных трактах, выраженная макрофагальная реакция и диapedез лейкоцитов в ткани печени. Наблюдается изменение количества нормальных нейронов, снижение числа клеток астроглии и возрастание числа дегенеративно изменённых нейронов в ткани головного мозга. Также отмечается разрастание соединительной ткани в корковом веществе почки с формированием фиброза и снижением площади капсулы Шумлянского – Боумена.

Заключение. Воздействие исследуемого наноконкомпозита характеризуется развитием выраженного патологического процесса в центральной нервной и гепаторенальной системах организма.

Ключевые слова: наноконкомпозит, селен, печень, почки, головной мозг

Для цитирования: Титов Е.А., Рукавишников В.С., Соседова Л.М., Новиков М.А., Буйнова Е.В. Морфофункциональные изменения ткани головного мозга, печени и почек белых крыс при воздействии наноконкомпозита селена, инкапсулированного в полимерную матрицу арабиногалактана. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 92-99. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.9

Статья получена: 20.09.2021

Статья принята: 15.10.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE TISSUE OF THE BRAIN, LIVER AND KIDNEYS OF WHITE RATS UNDER THE INFLUENCE OF SELENIUM NANOCOMPOSITE ENCAPSULATED IN THE POLYMER MATRIX OF ARABINOGALACTAN

Titov E.A.,
Rukavishnikov V.S.,
Sosedova L.M.,
Novikov M.A.,
Buynova E.V.

East-Siberian Institute of Medical
and Ecological Research
(12a mikrorayon 3, Angarsk 665827,
Russian Federation)

Corresponding author:
Evgeniy A. Titov,
e-mail: G57097@yandex.ru

ABSTRACT

Introduction. Due to their high biocompatibility, substances based on nanosized selenium particles, encapsulated in natural or synthetic polymer matrices, are promising materials for the creation of biomedical preparations of diagnostic and therapeutic value. Selenium nanoparticles are successfully used in the diagnosis of various types of cancer. In addition to the diagnostic value, selenium nanoparticles have their own prophylactic and oncological effect. This paper presents the results of a study of the toxicity of the Se nanocomposite encapsulated in the polymer matrix of arabinogalactan (SeAG). The emergence and development of the pathological process in the tissue of the brain, liver and kidneys during subacute administration of this nanocomposite was studied.

Materials and methods. Twenty white outbred male rats weighing 200–220 g were used in the work. Animals were orally administered a solution of the selenium nanocomposite at a dose of 500 µg per kilogram of animal body weight for 10 days. Then, using the methods of histological analysis, the severity of the biological response of the organism to the introduction of this nanocomposite was assessed. An analysis of the state of the tissue of the liver, kidneys and the sensorimotor cortex of the brain was carried out.

Results. With the intragastric administration of this drug, there is stasis of blood in the portal tracts, a pronounced macrophage reaction and diapedesis of leukocytes in the liver tissue. There is a decrease in the number of normal neurons per unit area, a decrease in the number of astroglia cells and an increase in the number of degeneratively altered neurons in the tissue of the sensorimotor cortex. There is also an increase in connective tissue in the cortex of the kidney, with the formation of fibrosis and a decrease in the area of the Shumlyansky – Bowman capsule.

Conclusion. The effect of the investigated nanocomposite is characterized by the development of a pronounced pathological process in the central nervous and hepatorenal systems of the body.

Key words: nanocomposite, selenium, liver, kidneys, brain

Received: 20.09.2021
Accepted: 15.10.2021
Published: 17.11.2021

For citation: Titov E.A., Rukavishnikov V.S., Sosedova L.M., Novikov M.A., Buynova E.V. Morphofunctional changes in the tissue of the brain, liver and kidneys of white rats under the influence of selenium nanocomposite encapsulated in the polymer matrix of arabinogalactan. Acta biomedica scientifica. 2021; 6(5): 92-99. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.9

ОБОСНОВАНИЕ

Селен является важным эссенциальным элементом, необходимым для нормальной жизнедеятельности организма. Селен способен снижать количество свободных радикалов в организме, участвует в регуляции функции щитовидной железы и иммунной системы [1]. В связи с высокой биосовместимостью вещества на основе наноразмерных частиц селена, инкапсулированные в природные или синтетические полимерные матрицы, являются перспективными материалом для создания биомедицинских препаратов диагностического и терапевтического значения [2]. Диагностические свойства селена связаны с его способностью флюоресцировать в биологических тканях [3]. Наночастицы селена успешно используются в диагностике различных типов онкозаболеваний [4, 5]. Кроме диагностического значения наночастицы селена обладают профилактическим и онкотерапевтическим эффектом [1, 6–8]. Профилактическое значение селена основано на его способности предотвращать повреждение ДНК за счёт связывания свободных радикалов [1, 9]. Терапевтическое значение селена обусловлено его цитотоксическими свойствами. Селен способствует индукции апоптоза в клетке [10, 11] и активации аутофагии [3, 12], способен ингибировать ангиогенез в опухоли [13]. Высокая биосовместимость и биодоступность селена делают его перспективным препаратом для нужд тераностики [1, 3, 14, 15].

В последние годы природный полимер арабиногалактан успешно используется в качестве носителя для доставки наночастиц в ткани и системы организма. Нами доказана возможность проникновения наночастиц серебра, инкапсулированных в матрицу арабиногалактана, в головной мозг белых крыс [16], что свидетельствует о способности молекул арабиногалактана преодолевать гематоэнцефалический барьер, что, в свою очередь, открывает возможность для прицельной доставки лекарственных препаратов в ЦНС. С этой точки зрения наноселен, инкапсулированный в матрицу арабиногалактана, является весьма перспективным соединением. Производство и внедрение нанокомпозитов селена невозможно без полной оценки их безопасности на тканевом и клеточном уровнях для организма, контактирующих как в технологической цепочке его синтеза, так и при введении внутрь при медицинских манипуляциях.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка токсического действия исследуемого нанокомпозита на ткань головного мозга, печени и почек белых крыс.

МЕТОДЫ

Было проведено подострое пероральное введение нанокомпозита селена, инкапсулированного в полимерную матрицу арабиногалактана (SeAG). Содержание селена в препарате SeAG составило 0,54–0,55 %. В эксперименте

использовались беспородные белые крысы, выращенные в виварии ФГБНУ ВСИМЭИ. Было сформировано две группы животных по 10 особей в каждой. Животные опытной группы в течение 10 дней перорально с помощью зонда получали водный раствор нанокомпозита в дозе 500 мкг препарата на килограмм массы тела животного (группа SeAG). Выбор дозы обусловлен ранее проведёнными исследованиями токсичных свойств нанокомпозитов других металлов (Ag, Bi, Fe и т. д.), свидетельствующими о развитии при введении данной дозы явных и устойчивых признаков патологии. Крысы контрольной группы в аналогичном режиме перорально с помощью зонда получали дистиллированную воду. Животных содержали в стандартном рационе вивария, со свободным доступом к воде и пище. Все манипуляции проводили согласно правилам, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986). Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ ВСИМЭИ, на проведение эксперимента получено заключение ЛЭК № 1 от 18 декабря 2017 г. Крыс опытной и контрольной группы подбирали в соответствии с методическими рекомендациями «Оценка безопасности наноматериалов», утверждёнными приказом № 280 от 12 октября 2007 г. После окончания экспозиции животных декапитировали под лёгким эфирным наркозом, извлекали головной мозг, печень и почки для проведения микроскопического анализа внутренних органов. Органы фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине (pH 7,4, BioVitrum, Россия), далее обезживляли в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Из парафиновых блоков с помощью санного микротомы MC-1 (Россия) готовили срезы толщиной 3–5 микрон, которые окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике [17]. В окрашенных препаратах сенсомоторной коры головного мозга в поле зрения (0,2 мм²) с помощью программы ImageScore M (Россия) подсчитывали общее число нейронов, число клеток астроглии, число дегенеративно изменённых клеток (дегенеративно изменёнными считались деформированные тёмноокрашенные нейроны), число актов нейронофагии. В ткани печени подсчитывали число звёздчатых макрофагов Купфера и количество полиядерных гепатоцитов. В ткани почки с помощью морфометрии оценивали площадь камеры Шумлянського – Боумана. Статистическую обработку результатов морфометрического анализа проводили методами вариационной статистики, с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Определяли медиану (Me) и интерквартильный размах значений (Q25–Q75). Статистическая значимость различий между группами оценивали по U-критерию Манна – Уитни. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гистологический анализ ткани головного мозга белых крыс при воздействии исследуемого нанокомпозита не показал изменения нормальной реологии крови в органе. Сосудистые стенки без изменений. В опытной группе уста-

новлено уменьшение количества неизменённых нейронов и клеток астроглии на единицу площади по сравнению с контрольной группой ($p = 0,05$ и $p = 0,04$) (табл. 1, рис. 1). Вместе с тем отмечено увеличение числа дегенеративно изменённых нейронов и актов нейронофагии с уровнем статистической значимости $p = 0,04$ (табл. 1, рис. 1).

Микроскопический анализ ткани печени показал, что кровенаполнение синусоидных капилляров в норме, центральные вены расширены, отмечалось наличие периваскулярной лейкоцитарной инфильтрации и стаза

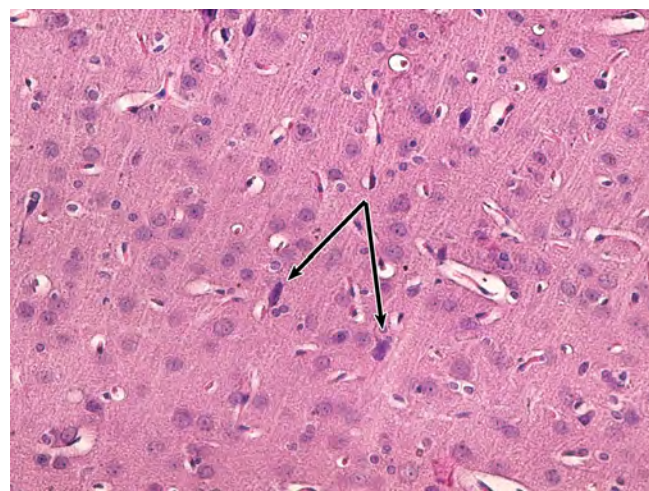
крови в портальных сосудах органа с развитием гиалиновых тромбов. Вероятно, возникновение данных тромбов является следствием развития застойных явлений в сосудах, например, в результате снижения интенсивности кровотока. Выявлено резкое увеличение числа клеток Купфера в синусоидах ($p = 0,001$) и выход отдельных лейкоцитов в синусоиды, наряду с увеличением числа полиядерных гепатоцитов с высоким уровнем статистической значимости $p = 0,0002$ (табл. 2, рис. 2). Балочно-радиарное строение печёночных долек сохранено.

ТАБЛИЦА 1
МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТКАНИ
СЕНСОМОТОРНОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА БЕЛЫХ
КРЫС ПРИ ПОДОСТРОМ ВОЗДЕЙСТВИИ SeAG В ДОЗЕ
500 МКГ/КГ, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показатели	Опытная группа ($n = 10$)	Контрольная группа ($n = 10$)
Число нормальных нейронов на единицу площади	167,5 (157,5–196,0)*	245,0 (242,0–247,0)
Число клеток астроглии на единицу площади	197,0 (191,5–205,0)*	226,0 (226,0–264,0)
Число дегенеративно изменённых нейронов на единицу площади	6,0 (6,0–6,5)*	4,0 (4,0–5,0)
Число актов нейронофагии	5,0 (4,0–8,0)*	2,0 (0,0–2,0)

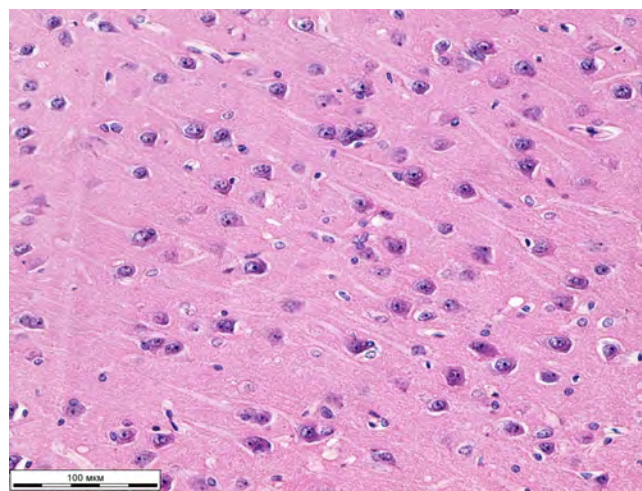
Примечание. * – различия статистически значимы по сравнению с контролем по критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$).

TABLE 1
MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE TISSUE
OF THE SENSORIMOTOR CORTEX OF THE BRAIN
OF WHITE RATS UNDER SUBACUTE EXPOSURE TO SeAG
AT A DOSE OF 500 MG/KG, Me (Q_{25} – Q_{75})



a

РИС. 1.
Ткань сенсомоторной коры головного мозга белой крысы:
a – опытная группа; **б** – контроль; ↑ – дегенеративно изме-
нённые нейроны. Гематоксилин-эозин, $\times 400$



б

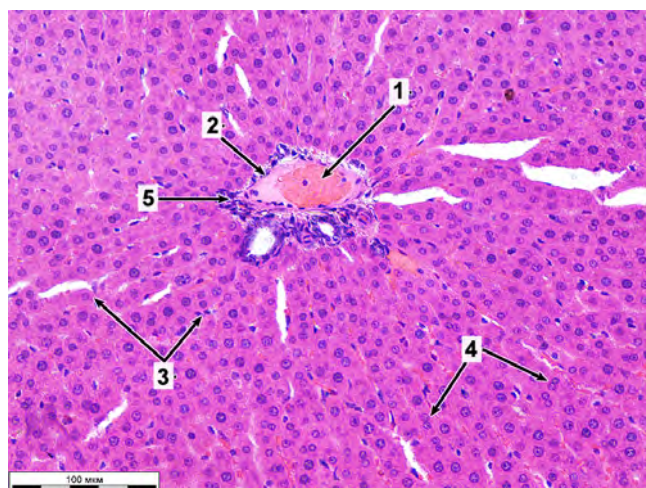
FIG. 1.
White rat sensorimotor cortex tissue: **a** – experimental group;
б – control; ↑ – degeneratively changed neurons. Hematoxylin-eo-
sin, $\times 400$

ТАБЛИЦА 2
МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТКАНИ ПЕЧЕНИ
БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ПОДОСТРОМ ВОЗДЕЙСТВИИ SeAG
В ДОЗЕ 500 МКГ/КГ, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показатели	Опытная группа ($n = 10$)	Контрольная группа ($n = 10$)
Число звездчатых макрофагов Купфера	86,9 (65,0–112,0)*	8,4 (4,0–13,0)
Число полиядерных гепатоцитов	39,1 (26,0–52,0)*	6,7 (2,0–12,0)

Примечание. * – различия статистически значимы по сравнению с контролем по критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$).

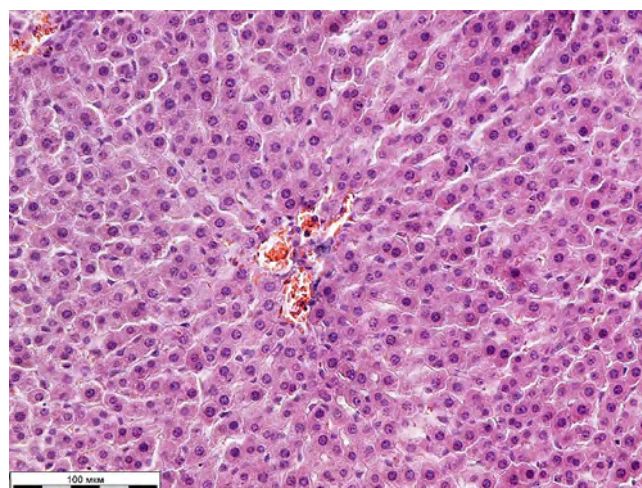
TABLE 2
MORPHOMETRIC PARAMETERS OF WHITE RAT LIVER
TISSUE UNDER SUBACUTE EXPOSURE TO SeAG
AT A DOSE OF 500 MG/KG, Me (Q_{25} – Q_{75})



a

РИС. 2.

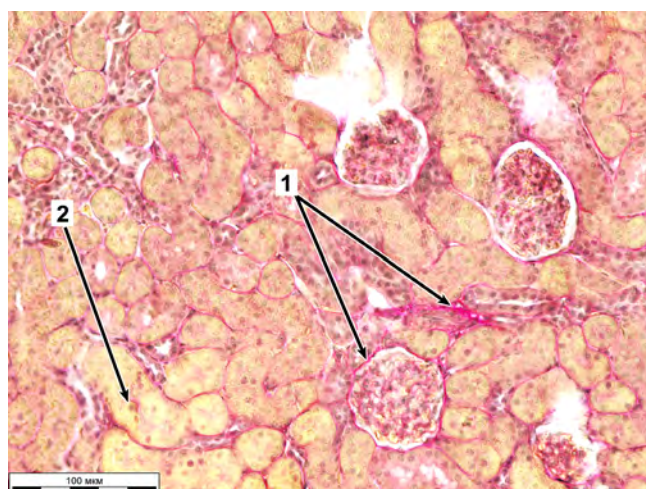
Печень белой крысы опытной группы (**a**) и крысы из группы контроля (**б**): **1** – стаз крови в сосуде; **2** – гиалиновый тромб; **3** – звёздчатые клетки Купфера; **4** – полиядерный гепатоцит; **5** – лейкоцитарная инфильтрация. Гематоксилин-эозин, $\times 400$



б

FIG. 2.

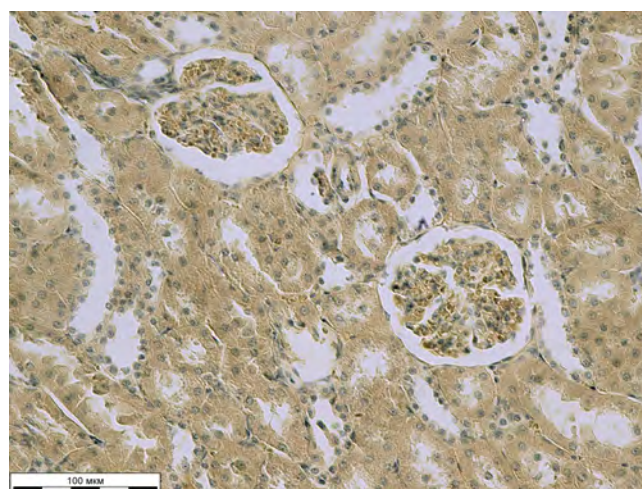
Liver of the white rat from the experimental group (**a**) and from the control group (**б**): **1** – stasis of blood in a vessel; **2** – hyaline thrombus; **3** – Kupffer's stellate macrophages; **4** – polynuclear hepatocyte; **5** – leukocyte infiltration. Hematoxylin-eosin, $\times 400$



a

РИС. 3.

Ткань почки белой крысы: **a** – опытная группа; **б** – контрольная группа; **1** – разрастание соединительной ткани, сдавливание почечного клубочка; **2** – набухание эпителия почечных канальцев. Окраска по Ван-Гизону, $\times 400$



б

FIG. 2.

White rat kidney tissue: **a** – experimental group; **б** – control group; **1** – overgrowth of connective tissue, compression of the renal glomerulus; **2** – swelling of the epithelium of the renal tubules. Staining according to Van Gieson, $\times 400$

Микроскопический анализ ткани почки показал, что кровенаполнение коркового и мозгового вещества органа в норме. Нарушений реологии крови в органе не отмечалось. Состояние стенок почечных артерий и артериол без изменений. Выявлено резкое набухание эпителия извитых канальцев почки. Вследствие отёка произошло сдавливание почечных клубочков, в результате чего их площадь была более чем в 2 раза снижена по сравнению с контролем: соответственно 15819,2 (11060,4–20373,2) и 35286,6 (27333,3–47892,0; $p = 0,001$). Установлено выраженное разрастание соединительной ткани в интерстициальном пространстве почечных канальцев, что является характерным признаком склерозирования органа. Очаги некроза почечной ткани отсутствовали (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведённого экспериментального исследования установлено, что воздействие нанокompозита селена, инкапсулированного в полимерную матрицу арабиногалактана, на организм белых крыс имело различную степень выраженности в зависимости от места приложения.

Воздействие нанокompозита селена на головной мозг – орган центральной нервной системы – характеризовалось изменением соотношения клеточных элементов сенсомоторной зоны коры. Выявленные в сенсомоторной зоне коры головного мозга снижение общего числа нейронов, клеток астроглии на единицу площади, увеличе-

ние дегенеративно изменённых нейронов и числа актов нейронафагии опосредованно свидетельствовали как о проникновении нанокompозита через гематоэнцефалический барьер, так и о выраженном нейротоксическом действии наночастиц селена. Увеличение числа дегенеративно изменённых клеток и их атрофия возможно указывают на ограничение афферентной импульсации, либо о прекращении эфферентной импульсации самой клетки [18]. Согласно данным литературы, избыточный уровень селена приводит к нарушению нормального функционирования нейромедиаторных систем, а также является фактором развития нейродегенеративных и психоневрологических нарушений [19]. Выявленное нами сокращение числа нормальных нейронов и клеток астроглии в нервной ткани может приводить к нарушению межклеточного взаимодействия, так как способность ингибировать передачу межклеточных сигналов является одним из механизмов токсического действия селена и его соединений [20].

Реакция печени – органа детоксикации – выражалась в увеличении числа звёздчатых макрофагов Купфера, что указывало на активацию компонентов макрофагальной активности в органе в ответ на воздействие нанокompозита. Появление и резкое увеличение числа полиядерных гепатоцитов скорее всего обусловлено повышением компенсаторных процессов в органе. Наряду с этим в венах портальных трактов отмечались застойные явления с наличием незначительного периваскулярного воспалительного инфильтрата. Данные изменения согласуются с литературными данными исследования гепатотоксического эффекта селена, выявленного уже при низких дозах воздействия [21].

Наиболее выраженный патологический процесс при воздействии данного нанокompозита отмечался в почке – органе выведения. В данном органе установлено набухание эпителия извитых канальцев, снижение площади почечных клубочков, что приводит к нарушению тубулярного аппарата органа и изменению формирующегося объёма первичной мочи. Отмеченное выраженное разрастание соединительной ткани в паренхиме почки в дальнейшем приведёт к склерозированию органа. При этом, согласно данным литературы, селен обладает нефропротекторным эффектом за счёт ингибирования оксидативного стресса в органе [22]. Причины появления и развития патологического процесса в почках подопытных животных при воздействии исследуемого нанокompозита селена требуют дальнейшего изучения. Фиброз является сложным процессом, инициируемым комплексом причин. Возможно, в данном случае это связано с высокой кумуляцией наночастиц селена в почечных структурах с последующим нарушением функции выведения данного органа. В таком случае, развитие фиброза, возможно, является компенсаторным процессом в ответ на повреждение тубулоинтерстициальной ткани [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воздействие нанокompозита селена приводит к нарушению цитоархитектоники сенсомоторной коры головно-

го мозга, изменению нормальной реологии крови в ткани печени, активации звёздчатых макрофагов Купфера и увеличению числа полиядерных гепатоцитов. В ткани почки отмечается развитие фиброза коркового вещества и снижение площади капсулы Шумлянського – Боумана.

Финансирование

Работа выполнялась в рамках НИР института.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА

1. Maiyo F, Singh M. Selenium nanoparticles: potential in cancer gene and drug delivery. *Nanomedicine (Lond)*. 2017; 12(9): 1075-1089. doi: 10.2217/nnm-2017-0024
2. Hosnedlova B, Kepinska M, Skalickova S, Fernandez C, Ruttkay-Nedecky B, Peng Q, et al. Nano-selenium and its nanomedicine applications: A critical review. *Int J Nanomedicine*. 2018; 13: 2107-2128. doi: 10.2147/IJN.S157541
3. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Нанокompозиты селена – перспективы применения в онкологии. *Вестник новых медицинских технологий*. 2020; (1): 81-86. doi: 10.20333/2500136-2018-4-31-37
4. Huang J, Huang W, Zhang Z, Lin X, Lin H, Peng L, et al. Highly uniform synthesis of selenium nanoparticles with EGFR targeting and tumor microenvironment-responsive ability for simultaneous diagnosis and therapy of nasopharyngeal carcinoma. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2019; 11(12): 11177-11193. doi: 10.1021/acsami.8b22678
5. Zhao Y, Sun Q, Zhang X, Baeyens J, Su H. Self-assembled selenium nanoparticles and their application in the rapid diagnostic detection of small cell lung cancer biomarkers. *Soft Matter*. 2018; 14(4): 481-489. doi: 10.1039/c7sm01687e
6. Трухан И.С., Дремина Н.Н., Лозовская Е.А., Шурыгина И.А. Оценка потенциальной цитотоксичности в рамках прижизненного наблюдения на Biostation CT. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(6): 48-53. doi: 10.29413/ABS.2018-3.6.6
7. Wadhvani SA, Gorain M, Banerjee P, Shedbalkar UU, Singh R, Kundu GC, et al. Green synthesis of selenium nanoparticles using *Acinetobacter* sp. SW30: Optimization, characterization and its anticancer activity in breast cancer cells. *Int J Nanomedicine*. 2017; 12: 6841-6855. doi: 10.2147/IJN.S139212
8. Sonkusre P, Nanduri R, Gupta P, Cameotra SS. Improved extraction of intracellular biogenic selenium nanoparticles and their specificity for cancer chemoprevention. *J Nanomed Nanotechnol*. 2014; 5(2): 94-105. doi: 10.4172/2157-7439.1000194
9. El-Bayoumy K. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. *Mutat Res*. 2001; 475(1-2): 123-139. doi: 10.1016/s0027-5107(01)00075-6
10. Zeng H, Combs GF. Selenium as an anticancer nutrient: Roles in cell proliferation and tumor cell invasion. *J Nutr Biochem*. 2008; 19(1): 1-7. doi: 10.1016/j.jnutbio.2007.02.005
11. Zeng D, Zhao J, Luk KH, Cheung S.T, Wong KH, Chen T. Potentiation of in vivo anticancer efficacy of selenium nanoparticles by mushroom polysaccharides surface decoration. *J Agric Food Chem*. 2019; 67(10): 2865-2876. doi: 10.1021/acs.jafc.9b00193

12. Huang G, Liu Z, He L, Luk KH, Cheung ST, Wong KH, et al. Autophagy is an important action mode for functionalized selenium nanoparticles to exhibit anticorectal cancer activity. *Biomater Sci.* 2018; 6(9): 2508-2517. doi: 10.1039/c8bm00670a

13. Ganther HE. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis.* 1999; 20(9): 1657-1666. doi: 10.1093/carcin/20.9.1657

14. Xia Y, Chen Y, Hua L, Zhao M, Xu T, Wang C, et al. Functionalized selenium nanoparticles for targeted delivery of doxorubicin to improve non-small-cell lung cancer therapy. *Int J Nanomedicine.* 2018; 13: 6929-6939. doi: 10.2147/IJN.S174909

15. Chen T, Wong YS, Zheng W, Bai Y., Huang L. Selenium nanoparticles fabricated in *Undaria pinnatifida* polysaccharide solutions induce mitochondria-mediated apoptosis in A375 human melanoma cells. *Colloids Surf B: Biointerfaces.* 2008; 67(1): 26-31. doi: 10.1016/j.colsurfb.2008.07.010

16. Титов Е.А., Соседова Л.М., Новиков М.А. Альтерация ткани головного мозга белых крыс, индуцированная воздействием нанокмползита серебра, инкапсулированного на полимерной матрице. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015; 59(4): 41-46.

17. Коржевский Д.Э. Краткое изложение основ гистологической техники для врачей и лаборантов-гистологов. СПб.: Кроф; 2005.

18. Боголепов Н.Н., Коплик Е.В., Кривицкая Г.Н., Попова Э.Н., Судаков К.В. Структурно-функциональная характеристика нейронов сенсомоторной коры головного мозга у крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2001; 132(8): 124-128.

19. Naderi M, Puar P, Zonouzi-Marand M, Chivers DP, Niyogi S, Kwong R. A comprehensive review on the neuropathophysiology of selenium. *Sci Total Environ.* 2021; 767: 144329. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.144329

20. Powers M, Liu L, Deemer D, Chen S, Scholl A, Yoshinaga M, et al. Selenite inhibits notch signaling in cells and mice. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(5): 2518. doi: 10.3390/ijms22052518

21. Pinto-Vidal F, Carvalho CDS, Abdalla FC, Ceschi-Bertoli L, Moraes Utsunomiya HS, Henrique da Silva R, et al. Metabolic, immunologic, and histopathologic responses on premetamorphic American bullfrog (*Lithobates catesbeianus*) following exposure to lithium and selenium. *Environ Pollut.* 2021; 270: 116086. doi: 10.1016/j.envpol.2020.116086

22. Hassan I, Ebaid H, Al-Tamimi J, Habila MA, Alhazza IM, Rady AM. Selenium nanoparticles mitigate diabetic nephropathy and pancreatopathy in rat offspring via inhibition of oxidative stress. *J King Saud Univ Sci.* 2021; 33(1): 101265. doi: 10.1016/j.jksus.2020.101265

23. Левицкая Е.С. Механизмы формирования фиброза почек с учётом микрососудистого поражения. Медицинский вестник Юга России. 2017; 8(1): 21-27. doi: 10.21886/2219-8075-2017-1-21-27

REFERENCES

1. Maiyo F, Singh M. Selenium nanoparticles: potential in cancer gene and drug delivery. *Nanomedicine (Lond).* 2017; 12(9): 1075-1089. doi: 10.2217/nnm-2017-0024

2. Hosnedlova B, Kepinska M, Skalickova S, Fernandez C, Ruttkay-Nedecky B, Peng Q, et al. Nano-selenium and its nanomedicine applications: A critical review. *Int J Nanomedicine.* 2018; 13: 2107-2128. doi: 10.2147/IJN.S157541

3. Shurygina IA, Shurygin MG. Selenium nanocomposites – prospects for application in oncology. *Journal of new medical technologies.* 2020; 1: 81-86. (In Russ.). doi: 10.20333/2500136-2018-4-31-37

4. Huang J, Huang W, Zhang Z, Lin X, Lin H, Peng L, et al. Highly uniform synthesis of selenium nanoparticles with EGFR targeting and tumor microenvironment-responsive ability for simultaneous diagnosis and therapy of nasopharyngeal carcinoma. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2019; 11(12): 11177-11193. doi: 10.1021/acsami.8b22678

5. Zhao Y, Sun Q, Zhang X, Baeyens J, Su H. Selfassembled selenium nanoparticles and their application in the rapid diagnostic detection of small cell lung cancer biomarkers. *Soft Matter.* 2018; 14(4): 481-489. doi: 10.1039/c7sm01687e

6. Trukhan IS, Dremina NN, Lozovskaya EA, Shurygina IA. Evaluation of potential cytotoxicity in the framework of intravital observation on Biostation CT. *Acta biomedica scientifica.* 2018; 3(6): 48-53. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2018-3.6.6

7. Wadhvani SA, Gorain M, Banerjee P, Shedbalkar UU, Singh R, Kundu GC, et al. Green synthesis of selenium nanoparticles using *Acinetobacter* sp. SW30: Optimization, characterization and its anticancer activity in breast cancer cells. *Int J Nanomedicine.* 2017; 12: 6841-6855. doi: 10.2147/IJN.S139212

8. Sonkusre P, Nanduri R, Gupta P, Cameotra SS. Improved extraction of intracellular biogenic selenium nanoparticles and their specificity for cancer chemoprevention. *J Nanomed Nanotechnol.* 2014; 5(2): 94-105. doi: 10.4172/2157-7439.1000194

9. El-Bayoumy K. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. *Mutat Res.* 2001; 475(1-2): 123-139. doi: 10.1016/s0027-5107(01)00075-6

10. Zeng H, Combs GF. Selenium as an anticancer nutrient: Roles in cell proliferation and tumor cell invasion. *J Nutr Biochem.* 2008; 19(1): 1-7. doi: 10.1016/j.jnutbio.2007.02.005

11. Zeng D, Zhao J, Luk KH, Cheung S.T, Wong KH, Chen T. Potentiation of in vivo anticancer efficacy of selenium nanoparticles by mushroom polysaccharides surface decoration. *J Agric Food Chem.* 2019; 67(10): 2865-2876. doi: 10.1021/acs.jafc.9b00193

12. Huang G, Liu Z, He L, Luk KH, Cheung ST, Wong KH, et al. Autophagy is an important action mode for functionalized selenium nanoparticles to exhibit anticorectal cancer activity. *Biomater Sci.* 2018; 6(9): 2508-2517. doi: 10.1039/c8bm00670a

13. Ganther HE. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis.* 1999; 20(9): 1657-1666. doi: 10.1093/carcin/20.9.1657

14. Xia Y, Chen Y, Hua L, Zhao M, Xu T, Wang C, et al. Functionalized selenium nanoparticles for targeted delivery of doxorubicin to improve non-small-cell lung cancer therapy. *Int J Nanomedicine.* 2018; 13: 6929-6939. doi: 10.2147/IJN.S174909

15. Chen T, Wong YS, Zheng W, Bai Y., Huang L. Selenium nanoparticles fabricated in *Undaria pinnatifida* polysaccharide solutions induce mitochondria-mediated apoptosis in A375 human melanoma cells. *Colloids Surf B: Biointerfaces.* 2008; 67(1): 26-31. doi: 10.1016/j.colsurfb.2008.07.010

16. Titov EA, Sosedova LM, Novikov MA. Alteration of white rat brain tissue induced by exposure to silver nanocomposite encapsulated on a polymer matrix. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2015; 59(4): 41-46. (In Russ.).
17. Korzhevsky DE. *A brief summary of the basics of histological techniques for physicians and laboratory assistants-histologists*. Saint Petersburg: Krof; 2005. (In Russ.).
18. Bogolepov NN, Koplik EV, Krivitskaya GN, Popova EN, Sudakov KV. Structural and functional characteristics of neurons in the sensorimotor cortex of the brain in rats with different resistance to emotional stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2001; 132(8): 124-128. (In Russ.).
19. Naderi M, Puar P, Zonouzi-Marand M, Chivers DP, Niyogi S, Kwong R. A comprehensive review on the neuropathophysiology of selenium. *Sci Total Environ*. 2021; 767: 144329. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.144329
20. Powers M, Liu L, Deemer D, Chen S, Scholl A, Yoshinaga M, et al. Selenite inhibits notch signaling in cells and mice. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(5): 2518. doi: 10.3390/ijms22052518
21. Pinto-Vidal F, Carvalho CDS, Abdalla FC, Ceschi-Bertoli L, Moraes Utsunomiya HS, Henrique da Silva R, et al. Metabolic, immunologic, and histopathologic responses on premetamorphic American bullfrog (*Lithobates catesbeianus*) following exposure to lithium and selenium. *Environ Pollut*. 2021; 270: 116086. doi: 10.1016/j.envpol.2020.116086
22. Hassan I, Ebaid H, Al-Tamimi J, Habila MA, Alhazza IM, Rady AM. Selenium nanoparticles mitigate diabetic nephropathy and pancreatopathy in rat offspring via inhibition of oxidative stress. *J King Saud Univ Sci*. 2021; 33(1): 101265. doi: 10.1016/j.jksus.2020.101265
23. Levitskaya ES. Mechanisms of renal fibrosis formation taking into account microvascular lesions. *Meditsinskij vestnik Yuga Rossii*. 2017; 8(1): 21-27. (In Russ.). doi: 10.21886/2219-8075-2017-1-21-27

Сведения об авторах

Титов Евгений Алексеевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: G57097@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0665-8060>

Рукавишников Виктор Степанович – член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: rvs_2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2536-1550>

Соседова Лариса Михайловна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: sosedlar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1052-4601>

Новиков Михаил Александрович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: novik-imt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6100-6292>

Бунова Екатерина Владимировна – лаборант-исследователь лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: buyncat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6060-2471>

Information about the authors

Evgeniy A. Titov – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Biomodeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: G57097@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0665-8060>

Victor S. Rukavishnikov – Corresponding Member of RAS, Chief Research Officer, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: rvs_2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2536-1550>

Larisa M. Sosedova – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer, Head of the Laboratory of Biomodeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: sosedlar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1052-4601>

Mikhail A. Novikov – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Biomodeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: novik-imt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6100-6292>

Ekaterina V. Buynova – Research Assistant at the Laboratory of Biomodeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: buyncat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6060-2471>

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА. РОЛЬ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ В ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Севрюк С.А.¹,
Семёнов А.В.^{1,2},
Сороковиков В.А.^{1,2}

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

² ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Севрюк Семён Андреевич,
e-mail: sewruck.s@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор литературы за последние 60 лет, проведённый с использованием ключевых слов посредством интернет-ресурса PubMed, посвящённый методам хирургического лечения геморрагического инсульта. Существующие опубликованные результаты клинических исследований не позволяют сделать однозначные выводы о превосходстве консервативного или нейрохирургического лечения в отношении функционального восстановления пациентов. Существует статистическая значимость преимуществ хирургии, основанная на предупреждении дислокационного синдрома, контроле внутричерепной гипертензии, а также предотвращении или по крайней мере снижении влияния крови и продуктов её распада на окружающую здоровую ткань. Однако крупным рандомизированным контролируемым исследованиям не удалось продемонстрировать это преимущество с точки зрения смертности или функционального результата. Существует два основных направления хирургии геморрагического инсульта – открытая операция и миниинвазивные методы. Практика открытой хирургии сопряжена с высокой травматичностью, а также с определёнными рисками и осложнениями. Однако краниотомия является спасательной мерой в критических ситуациях при признаках устойчивого повышенного внутричерепного давления, приводящего к неврологическому ухудшению. Возможности контроля внутричерепного давления дают шанс для выбора более оптимальной тактики хирургического лечения.

На сегодняшний день золотым стандартом мониторинга внутричерепного давления является установка инвазивных интравентрикулярных или интрапаренхиматозных датчиков. Метод ценится своей точностью, однако имеется и ряд недостатков в виде возможности геморрагических и инфекционных осложнений, а также высокой стоимости самого датчика, что ограничивает его рутинное использование. Отсутствие возможности измерения внутричерепного давления до операции становится причиной необоснованного расширения показаний для выбора открытого метода хирургии, что снижает возможность лучшего функционального исхода. Все перечисленные моменты делают актуальным поиск неинвазивного метода измерения внутричерепного давления, что способствовало бы своевременному выбору хирургического метода без опасности ухудшения клинического исхода.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, внутричерепное давление, спонтанные внутримозговые гематомы

Статья поступила: 26.07.2021

Статья принята: 26.10.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

Для цитирования: Севрюк С.А., Семёнов А.В., Сороковиков В.А. Исторические аспекты проблемы хирургического лечения геморрагического инсульта. Роль внутричерепного давления в выборе тактики лечения (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 100-111. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.10

HISTORICAL ASPECTS OF THE PROBLEM OF SURGICAL TREATMENT OF HEMORRHAGIC STROKE. THE ROLE OF INTRACRANIAL PRESSURE IN THE CHOICE OF TREATMENT TACTICS (REVIEW OF LITERATURE)

Sevryuk S.A.¹,
Semenov A.V.^{1,2},
Sorokovikov V.A.^{1,2}

¹ Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education – Branch
Campus of the Russian Medical
Academy of Continuing Professional
Education (Yubileyniy 100, Irkutsk
664049, Russian Federation)

² Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk
664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Semen A. Sevryuk,
e-mail: sewruck.s@yandex.ru

ABSTRACT

This article provides a literature review of the past 60 years, conducted using keywords through the PubMed Internet resource, dedicated to the methods of surgical treatment of hemorrhagic stroke. The existing published results of clinical studies do not allow us to draw unambiguous conclusions about the superiority of conservative or neurosurgical treatment in relation to the functional recovery of patients. There is a statistical significance of the advantages of surgery based on the prevention of dislocation syndrome, control of intracranial hypertension, and prevention or at least reduction of the effect of blood and its degradation products on the surrounding healthy tissue. However, large randomized controlled trials have failed to demonstrate this benefit in terms of mortality or functional outcome.

There are two main areas of hemorrhagic stroke surgery – open surgery and minimally invasive methods. The practice of open surgery is associated with high trauma rates, as well as with certain risks and complications. However, craniotomy is a lifesaving measure in critical situations with signs of persistent increased intracranial pressure leading to neurological impairment. The ability to control intracranial pressure provides a chance for the choice of more optimal tactics of surgical treatment.

Today, the gold standard for intracranial pressure monitoring is the installation of invasive intraventricular or intraparenchymal transducers. The method is appreciated for its accuracy, however, there are a number of disadvantages in the form of the possibility of hemorrhagic and infectious complications, as well as the high cost of the sensor itself, which limits its routine use. The inability to measure intracranial pressure before surgery causes an unreasonable expansion of indications for choosing an open method of surgery, which reduces the possibility of a better functional outcome.

All of these points make it urgent to search for a non-invasive method for measuring intracranial pressure, which would contribute to the timely choice of a surgical method without the danger of worsening the clinical outcome.

Key words: hemorrhagic stroke, intracranial pressure, spontaneous intracerebral hemorrhage

Received: 26.07.2021
Accepted: 26.10.2021
Published: 17.11.2021

For citation: Sevryuk S.A., Semenov A.V., Sorokovikov V.A. Historical aspects of the problem of surgical treatment of hemorrhagic stroke. The role of intracranial pressure in the choice of treatment tactics (review of literature). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 100-111. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.10

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагический инсульт (ГИ) составляет 10–15 % всех инсультов, но его вклад в общую смертность и инвалидность непропорционально высок. Впервые экстравазаты крови в мозговое вещество были описаны ещё в 1619 г. G. Nuytman, а первое успешное удаление внутримозговой гематомы выполнил в 1888 г. W. McEwen. Но только в 1930-х гг. повысился хирургический интерес к ГИ, что было связано с бурным развитием нейрохирургии и появлением церебральной ангиографии, которая позволила определять локализацию гематомы. К сожалению, результаты хирургического лечения не были лучше результатов, полученных при естественном течении заболевания [1].

С того времени наши познания об этиологии и патогенезе данного заболевания значительно расширились, но вопрос его лечения до сих пор остаётся сложным и не до конца решённым. Существующие опубликованные результаты клинических исследований не позволяют сделать однозначные выводы о превосходстве консервативного или нейрохирургического лечения в отношении функционального восстановления пациентов.

МЕТОД ОТКРЫТОЙ ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Хотя роль открытой хирургии в лечении пациентов с ГИ остаётся спорной, использование краниотомии для дренирования супратенториальной внутримозговой гематомы – это наиболее распространённая стратегия, применяемая в большинстве центров, а также наиболее изученный подход [2, 3].

Первое контролируемое проспективное исследование, сравнивающее консервативное лечение и открытую операцию, датированное началом 1960-х гг., было проведено W. McKissock et al. [4]. В исследование было включено 180 пациентов, поделённых на две группы – 91 пациент, получавший консервативное лечение, и 89 пациентов, составивших группу хирургического лечения. Результатом была летальность 46 (51 %) пациентов в консервативной группе против 58 (65 %) пациентов в хирургической группе. Авторы не смогли продемонстрировать никакой пользы от операции в отношении смертности или функционального исхода. Важно упомянуть, что уже тогда авторы под консервативным лечением подразумевали нечто большее, чем просто «бездействие»: под этим подразумевались сестринский уход на высоком уровне, постоянное медицинское обслуживание, наблюдение и контроль отёка мозга и лёгочных осложнений» [4].

Прошли десятилетия, но роль трепанации черепа для эвакуации гематомы остаётся темой горячих споров, несмотря на публикацию результатов многочисленных исследований [5–20], в том числе двух хорошо оснащённых многоцентровых, многонациональных, рандомизированных клинических испытаний – STICH I, STICH II [13, 17].

Исследование STICH (The Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage) 2005 г. [13] было первым многоцентровым, многонациональным, рандомизированным клиническим исследованием для сравнения преимущества раннего дренирования гематомы с консервативным лечением. 1033 пациента со спонтанными супратенториальными внутримозговыми гематомами (CCBG) были зарегистрированы в 83 центрах 27 стран для проведения хирургического (в течение 72 ч после инсульта) или консервативного лечения. Важно отметить, что в группе консервативного лечения допускалось проведение отсроченной операции в случае нарастания неврологического дефицита, признаков дислокационного синдрома [13].

Критерии включения в исследование были следующими: а) подтверждение CCBG на компьютерной томографии (КТ) головного мозга без контраста, проведённой в течение 72 ч после появления первых симптомов; б) диаметр гематомы ≥ 2 см; в) баллы по шкале ком Глазго (ШКГ) ≥ 5 ; г) клиническая неопределённость – ответственный нейрохирург не был уверен в клинических преимуществах того или иного метода лечения [13].

Критериями исключения были: а) кровоизлияние из-за сосудистой патологии (артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов головного мозга); б) кровоизлияние из-за онкологического заболевания или травмы; в) субтенториальные кровоизлияния; г) наличие у пациента психических или неврологических нарушений ещё до ГИ [13].

Оценка эффективности лечения производилась на основе расширенной шкалы исходов Глазго при помощи анкетирования по почте в течение 6 месяцев. Через 6 месяцев 5 % (51 пациент) были потеряны для наблюдения. В результатах проведённого исследования не было обнаружено разницы в количестве благоприятных исходов между ранним хирургическим дренированием гематомы (122 (26 %) пациента) и консервативной терапией (118 (24 %) пациентов). Кроме того, уровень смертности был аналогичным в обеих группах – 36 % при хирургическом вмешательстве против 37 % при консервативном лечении [13].

Пациенты также были проанализированы по нескольким подгруппам – по возрасту, объёму гематомы, оценке по ШКГ, локализации кровоизлияния, тяжести неврологического дефицита, типу предполагаемой операции, стороне расположения гематомы, глубине кровоизлияния от кортикальной поверхности (< 1 см и ≥ 1 см), и т. д. Не обнаружено никакого преимущества ранней хирургии во всех заранее определённых подгруппах, кроме возможной пользы в подгруппе пациентов при поверхностно расположенных гематомах в хирургической группе (абсолютная польза – в 8 % случаев) [13].

Следствием стало проведение в 2013 г. второго исследования (STICH II) [17]: та же группа исследователей проверяла гипотезу о том, что пациенты с CCBG в пределах 1 см от кортикальной поверхности могут выиграть от раннего оперативного удаления гематомы в сравнении с изначальным консервативным лечением. Исследование было также международным, многоцентровым, проспективным, рандомизированным, в него вошли только пациенты с поверхностными гематомами в пределах 1 см от кор-

ковой поверхности мозга. Пациенты с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, гематомой менее 10 мл или более 100 мл, пациенты в коматозном состоянии (оценка по ШКГ < 5) и госпитализированные спустя 48 ч после инсульта были исключены из исследования. Использовалась та же стратегия оценки, что и в прошлом исследовании (летальность и функциональный исход по расширенной шкале исходов Глазго, оцениваемый с помощью структурированных почтовых анкет через 6 месяцев) [17].

В исследование был включен 601 пациент из 78 центров 27 стран (307 пациентов составили хирургическую группу, 294 – группу консервативного лечения) со сроком наблюдения 6 мес. В результате не было обнаружено статистически значимой пользы от хирургического подхода ни в числе благоприятных функциональных исходов (38 % в хирургической группе против 41 % в консервативной), ни в летальности (18 % против 24 %) [17].

Таким образом, два крупных и хорошо спроектированных рандомизированных клинических испытания, сравнивающих раннее хирургическое удаление гематомы методом краниотомии с изначальной консервативной терапией, не показали лучших показателей увеличения благоприятных функциональных результатов или снижения смертности при хирургическом лечении [21].

Несмотря на масштаб проведенных исследований, в них имелся ряд недостатков, которые заставляют сомневаться в сделанных выводах. Одним из критериев включения в исследование был принцип клинической неопределённости: пациенты включались только в том случае, если ответственный нейрохирург не был уверен в клинических преимуществах выбранного им метода лечения. Таким образом, пациенты, которые считались подходящими для хирургического удаления гематомы, не были включены, что приводило к смещению отбора [21, 22].

Достаточно большому числу пациентов (140 пациентов в исследовании STICH I) из группы консервативного лечения позже была проведена операция в связи с клиническим ухудшением. Если бы данным пациентам не выполнили отсроченную операцию, частота неблагоприятных исходов и смертность в группе первоначального консервативного лечения была бы выше [21].

Учитывая выводы проведенных исследований, ранняя трепанация черепа при ГИ не может быть рекомендована в качестве рутинного метода лечения. Однако краниотомия является спасательной мерой в критических ситуациях, например, при гематомах, имеющих большой объем, с масс-эффектом, сдвигом средней линии и при признаках устойчивого повышенного внутричерепного давления, приводящих к неврологическому ухудшению [23]. Идеал пациентов, которым было бы полезно раннее хирургическое вмешательство, всё ещё определяется.

МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПРИ ГЕМОРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Практика открытой хирургии сопряжена с высокой травматичностью, а также с определёнными рисками

и осложнениями, даже несмотря на введение в обиход методов микрохирургии и использование микроскопа. Поэтому неудивительно, что с внедрением в клиническую практику КТ, а позже и магнитно-резонансной томографии (МРТ) во второй половине XX века начался поиск новых менее инвазивных хирургических методов [1].

Первое контролируемое исследование малоинвазивной хирургии для ГИ было выполнено в 1980-х годах и сравнивало использование эндоскопической эвакуации гематомы с консервативным лечением [5]. L.M. Auer et al. были первыми, кто провёл исследование эффективности эндоскопии при ГИ. Исследование включало 100 пациентов с ССВГ, у которых были выявлены очаговые нарушения, изменённый уровень сознания, объём гематомы более 10 мл. Госпитализация этих пациентов была выполнена в течение 48 ч от клинического дебюта ГИ. Для удаления гематомы авторы использовали жёсткую 6-миллиметровую эндоскопическую трубку, которая была использована для непрерывного промывания полости гематомы. Для промывания через один канал эндоскопа подавалась «искусственная спинномозговая жидкость», подогретая до температуры тела, под давлением от 10 до 15 мм рт. ст., а через другой канал через определённые временные интервалы удалялась смесь крови и искусственного ликвора [5].

Оценка результатов проводилась через 6 мес. после кровоизлияния по шкале, аналогичной модифицированной шкале Ранкина. Более низкая смертность (42 % против 70 %) и высокие показатели благоприятного исхода (40 % против 25 %) были достигнуты в хирургической группе, однако эти результаты были ограничены пациентами с подкорковыми кровоизлияниями, уровень сознания которых был выше сопора. Не было получено улучшения в исходах у пациентов с хирургическим вмешательством при уровне сознания от сопора и ниже, а также при локализации гематомы в области базальных ганглиев [5]. Хотя эти многообещающие результаты были достигнуты с помощью эндоскопа первого поколения, они все ещё нуждаются в повторении в больших рандомизированных клинических исследованиях.

В 2016 г. P. Vespa et al. опубликовали многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, которое проверило безопасность и эффективность эндоскопического дренирования внутримозговой гематомы под контролем КТ. В исследование были включены взрослые пациенты с ССВГ в течение 48 ч после инсульта, у которых объём гематомы составлял более 20 мл, оценки по ШКГ и Шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale) выше 5. 14 пациентам была выполнена эндоскопическая операция под интраоперационным контролем компьютерной томографии, в результате которой произошло мгновенное уменьшение объёма гематомы на $68 \pm 21,6\%$. Хирургические процедуры проходили достаточно быстро (в среднем около 1,9 ч) с единственным описанным хирургическим осложнением (хирургическое кровотечение). По сравнению с медицинской группой из исследования MISTIE, хирургическая группа имела незначительно более высокий процент благопри-

ятных неврологических результатов по шкале Ранкина через 12 мес. (42,9 % против 23,7 %) [19].

Популярность эндоскопического метода в последние годы увеличивается. Но несмотря на рост числа публикаций, не было проведено ни одного крупного рандомизированного исследования, изучающего его влияние на отдалённые функциональные исходы. В большинстве исследований рассматривается не более 100 случаев [24].

Кроме нейроэндоскопии, к методам малоинвазивной хирургии ГИ относится стереотаксическая пункция гематомы с последующим оставлением дренажа и локальным фибринолизом в течение нескольких дней, конечной целью которого является ускорение и усиление дренирования гематомы.

Впервые локальный фибринолиз для растворения и эвакуации нетравматических внутримозговых гематом (ВМГ) с введением препаратов непосредственно в гематому применили в 1984 г. японский нейрохирург К. Matsumoto с коллегами. Для удаления ВМГ при геморрагическом инсульте у 51 больного, кроме стереотаксической аспирации жидкой части гематомы для растворения и удаления оставшихся свёртков, использовали урокиназу [25].

Методика продолжала развиваться, проводились новые клинические испытания, и уже в 2003 г. O.P.M. Teernstra с коллегами провели первое многоцентровое (13 центров), рандомизированное исследование, включающее 71 пациента и сравнивающее метод локального фибринолиза с консервативным лечением. Несмотря на преждевременное прекращение исследования, была доказана возможность более быстрого удаления гематомы, что могло в будущем повлиять на функциональные результаты, но смертность через 180 дней после инсульта была примерно одинаковой в обеих группах [11, 26].

Предварительные успехи в проведённых исследованиях способствовали проведению в 2016 г. рандомизированного исследования «Safety and efficacy of Minimally Invasive Surgery plus alteplase in Intracerebral haemorrhage Evacuation» (MISTIE) в 26 центрах Северной Америки и Европы [18]. В исследование включили взрослых пациентов с внутримозговой гематомой объёмом ≥ 20 мл, которые затем случайным образом были распределены в группы консервативного лечения или проведения протокола MISTIE. В качестве фибринолитика использовали альтеплазу 0,3 мг или 1,0 мг каждые 8 ч. (до 9 доз). Согласно протоколу исследования, нейрохирурги должны были следовать процедуре с конечной целью добиться уменьшения размера сгустка до 15 мл и менее. Через фрезевое отверстие в полость гематомы вводилась жёсткая канюля с последующей аспирацией жидкой части гематомы при помощи шприца. Процедура прекращалась, когда чувствовалось сопротивление. После этого жёсткую канюлю заменяли на мягкий катетер под визуальным контролем с последующим подтверждением расположения краевой части катетера в центре полости гематомы на контрольной компьютерной томографии. По крайней мере через 6 ч после установки катетера вводилась альтеплаза в дозе 0,3 мг или 1,0 мг, разведённая в 1 мл физиологического раствора, с последующим промыванием 3 мл каждые 8 часов. Катетер был заблокирован на 1-й час после введения альтеплазы [18].

Введение фибринолитика прекращалось при достижении объёма остаточной гематомы ≤ 15 мл, или когда были введены все 9 доз альтеплазы, или в случае возникновения геморрагических осложнений. Всего было включено 96 пациентов (54 пациента в группе MISTIE и 42 – в группе консервативного лечения). Показатели тридцатидневной смертности (9,5 % против 14,8 %), развития симптоматического кровотечения (2,4 % против 9,3 %) и церебральных инфекций (2,4 % против 0 %) не отличаются между группами хирургического и консервативного лечения. Только бессимптомное кровотечение чаще встречалось в группе хирургического вмешательства (22,2 % против 7,1 %) [18].

Это исследование показало, что нетравматическая ВМГ может быть безопасно дренирована с помощью серийных инъекций фибринолитика через стереотаксически установленный катетер. С целью сравнения эффективности в функциональных исходах было проведено исследование MISTIE III.

Исследование MISTIE III (2019) проводилось в 78 больницах Северной Америки, Европы, Австралии и Азии. Процедура размещения катетера и инъекции альтеплазы выполнялись так же, как и в предыдущем исследовании, за исключением дозы альтеплазы, которая была ограничена 1,0 мг каждые 8 ч (до 9 доз максимально). В исследование были включены взрослые пациенты с ССБГ при объёме гематомы ≥ 30 мл, оценке по ШКГ ≤ 14 или оценке по NIHSS ≥ 6 и с отсутствием расширения гематомы > 5 мл в течение не менее 6 ч после диагностической компьютерной томографии. Всего участвовало 506 пациентов (255 – в группе MISTIE, 251 – в группе консервативного лечения) [20].

Хотя в исследовании MISTIE зарегистрировано среднее сокращение в размере гематомы на 69 % по сравнению с 3 % в группе с консервативным лечением, в исходах не было обнаружено выгоды. Через 12 мес. 110 (45 %) пациентов в группе MISTIE против 100 (41 %) пациентов в консервативной группе достигли благоприятного результата. Количество серьёзных осложнений, таких как симптоматическое кровотечение и церебральные инфекции, было примерно одинаковым в двух группах. Главный вывод исследования заключался в том, что метод MISTIE безопасен, но не улучшает долгосрочный функциональный исход [20, 27].

Таким образом, согласно большим рандомизированным клиническим исследованиям, методика миниинвазивной стереотаксической пункции ВМГ с локальным фибринолизом, несмотря на свою безопасность, не показала улучшения в функциональных результатах при длительном наблюдении. Следовательно, MISTIE нельзя рекомендовать в качестве обычного способа лечения пациентов, страдающих ССБГ [20, 27, 28].

ЛЕЧЕНИЕ НЕТРАВМАТИЧЕСКИХ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) происходит примерно у 45 % пациентов с ВМГ и является не-

зависимым показателем неблагоприятного исхода [29]. ВЖК может нарушить нормальный отток спинномозговой жидкости, следствием чего станут острая гидроцефалия и повышение внутричерепного давления.

Пациентам с острой гидроцефалией из-за ВЖК или большой ВМГ с масс-эффектом и нарушенным уровнем сознания (т. е. с оценкой по ШКГ ≤ 8) может потребоваться срочная установка наружного желудочкового дренажа, что позволяет дренировать спинномозговую жидкость и проводить мониторинг внутричерепного давления (ВЧД) [30, 31]. Целевой уровень ВЧД и центрального перфузионного давления (ЦПД), как и при черепно-мозговой травме, предполагает сохранение ВЧД < 20 мм рт. ст. и ЦПД > 60 мм рт. ст. [31].

В тяжёлых случаях большой объём крови в желудочковой системе может вызвать нарушение работы дренажа и частую обструкцию катетера, поэтому стали проводиться исследования по использованию фибринолитиков для ускорения разрушения сгустков. В рандомизированном, многоцентровом, плацебо-контролируемом исследовании CLEAR III (2017) [32] сравнивалось применение малых доз (1 мг каждые 8 ч; максимум 12 доз) рекомбинантного активатора плазминогена (r-tPA) с плацебо (нормальный физиологический раствор) для пациентов с небольшой внутримозговой гематомой (менее 30 мл) и ВЖК, окклюзирующих третий или четвёртый желудочки. Исследование заканчивалось при достижении одного из следующих условий: отсутствие окклюзии в третьем и четвёртом желудочках; уменьшение масс-эффекта ВЖК; удаление 80 % внутрижелудочкового сгустка; введение максимальных 12 доз r-tPA [32].

500 участников с соответствующими критериями были набраны из 73 мест в период с 2009 по 2014 г. Им всем был установлен наружный внутрижелудочковый дренаж. Первичный благоприятный исход, определяемый через 6 месяцев по модифицированной шкале Ренкина (mRS) от 0 до 3, существенно не различался между группами, получавшими r-tPA и физиологический раствор (48 % против 45 %). При лечении с использованием r-tPA было зарегистрировано меньшее число летальных исходов по сравнению с группой, пациентам которой вводился физиологический раствор (46 (18 %) против 73 (29 %)), за счёт увеличения на 8 % числа пациентов в вегетативном статусе (т. е. mRS = 5). Частота таких осложнений, как вентрикулит, симптоматическое кровотечение и серьёзные побочные эффекты, не была выше в группе r-tPA [32].

82 (33 %) пациента в группе r-tPA против 24 (10 %) в контрольной группе достигли удаления 80 % внутрижелудочкового сгустка. Одной из причин, по которой лечение было неэффективным, может быть то, что только у трети пациентов в группе вмешательства достигнута цель удаления сгустка. Поэтому, несмотря на ускорение удаления сгустка крови и повышение шансов на выживаемость за счёт тяжёлой инвалидизации, использование r-tPA для фибринолиза у пациентов с ВЖК не улучшило 6-месячный функциональный результат по сравнению с плацебо [32, 33].

Другой возможный подход для ведения вторичного ВЖК при спонтанной ВМГ – удаление сгустка нейроэндо-

скопическим методом в сочетании с установкой наружного желудочкового дренажа. Нейроэндоскопия малоинвазивна и имеет высокую скорость эвакуации сгустка с небольшим процентом хирургических осложнений. Результаты метаанализа 11 исследований, который включал 5 рандомизированных клинических испытаний, показали, что применение нейроэндоскопии с последующей установкой наружного желудочкового дренажа превосходит подход дренирования желудочков в комбинации с инфузиями r-tPA с точки зрения смертности, эффективности удаления ВЖК, благоприятного функционального исхода, а также необходимости проведения в будущем вентрикулоперитонеального шунтирования. Несмотря на эти интересные предварительные результаты, эффективность нейроэндоскопии совместно с наружным дренированием желудочков для лечения ВЖК остаётся неясной. Кроме того, нет окончательных доказательств относительно предпочтения нейроэндоскопии по сравнению с одним только наружным дренированием для лечения ВЖК, поскольку на сегодняшний день опубликовано ограниченное число данных [34].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕТРАВМАТИЧЕСКИХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ В ЗАДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКЕ

Впервые нетравматическая мозжечковая гематома была описана J. Sedillot в 1813 г. Только спустя почти столетие, в 1906 г., H.A. Balance впервые удалил гематому мозжечка, а W. Dandy в 1932 году выполнил первую нейрохирургическую операцию пациенту с ГИ ствола мозга [1].

Кровоизлияние в заднюю черепную ямку (ЗЧЯ), а именно в мозжечок или ствол мозга, является серьёзным и опасным для жизни подтипом ГИ, встречающимся примерно в 5–13 % всех его случаев [35]. ЗЧЯ имеет меньший размер, чем супратенториальное пространство, следствием чего становится низкая возможность компенсации при образовании гематомы. Это резко увеличивает риск неврологического ухудшения из-за прогрессирования обструктивной гидроцефалии (четвёртого желудочка) или дислокационного синдрома, приводящего к сдавлению ствола мозга. Само наличие инфратенториального кровоизлияния – это независимый фактор риска смертности, не связанный с объёмом гематомы [36].

Стратегия ведения пациентов с данной патологией включает такие методы, как субокципитальная декомпрессивная трепанация черепа, установка наружного желудочкового дренажа при гидроцефалии и консервативное лечение, обоснованные несколькими исследованиями. Эти исследования показали, что при кровоизлияниях в мозжечок диаметром более 3 см, наличии острой окклюзионной гидроцефалии или сдавлении ствола мозга лучше применять хирургические методы [30]. Оптимальные сроки для оперативного лечения до конца точно не установлены. Пациентов в ясном сознании (т. е. с оценкой по ШКГ 14–15 баллов) с гематома-

ми мозжечка < 3 см в диаметре можно первоначально лечить консервативно, однако в случае острого неврологического ухудшения (оценка по ШКГ ≤ 13) необходимо проведение экстренной субокципитальной краниоэктомии и дренирования гематомы [35, 37].

R. Da Pian et al. были одними из первых, кто изучал влияние хирургического лечения гематом ЗЧЯ. В 1984 г. они провели многоцентровое ретроспективное исследование в 22 итальянских больницах, включающее 205 пациентов (155 с гематомой мозжечка и 50 – с гематомой ствола мозга). Смертность от гематом мозжечка составила 38 %, от гематом ствола головного мозга – 57 %. При кровоизлияниях в мозжечок медицинское лечение было лучше по сравнению с хирургическим лечением, кроме пациентов с гидроцефалией из-за облитерации четвертого желудочка или ВЖК. Сохранение сознания через 3 ч после инсульта (т. е. бодрствование пациентов) и размер гематомы < 3 см были связаны с лучшим результатом. Кровоизлияния в ствол мозга, первоначальная потеря сознания и объём гематомы были основными факторами, связанными с исходом вне зависимости от наличия гидроцефалии. 93 % пациентов с начальной потерей сознания и 100 % пациентов, находящихся в коме, через 3 ч после инсульта имели неблагоприятный исход. По мнению авторов, «медицинское лечение, по-видимому, является лучшим методом лечения гематомы ствола головного мозга ограниченного размера, а для более крупных поражений (т. е. > 1,8 см), результат, независимо от применяемого лечения, заканчивался смертельным исходом» [38].

R.W. Kirolos et al. (2001) считали показанием к оперативному лечению признаки полной компрессии IV желудочка по данным компьютерной томографии независимо от уровня сознания по ШКГ. При незначительной компрессии IV желудочка и уровне сознания по ШКГ 13 баллов и выше предлагалось консервативное лечение. При снижении сознания у пациентов ниже 13 баллов по ШКГ и наличии гидроцефалии предлагалось сначала установить наружный внутрижелудочковый дренаж, а затем при отсутствии клинического улучшения выполнить удаление гематомы мозжечка [35].

Совсем недавно J.B. Kuramatsu et al. (2019) оценили влияние хирургической эвакуации гематомы мозжечка на функциональный исход. Авторы выполнили метаанализ индивидуальных данных пациентов четырёх исследований по хирургии при ГИ мозжечка, пролеченных в 64 больницах США и Германии. Сравнивались исходы лечения через 3 и 12 мес. Эвакуация гематомы не была связана с улучшением функционального результата через 3 мес. (30,9 % против 35,5 %), однако эвакуация гематомы была значительно связана с улучшением выживаемости через 3 и 12 мес. (78,3 % против 61,2 % и 71,7 % против 57,2 % соответственно). Хирургическое удаление гематом ≤ 12 мл признано вредным (снижение благоприятного функционального результата – 30,6 % против 62,3 %), в то время как эвакуация гематом ≥ 15 мл была надёжно связана с улучшенной выживаемостью (74,5 % против 45,1 %) без положительного эффекта по функциональному результату [39].

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В РОССИИ

В России до конца 1990-х гг. операции при ГИ выполнялись преимущественно открытым способом – путём краниотомии. Пункционные операции, в том числе с применением стереотаксической рамы, проводили в единичных наблюдениях [1]. Однако внедрение в нейрохирургию современных методов диагностики и новых хирургических технологий (микрохирургии, эндоскопии и нейронавигации) позволило существенно пересмотреть хирургическую тактику при нетравматических внутримозговых кровоизлияниях.

В 2000-х гг. начал внедряться метод миниинвазивной стереотаксической пункции с локальным фибринолизом при ГИ. Впервые в отечественной нейрохирургической практике метод локального фибринолиза был опробован в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в 1997 г. для аспирации гипертензивных ВМГ под УЗИ-контролем. В качестве фибринолитика использовалась стрепто- и урокиназа, а позже рекомбинантная урокиназа [25]. Активную роль в этом вопросе приняли А.С. Сарибекян, Л.Н. Полякова, В.В. Крылов, С.А. Буров, И.Е. Галанкина, В.Г. Дашьян и др. [25]. Несмотря на получение хороших результатов, локальный фибринолиз не получил широкого распространения в России в связи с отсутствием фибринолитика, сертифицированного для интратекального применения [24].

В последние годы активно внедряется метод эндоскопической эвакуации нетравматических ВМГ. В.Г. Дашьян, В.В. Крылов, А.В. Сытник, И.М. Годков, Я.А. Шестериков и др. внесли большой вклад в развитии этого метода. В 2019 г. на базе 5 нейрохирургических сосудистых центров было проведено исследование эффективности эндоскопии в качестве метода хирургии гипертензивных ВМГ. В исследовании приняли участие 296 пациентов с ГИ различной локализации. В результате были получены выводы о том, что при правильном отборе пациентов эндоскопическая аспирация превосходит результаты открытого удаления при разных формах [24].

С началом реализации государственной программы по уменьшению смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний, а также программы модернизации здравоохранения хирургическая активность геморагического инсульта значительно возросла. В рамках этих программ были проведены переоснащение ряда нейрохирургических отделений, обучение специалистов по сосудистой нейрохирургии, организация региональных сосудистых центров. Тем не менее, частота выполнения малоинвазивных вмешательств не превышает 20 %, а главным методом хирургии продолжает оставаться открытое удаление [24].

ВНУТРИЧЕРЕПНОЕ ДАВЛЕНИЕ ПРИ ГЕМОРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Контроль показателей ВЧД при геморагическом инсульте имеет важное значение, так как его повышение

снижает уровень ЦПД и препятствует мозговому кровотоку. Все компоненты патогенеза ГИ, оказывающие повреждающее действие на ткань мозга (масс-эффект, отёк мозга, токсическое действие продуктов распада гематомы), так или иначе приводят к повышению ВЧД, что делает его главным фактором в патогенезе ГИ. Порог, равный 20–25 мм рт. ст., является критическим уровнем [1].

Стойкое повышение ВЧД выше 20 мм рт. ст., рефрактерное к проводимой терапии, является показанием к декомпрессивной трепанации черепа [40]. С. Fung et al. [41] оценивали эффект декомпрессивной трепанации черепа с пластикой твёрдой мозговой оболочки без удаления гематомы у 12 пациентов с супратенториальным ВМГ со средним объёмом гематомы 61,3 мл. Пациенты были сопоставлены с контрольной группой, получавшей консервативное лечение: летальность составила 3 и 8 случаев соответственно. Это доказывает повышение выживаемости пациентов при использовании метода декомпрессивной трепанации черепа, что обусловлено снижением ВЧД, предотвращением дислокационного синдрома [42, 43].

Однако методы открытой хирургии даже при использовании методов микрохирургии остаются весьма травматичными для паренхимы мозга, что снижает функциональные исходы пациентов и не даёт преимуществ в сравнении с консервативным лечением [13, 17]. Возможности миниинвазивных вмешательств могут улучшить прогноз на восстановление, тем не менее, эти вмешательства выполняются гораздо реже [24]. Возможности контроля ВЧД дают шанс для выбора более оптимальной тактики хирургического лечения.

На сегодняшний день золотым стандартом мониторинга ВЧД является установка инвазивных интравентрикулярных или интрапаренхиматозных датчиков. Метод ценится своей точностью измерения показателей ВЧД, что даёт возможность своевременной его коррекции. Однако имеется и ряд недостатков в виде возможности развития геморрагических и инфекционных осложнений, а также высокой стоимости самого датчика и расходных материалов к нему [44]. Следствием являются весьма ограниченные показания для использования данного метода при лечении ГИ. Показаниями для применения ВЧД-мониторинга при ГИ являются снижение уровня сознания до комы и длительная медицинская седация [40]. Отсутствие возможности узнать ВЧД до операции или снижение уровня сознания ниже сопора становится причиной необоснованного расширения показаний для выбора открытого метода хирургии, что снижает преимущество хирургического метода в сравнении с консервативным лечением в отношении лучших функциональных исходов.

Все перечисленные моменты делают актуальным поиск неинвазивного метода измерения ВЧД, что помогло бы определять своевременный выбор хирургического метода без опасности ухудшения клинического исхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор метода лечения при геморрагическом инсульте остаётся темой горячих споров. Существует

достоверность преимущества хирургии, основанная на предупреждении дислокационного синдрома, контроле внутричерепной гипертензии, а также предотвращении или по крайней мере снижении влияния крови и продуктов её распада на окружающую здоровую ткань. Однако крупным рандомизированным контролируемым испытаниям не удалось продемонстрировать это преимущество с точки зрения смертности или функционального результата.

Огромную роль в выборе метода хирургии имеет наличие внутричерепной гипертензии. Учитывая, что применение инвазивных методов мониторинга ВЧД сопряжено с риском осложнений, существует необходимость в поиске и разработке неинвазивных методов измерения ВЧД при ГИ.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Буров А.С., Петриков С.С. *Хирургия геморрагического инсульта*. М.: Медицина; 2012.
2. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke*. 2009; 40(2): 394-399. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.523209
3. Babi MA, James ML. Spontaneous intracerebral hemorrhage: should we operate? *Front Neurol*. 2017; 8: 394. doi: 10.3389/fneur.2017.00645
4. McKissock W, Richardson A, Taylor J. Primary intracerebral haemorrhage. *Lancet*. 1961; 278: 221-226.
5. Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleinert R, Schneider G, et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: A randomized study. *J Neurosurg*. 1989; 70(4): 530-535. doi: 10.3171/jns.1989.70.4.0530
6. Juvela S, Heiskanen O, Poranen A, Valtonen S, Kuurne T, Kaste M, et al. The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. *J Neurosurg*. 1989; 70(5): 755-758. doi: 10.3171/jns.1989.70.5.0755
7. Batjer HH, Reisch JS, Allen BC, Plaizier LJ, Su CJ. Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage. A prospective randomized trial. *Arch Neurol*. 1990; 47(10): 1103-1106. doi: 10.1001/archneur.1990.00530100071015
8. Morgenstern LB, Frankowski RF, Shedden P, Pasteur W, Grotta JC. Surgical treatment for intracerebral hemorrhage (STICH): A single-center, randomized clinical trial. *Neurology*. 1998; 51(5): 1359-1363. doi: 10.1212/wnl.51.5.1359
9. Zuccarello M, Brott T, Derex L, Kothari R, Sauerbeck L, Tew J, et al. Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage: A randomized feasibility study. *Stroke*. 1999; 30(9): 1833-1839. doi: 10.1161/01.str.30.9.1833
10. Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, Frankowski RF, Grotta JC. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2001; 56(10): 1294-1299. doi: 10.1212/wnl.56.10.1294

11. Teernstra OPM, Evers SMAA, Lodder J, Leffers P, Franke CL, Blaauw G, et al. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: A multicenter randomized controlled trial (SICHPA). *Stroke*. 2003; 34(4): 968-974. doi: 10.1161/01.STR.0000063367.52044.40
12. Hattori N, Katayama Y, Maya Y, Gatherer A. Impact of stereotactic hematoma evacuation on activities of daily living during the chronic period following spontaneous putaminal hemorrhage: A randomized study. *J Neurosurg*. 2004; 101(3): 417-420. doi: 10.3171/jns.2004.101.3.0417
13. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the international surgical trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): A randomised trial. *Lancet*. 2005; 365(9457): 387-397. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17826-X
14. Pantazis G, Tsitsopoulos P, Mihos C, Katsiva V, Stavrianos V, Zymaris S. Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: A prospective randomized study. *Surg Neurol*. 2006; 66(5): 492-501; discussion 501-502. doi: 10.1016/j.surneu.2006.05.054
15. Kim YZ, Kim KH. Even in patients with a small hemorrhagic volume, stereotactic-guided evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage improves functional outcome. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009; 46(2): 109-115. doi: 10.3340/jkns.2009.46.2.109
16. Wang W-Z, Jiang B, Liu H-M, Li D, Lu C-Z, Zhao Y-D, et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: Results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke*. 2009; 4(1): 11-16. doi: 10.1111/j.1747-4949.2009.00239.x
17. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Ghohkar A, Mitchell PM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): A randomised trial. *Lancet*. 2013; 382(9890): 397-408. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60986-1
18. Hanley DF, Thompson RE, Muschelli J, Rosenblum M, McBee N, Lane K, et al. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): A randomised, controlled, open-label, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15(12): 1228-1237. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30234-4
19. Vespa P, Hanley D, Betz J, Hoffer A, Engh J, Carter R, et al. ICES (intraoperative stereotactic computed tomography-guided endoscopic surgery) for brain hemorrhage: A multicenter randomized controlled trial. *Stroke*. 2016; 47(11): 2749-2755. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013837
20. Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, Yenokyan G, Lane K, McBee N, et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): A randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393(10175): 1021-1032. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30195-3
21. de Oliveira Manoe AL. Surgery for spontaneous intracerebral Hemorrhage. *Crit Care*. 2020; 24(1): 45. doi: 10.1186/s13054-020-2749-2
22. Rabinstein AA, Wijdicks EFM. Surgery for intracerebral hematoma: The search for the elusive right candidate. *Rev Neurol Dis*. 2006; 3(4): 163-172.
23. Flaherty ML, Beck J. Surgery for intracerebral hemorrhage: Moving forward or making circles? *Stroke*. 2013; 44(10): 2953-2954. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002533
24. Дашьян В.Г., Шестериков Я.А., Сытник А.В., Годков И.М., Цилина С.В., Елфимов А.В., и др. Эндоскопическая хирургия геморрагического инсульта в региональных сосудистых центрах. *Нейрохирургия*. 2019; 21(1): 35-44. doi: 10.17650/1683-3295-2019-21-1-35-44
25. Крылов В.В., Буров С.А., Дашьян В.Г., Галанкина И.Е. Метод локального фибринолиза в хирургии нетравматических внутричерепных кровоизлияний. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013; (7): 24-31.
26. Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, Lane K, Morgan TC, McBee NA, et al. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema. *Stroke*. 2013; 44(3): 627-634. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000411
27. Awad IA, Polster SP, Carrion-Penagos J, Thompson RE, Cao Y, Stadnik A, et al. Surgical performance determines functional outcome benefit in the minimally invasive surgery plus recombinant tissue plasminogen activator for Intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) procedure. *Neurosurgery*. 2019; 84(6): 1157-1168. doi: 10.1093/neuros/nyz077
28. Scaggiante J, Zhang X, Mocco J, Kellner CP. Minimally invasive surgery for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2018; 49(11): 2612-2620. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020688
29. Hallevi H, Albright KC, Aronowski J, Barreto AD, Martin-Schild S, Khaja AM, et al. Intraventricular hemorrhage: anatomic relationships and clinical implications. *Neurology*. 2008; 70(11): 848-852. doi: 10.1212/01.wnl.0000304930.47751.75
30. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46(7): 2032-2060. doi: 10.1161/STR.0000000000000069
31. Hemphill JC, Lam A. Emergency neurological life support: Intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2017; 27(Suppl 1): 89-101. doi: 10.1007/s12028-017-0453-0
32. Hanley DF, Lane K, McBee N, Ziai W, Tuhim S, Lees KR, et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet*. 2017; 389(10069): 603-611. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32410-2
33. Wang D, Liu J, Norton C, Liu M, Selim M. Local fibrinolytic therapy for intraventricular hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Neurosurg*. 2017; 107: 1016-1024. e1. doi: 10.1016/j.wneu.2017.07.135
34. Li Y, Zhang H, Wang X, She L, Yan Z, Zhang N, et al. Neuroendoscopic surgery versus external ventricular drainage alone or with intraventricular fibrinolysis for intraventricular hemorrhage secondary to spontaneous supratentorial hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(11): e80599. doi: 10.1371/journal.pone.0080599
35. Kirolos RW, Tyagi AK, Ross SA, van Hille PT, Marks PV. Management of spontaneous cerebellar hematomas: a prospective treatment protocol. *Neurosurgery*. 2001; 49(6): 1378-1386; discussion 1386-1387. doi: 10.1097/00006123-200112000-00015

36. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC, Tuhim S. The ICH score: A simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage editorial comment: A simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001; 32(4): 891-897. doi: 10.1161/01.str.32.4.891

37. Kobayashi S, Sato A, Kageyama Y, Nakamura H, Watanabe Y, Yamaura A. Treatment of hypertensive cerebellar hemorrhage: Surgical or conservative management? *Neurosurgery*. 1994; 34(2): 246-250; discussion 250-251.

38. Da Pian R, Bazzan A, Pasqualin A. Surgical versus medical treatment of spontaneous posterior fossa haematomas: A cooperative study on 205 cases. *Neurol Res*. 1984; 6(3): 145-151. doi: 10.1080/01616412.1984.11739680

39. Kuramatsu JB, Biffi A, Gerner ST, Sembrill JA, Sprügel MI, Leasure A, et al. Association of Surgical Hematoma Evacuation vs conservative treatment with functional outcome in patients with cerebellar Intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2019; 322(14): 1392-1403. doi: 10.1001/jama.2019.13014

40. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Данилов В.А., Годков И.М. Хирургическое лечение гипертензивных внутримозговых гематом (клинические рекомендации). *Неврологический журнал*. 2016; 21(3): 146-151. doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-3-146-151

41. Fung C, Murek M, Z'Graggen WJ, Krähenbühl AK, Gautschi OP, Schucht P, et al. Decompressive hemicraniectomy in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012; 43(12): 3207-3211. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.666537

42. Heuts SG, Bruce SS, Zacharia BE, Hickman ZL, Kellner CP, Sussman ES, et al. Decompressive hemicraniectomy without clot evacuation in dominant-sided intracerebral hemorrhage with ICP crisis. *Neurosurg Focus*. 2013; 34(5): E4. doi: 10.3171/2013.2.FOCUS1326

43. Hayes SB, Benveniste RJ, Morcos JJ, Aziz-Sultan MA, Elhammady MS. Retrospective comparison of craniotomy and decompressive craniectomy for surgical evacuation of nontraumatic, supratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus*. 2013; 34(5): E3. doi: 10.3171/2013.2.FOCUS12422

44. Raboel PH, Bartek J Jr, Andresen M, Bellander BM, Romner B. Intracranial pressure monitoring: Invasive versus non-invasive methods – A review. *Crit Care Res Pract*. 2012; 2012: 950393. doi: 10.1155/2012/950393

REFERENCES

1. Krylov VV, Dashyan VG, Burov AS, Petrikov SS. *Hemorrhagic stroke surgery*. Moscow: Meditsina; 2012. (In Russ.).

2. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke*. 2009; 40(2): 394-399. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.523209

3. Babi MA, James ML. Spontaneous intracerebral hemorrhage: should we operate? *Front Neurol*. 2017; 8: 394. doi: 10.3389/fneur.2017.00645

4. Mckissock W, Richardson A, Taylor J. Primary intracerebral haemorrhage. *Lancet*. 1961; 278: 221-226.

5. Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleinert R, Schneider G, et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: A randomized study. *J Neurosurg*. 1989; 70(4): 530-535. doi: 10.3171/jns.1989.70.4.0530

6. Juvela S, Heiskanen O, Poranen A, Valtonen S, Kuurne T, Kaste M, et al. The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. *J Neurosurg*. 1989; 70(5): 755-758. doi: 10.3171/jns.1989.70.5.0755

7. Batjer HH, Reisch JS, Allen BC, Plaizier LJ, Su CJ. Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage. A prospective randomized trial. *Arch Neurol*. 1990; 47(10): 1103-1106. doi: 10.1001/archneur.1990.00530100071015

8. Morgenstern LB, Frankowski RF, Shedden P, Pasteur W, Grotta JC. Surgical treatment for intracerebral hemorrhage (STICH): A single-center, randomized clinical trial. *Neurology*. 1998; 51(5): 1359-1363. doi: 10.1212/wnl.51.5.1359

9. Zuccarello M, Brott T, Derex L, Kothari R, Sauerbeck L, Tew J, et al. Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage: A randomized feasibility study. *Stroke*. 1999; 30(9): 1833-1839. doi: 10.1161/01.str.30.9.1833

10. Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, Frankowski RF, Grotta JC. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2001; 56(10): 1294-1299. doi: 10.1212/wnl.56.10.1294

11. Teernstra OPM, Evers SMAA, Lodder J, Leffers P, Franke CL, Blaauw G, et al. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: A multicenter randomized controlled trial (SICHPA). *Stroke*. 2003; 34(4): 968-974. doi: 10.1161/01.STR.0000063367.52044.40

12. Hattori N, Katayama Y, Maya Y, Gatherer A. Impact of stereotactic hematoma evacuation on activities of daily living during the chronic period following spontaneous putaminal hemorrhage: A randomized study. *J Neurosurg*. 2004; 101(3): 417-420. doi: 10.3171/jns.2004.101.3.0417

13. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the international surgical trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): A randomised trial. *Lancet*. 2005; 365(9457): 387-397. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17826-X

14. Pantazis G, Tsitsopoulos P, Mihos C, Katsiva V, Stavrianos V, Zymaris S. Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: A prospective randomized study. *Surg Neurol*. 2006; 66(5): 492-501; discussion 501-502. doi: 10.1016/j.surneu.2006.05.054

15. Kim YZ, Kim KH. Even in patients with a small hemorrhagic volume, stereotactic-guided evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage improves functional outcome. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009; 46(2): 109-115. doi: 10.3340/jkns.2009.46.2.109

16. Wang W-Z, Jiang B, Liu H-M, Li D, Lu C-Z, Zhao Y-D, et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: Results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke*. 2009; 4(1): 11-16. doi: 10.1111/j.1747-4949.2009.00239.x

17. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): A randomised trial. *Lancet*. 2013; 382(9890): 397-408. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60986-1

18. Hanley DF, Thompson RE, Muschelli J, Rosenblum M, McBee N, Lane K, et al. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacua-

tion (MISTIE): A randomised, controlled, open-label, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15(12): 1228-1237. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30234-4

19. Vespa P, Hanley D, Betz J, Hoffer A, Engh J, Carter R, et al. ICES (intraoperative stereotactic computed tomography-guided endoscopic surgery) for brain hemorrhage: A multicenter randomized controlled trial. *Stroke.* 2016; 47(11): 2749-2755. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013837

20. Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, Yenokyan G, Lane K, McBee N, et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): A randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10175): 1021-1032. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30195-3

21. de Oliveira Manoe AL. Surgery for spontaneous intracerebral Hemorrhage. *Crit Care.* 2020; 24(1): 45. doi: 10.1186/s13054-020-2749-2

22. Rabinstein AA, Wijdicks EFM. Surgery for intracerebral hematoma: The search for the elusive right candidate. *Rev Neurol Dis.* 2006; 3(4): 163-172.

23. Flaherty ML, Beck J. Surgery for intracerebral hemorrhage: Moving forward or making circles? *Stroke.* 2013; 44(10): 2953-2954. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002533

24. Dashyan VG, Shesterikov YaA, Sytnik AV, Godkov IM, Tsilina SV, Elfimov AV, et al. Endoscopic surgery for hemorrhagic stroke in regional vascular centers. *Russian Journal of Neurosurgery.* 2019; 21(1): 35-44. (In Russ.). doi: 10.17650/1683-3295-2019-21-1-35-44

25. Krylov VV, Burov SA, Dashyan VG, Galankina IE. Local fibrinolysis in surgical treatment of non-traumatic intracranial hemorrhages. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2013; (7): 24-31. (In Russ.).

26. Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, Lane K, Morgan TC, McBee NA, et al. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema. *Stroke.* 2013; 44(3): 627-634. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000411

27. Awad IA, Polster SP, Carrion-Penagos J, Thompson RE, Cao Y, Stadnik A, et al. Surgical performance determines functional outcome benefit in the minimally invasive surgery plus recombinant tissue plasminogen activator for Intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) procedure. *Neurosurgery.* 2019; 84(6): 1157-1168. doi: 10.1093/neuros/nyz077

28. Scaggiante J, Zhang X, Mocco J, Kellner CP. Minimally invasive surgery for intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2018; 49(11): 2612-2620. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020688

29. Hallevi H, Albright KC, Aronowski J, Barreto AD, Martin-Schild S, Khaja AM, et al. Intraventricular hemorrhage: anatomic relationships and clinical implications. *Neurology.* 2008; 70(11): 848-852. doi: 10.1212/01.wnl.0000304930.47751.75

30. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015; 46(7): 2032-2060. doi: 10.1161/STR.0000000000000069

31. Hemphill JC, Lam A. Emergency neurological life support: Intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2017; 27(Suppl 1): 89-101. doi: 10.1007/s12028-017-0453-0

32. Hanley DF, Lane K, McBee N, Ziai W, Tuhim S, Lees KR, et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet.* 2017; 389(10069): 603-611. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32410-2

33. Wang D, Liu J, Norton C, Liu M, Selim M. Local fibrinolytic therapy for intraventricular hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Neurosurg.* 2017; 107: 1016-1024. e1. doi: 10.1016/j.wneu.2017.07.135

34. Li Y, Zhang H, Wang X, She L, Yan Z, Zhang N, et al. Neuroendoscopic surgery versus external ventricular drainage alone or with intraventricular fibrinolysis for intraventricular hemorrhage secondary to spontaneous supratentorial hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8(11): e80599. doi: 10.1371/journal.pone.0080599

35. Kirillos RW, Tyagi AK, Ross SA, van Hille PT, Marks PV. Management of spontaneous cerebellar hematomas: a prospective treatment protocol. *Neurosurgery.* 2001; 49(6): 1378-1386; discussion 1386-1387. doi: 10.1097/00006123-200112000-00015

36. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC, Tuhim S. The ICH score: A simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage editorial comment: A simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2001; 32(4): 891-897. doi: 10.1161/01.str.32.4.891

37. Kobayashi S, Sato A, Kageyama Y, Nakamura H, Watanabe Y, Yamaura A. Treatment of hypertensive cerebellar hemorrhage: Surgical or conservative management? *Neurosurgery.* 1994; 34(2): 246-250; discussion 250-251.

38. Da Pian R, Bazzan A, Pasqualin A. Surgical versus medical treatment of spontaneous posterior fossa haematomas: A cooperative study on 205 cases. *Neurol Res.* 1984; 6(3): 145-151. doi: 10.1080/01616412.1984.11739680

39. Kuramatsu JB, Biffi A, Gerner ST, Sembrill JA, Sprügel MI, Leasure A, et al. Association of Surgical Hematoma Evacuation vs conservative treatment with functional outcome in patients with cerebellar Intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2019; 322(14): 1392-1403. doi: 10.1001/jama.2019.13014

40. Krylov VV, Dashyan VG, Danilov VA, Godkov IM. Surgical treatment of hypertensive intracerebral hematomas (clinical recommendations). *Neurological Journal.* 2016; 21(3): 146-151. (In Russ.). doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-3-146-151

41. Fung C, Murek M, Z'Graggen WJ, Krähenbühl AK, Gautschi OP, Schucht P, et al. Decompressive hemicraniectomy in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2012; 43(12): 3207-3211. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.666537

42. Heuts SG, Bruce SS, Zacharia BE, Hickman ZL, Kellner CP, Sussman ES, et al. Decompressive hemicraniectomy without clot evacuation in dominantsided intracerebral hemorrhage with ICP crisis. *Neurosurg Focus.* 2013; 34(5): E4. doi: 10.3171/2013.2.FOCUS1326

43. Hayes SB, Benveniste RJ, Morcos JJ, Aziz-Sultan MA, Elhammady MS. Retrospective comparison of craniotomy and decompressive craniectomy for surgical evacuation of nontraumatic, supratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus.* 2013; 34(5): E3. doi: 10.3171/2013.2.FOCUS12422

44. Raboel PH, Bartek J Jr, Andresen M, Bellander BM, Romner B. Intracranial pressure monitoring: Invasive versus non-invasive methods – A review. *Crit Care Res Pract.* 2012; 2012: 950393. doi: 10.1155/2012/950393

Сведения об авторах

Северюк Семён Андреевич – аспирант кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: sewruck.s@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5365-6164>

Семенов Александр Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; старший научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий нейрохирургическим отделением, ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 3», e-mail: 7enov2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2547-7812>

Сорокочиков Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; директор, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: vasorokovikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Information about the authors

Semen A. Sevryuk – Postgraduate 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: sewruck.s@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5365-6164>

Alexander V. Semenov – Cand. Sc. (Med.), 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; Senior Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Neurosurgical Unit, Irkutsk City Clinical Hospital No. 3, e-mail: 7enov2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2547-7812>

Vladimir A. Sorokovikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of 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; Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: vasorokovikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА: АМИНОАЦИДОПАТИИ, ОРГАНИЧЕСКИЕ АЦИДЕМИИ, ДЕФЕКТЫ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО β -ОКИСЛЕНИЯ. КРАТКИЙ ОБЗОР

Бугун О.В.¹,
Мартынович Н.Н.²,
Богоносова Г.П.¹,
Астахова Т.А.¹,
Рычкова Л.В.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

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

Автор, ответственный за переписку:
Богоносова Галина Петровна,
e-mail: us.galina@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Наследственные болезни обмена веществ – обширная группа моногенных заболеваний. Обменные нарушения играют весомую роль в структуре детской инвалидизации и смертности. С появлением tandemной масс-спектрометрии стала возможной одномоментная диагностика большого числа врождённых дефектов метаболизма. Клинические проявления вариабельны, но чаще имеет место поражение нервной системы, сердца, печени, почек, гипераммониемия, гипо/гипергликемия. Дебютировать заболевание может в любом возрасте, раннее начало свидетельствует о более тяжёлой форме патологии. Учитывая тот факт, что лечение, начатое на доклиническом этапе, даёт лучшие результаты, многие страны активно расширяют список наследственных заболеваний, определяемых при проведении неонатального скрининга новорождённых. На начало 2021 г. в большинстве регионов Российской Федерации массовый скрининг проводится на пять наследственных болезней обмена. Возраст клинической манифестации и спектр клинических проявлений очень вариабелен, поэтому знание данной патологии очень важно как для педиатров и терапевтов, так и для узких специалистов. В статье представлено краткое описание обменных заболеваний, относящихся к группам нарушения метаболизма аминокислот (аминоацидопатии), органических кислот (органические ацидемии) и дефектов митохондриального β -окисления жирных кислот. Следует отметить, что наследственная патология обмена веществ не ограничивается этими тремя группами, но данные группы самые обширные в своём классе.

Ключевые слова: наследственные болезни обмена веществ, tandemная масс-спектрометрия, аминоацидопатии, органические ацидурии, дефекты митохондриального β -окисления

Статья получена: 29.06.2021
Статья принята: 04.10.2021
Статья опубликована: 17.11.2021

Для цитирования: Бугун О.В., Мартынович Н.Н., Богоносова Г.П., Астахова Т.А., Рычкова Л.В. Наследственные болезни обмена: аминокислопатии, органические ацидемии, дефекты митохондриального β -окисления. Краткий обзор. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 112-125. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.11

INHERITED METABOLIC DISEASES: AMINOACIDOPATHIES, ORGANIC ACIDEMIA, DEFECTS OF MITOCHONDRIAL β -OXIDATION. A BRIEF OVERVIEW

Bugun O.V.¹,
Martynovich N.N.²,
Bogonosova G.P.¹,
Astahova T.A.¹,
Rychkova L.V.¹

¹ Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

² Irkutsk State Medical University
(Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk
664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Galina P. Bogonosova,
e-mail: us.galina@mail.ru

ABSTRACT

Inherited metabolic diseases are a large group of inherited monogenic diseases. Metabolic disorders can cause child disability and mortality. Tandem mass spectrometry is a powerful technology that allows to diagnosis a large number of hereditary metabolic diseases. Clinical manifestations are variable, but more often the damages of nervous system, heart, liver, kidneys, hyperammonemia, hypo/hyperglycemia take place. The disease can make its debut at any age, but the severe forms of the disease manifest at infancy. Early diagnosis and treatment can significantly improve the prognosis; many countries expand the list of diseases included in screening programs. At the beginning of 2021 in most regions of the Russian Federation mass newborn screening is carried out for five hereditary metabolic diseases. The age and the range of clinical manifestation are variable; therefore, knowledge of this pathology is very important both for pediatricians and therapists, and for specialized doctors. The article presents a brief description of next groups of metabolic diseases: aminoacidopathies, organic acidurias and fatty acid oxidation defects.

Key words: inherited metabolic diseases, inborn errors of metabolism, tandem mass spectrometry, aminoacidopathies, organic acidurias, mitochondrial β -oxidation defects

Received: 29.06.2021
Accepted: 04.10.2021
Published: 17.11.2021

For citation: Bugun O.V., Martynovich N.N., Bogonosova G.P., Astahova T.A., Rychkova L.V. Inherited metabolic diseases: Aminoacidopathies, organic acidemia, defects of mitochondrial β -oxidation. A brief overview. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 112-125. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.11

АКТУАЛЬНОСТЬ

Наследственные болезни обмена веществ (НБО) – обширный класс моногенных заболеваний, вызванных мутациями в генах, кодирующих ферменты и белки, которые выполняют разнообразные функции в метаболизме клетки. Подавляющее большинство НБО наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Также описаны и все другие типы наследования: Х-сцепленный рецессивный, с путём передачи по женской линии от матери сыновьям; аутосомно-доминантный, когда заболевание передаётся от больного родителя, либо обусловлено впервые возникшей мутацией; митохондриальный, в случае которого дефектный ген наследуется детьми от матерей. В результате генетической мутации определён биохимическая реакция блокируется, что приводит к накоплению в клетках токсических метаболитов, которые оказывают пагубное влияние на организм, в итоге приводя к необратимым изменениям, заканчивающимся грубыми дефектами или гибелью организма [1].

Нарушения обмена веществ представляют собой обширный класс заболеваний. Согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) они шифруются под кодами E70–E90 и подразделяются на следующие основные категории:

- нарушения обмена аминокислот и обмена жирных кислот (фенилкетонурия, тирозинемия, болезнь «кленового сиропа» и др.);
- нарушения обмена углеводов (галактоземия, фруктозурия, пентозурия, сердечный гликогеноз);
- нарушения обмена сфинголипидов и другие болезни накопления липидов (болезни Фабри, Краббе, Ниманна – Пика и др.);
- нарушения обмена гликозаминогликанов (мукополисахаридозы);
- нарушения обмена гликопротеинов (муколипидоз, маннозидоз и др.);
- нарушения обмена липопротеидов и другие липидемии (семейная гиперхолестеринемия, гиперлипидемия Фредриксона и др.);
- нарушения обмена пуринов и пиримидинов (синдром Лёша – Нихена, наследственная ксантинурия и др.);
- нарушения обмена порфирина и пиримидина (синдром Жильбера, синдром Криглера – Найяра, синдром Ротора и др.);
- нарушения минерального обмена (болезнь Вильсона, недостаточность кислой фосфатазы, болезнь Менкеса и др.);
- кистозный фиброз;
- амилоидоз и др.

Для НБО характерно острое начало, во многих случаях с необратимыми повреждениями органов и систем, а также высокая летальность, особенно в первый год жизни. Зачастую НБО лежат в основе внезапной детской смерти.

Отличительной чертой этой группы болезней является наличие высокоспецифичных биохимических маркеров заболеваний, на выявлении которых и базируется в первую очередь их лабораторная диагностика.

Клинические проявления НБО не всегда специфичны и характеризуются большим числом гено- и фенотипов, что является объективной причиной, затрудняющей точную диагностику этих заболеваний, протекающих в ряде случаев под маской инфекционных болезней, детского церебрального паралича, эпилепсии [2]. Время клинической манифестации вариабельно и зависит от вида заболевания, его генетического типа. Однако в большинстве случаев болезнь дебютирует в раннем возрасте.

Эффективные методы терапии применяются в отношении 150 форм НБО [3, 4]. Так, для ряда заболеваний из группы аминокислотопатий, нарушений метаболизма органических кислот и дефектов митохондриального β-окисления эффективны диетотерапия, применение витаминов, кофакторов, ферментов. Успех лечения во многом определяется своевременностью его начала.

В то же время своевременная диагностика НБО к настоящему времени продолжает представлять достаточно большую проблему ввиду относительно редкой встречаемости, выраженного генетического, клинического и лабораторного полиморфизма. Однако возможность проведения успешного лечения при своевременном начале заставляет обращать пристальное внимание на эту группу заболеваний. Важным направлением эффективной реализации демографической политики является профилактика младенческой смертности, в том числе за счёт доклинической диагностики наследственных нарушений обмена через расширение массового неонатального скрининга. Профилактика наследственной патологии является предпочтительной как по широте возможностей, так и по экономическим соображениям. Своевременно начатая диетотерапия в комплексе с ферментозаместительной терапией сводит к минимуму как риск реализации заболевания, так и его фатальные последствия.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика НБО начинается с определения клинических ситуаций, которые позволят предположить наличие заболевания. В генеалогическом анамнезе могут встречаться данные о сходных симптомах у родственников, случаях смерти детей в раннем возрасте, близкородственном браке родителей. Наличие выкидышей, замерших беременностей и мертворождений необходимо уточнить при сборе акушерского анамнеза мамы ребёнка. Для ряда НБО есть чёткая взаимосвязь с национальной принадлежностью.

Рядом авторов предложены следующие критерии, позволяющие заподозрить НБО:

1. Внезапное ухудшение клинического состояния ребёнка после периода нормального развития (сутки, недели, месяцы), а именно:

- острая метаболическая энцефалопатия;
- нарушение сознания (сопор, летаргия, кома);
- судороги, резистентные к антиэпилептической терапии.

2. Гепатомегалия (гепатоспленомегалия) в сочетании с повышением уровня печёночных ферментов (АлАТ, АсАТ) более чем в 1,5 раза от референтных значений.

3. Аномальный (специфический) запах мочи, тела, ушной серы.

4. Нарушение роста волос, алопеция.

5. Метаболический ацидоз.

6. Гипогликемия.

7. Повышение кетоновых тел в крови и (или) моче.

8. Множественные переломы.

9. Детская смертность в семье от заболеваний со сходными симптомами.

Существует блок дополнительных критериев:

1. Неврологические симптомы:

- задержка психомоторного развития;
- утрата приобретённых навыков;
- мышечная гипотония/гипертония;
- кардиомиопатия;
- метаболический алкалоз;
- снижение зрения;
- снижение слуха;
- умственная отсталость.

2. Экстраневральные симптомы:

- задержка физического развития;
- синдром срыгивания, рвоты;
- желтуха неясного генеза.

При наличии у ребёнка хотя бы одного основного или трёх и более дополнительных критериев необходимо провести обследование методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС) на НБО [5]. ТМС – это метод, позволяющий в микроколичествах биологической жидкости определить концентрации сотен соединений. С появлением данной методики диагностика НБО поднялась на новый уровень. Определение данных веществ возможно как в крови, так и в других жидкостях организма (моча, ликвор). Для выполнения ТМС может быть использована как венозная, так и капиллярная кровь, нанесённая на фильтровальную бумагу для массового неонатального скрининга. Как правило, осуществляется забор капиллярной крови из пятки у новорождённых и из пальца у детей старшего возраста.

Так, по результатам проведённого обследования среди детей первого полугодия жизни Иркутской области, прошедших диагностику на НБО методом ТМС, у 90 % пациентов клинически наблюдалась гипотония. Около 70 % детей имели желтуху и гепатомегалию в сочетании с повышением уровня печёночных ферментов (АлАТ, АсАТ) больше, чем в 1,5 раза от нормы; в таком же проценте случаев был отмечен синдром рвоты и срыгивания; около половины детей имели метаболический ацидоз и отягощённый наследственный анамнез; в 24 % случаев была зафиксирована гипогликемия [6].

Самыми обширными группами из класса НБО являются нарушения метаболизма аминокислот, органических кислот, дефекты митохондриального β -окисления.

При проведении ТМС для диагностики данной группы заболеваний имеет значение определение аминокислот, ацилкарнитинов, а также общего и свободно карнитина.

Для уточнения клинического диагноза используют молекулярно-генетические методы диагностики генетического дефекта. Руководствуясь тем, что успех лечения во многом определяется временем начала терапии, ряд стран внедрили методику ТМС в программы национального скрининга и активно расширяют спектр массово скринируемых заболеваний для диагностики и начала терапии на доклинической стадии [7]. Массовый скрининг новорождённых проводится в настоящее время в 52 странах мира. Спектр проводимого обследования значительно варьирует от 45 нозологий в США, 27 – в Испании, 14 – в Германии и т. д. На территории Российской Федерации (РФ), согласно Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ, начиная с 2006 г. неонатальный скрининг проводится на пять заболеваний. Ряд субъектов РФ на региональном уровне расширили неонатальный скрининг. Так, в Московской области, скрининг осуществляется дополнительно ещё на 6 заболеваний, в Свердловской – на 11.

Вопрос о расширении скринируемых заболеваний неоднократно поднимался в Российской Федерации. Однако помимо очевидной пользы в виде снижения смертности и улучшения результатов лечения ввиду его раннего начала, расширенный неонатальный скрининг имеет и подводные камни, в первую очередь, в виде повышения ложноположительных результатов [7].

До расширения спектра массово скринируемых заболеваний своевременная диагностика НБО базируется на компетентности врачей клинических специальностей.

Как было указано выше раздел НБО включает большой спектр патологий, наиболее обширными группами из которых являются нарушения метаболизма аминокислот, органических кислот, дефекты митохондриального β -окисления, о нозологических формах которых будет изложено ниже.

НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ (АМИНОАЦИДОПАТИИ)

Именно с описания нарушения метаболизма аминокислот начинается история изучения НБО. Арчибалд Гаррод в 1902 г. в журнале «The Lancet» опубликовал своё исследование, посвящённое алкаптонурии. Первое упоминание о фенилкетонурии (ФКУ) относится к 1934 г., когда Асбьёрном Фёллингом было обнаружено повышение фенилкетонов у детей с умственной отсталостью. А описание того, что ранняя диагностика в сочетании с ранним началом диетотерапии у детей с фенилкетонурией может предотвратить развитие умственной отсталости, привело Роберта Гатри в 1963 г. к разработке теста для массового обследования на ФКУ, который явился родоначальником неонатального скрининга на НБО [8].

ФКУ, тирозинемия I, II, III типов, алкаптонурия – заболевания, возникающие на разных этапах метаболизма фенилаланина до фумарата и ацетоацетата.

Фенилкетонурия

Заболевание вызвано дефектом фенилаланингидроксилазы, которая участвует в превращении фенила-

ланина в тирозин, в результате чего происходит повышение уровня фенилаланина в крови. Также выделяют кофакторную ФКУ – вид ФКУ с остаточной ферментативной активностью, вызванной дефектами 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы, гуанозинтрифосфатциклогидролазы, дигидропиридин редуктазы. Ген *PAH* расположен на хромосоме 12 (q22–24.1). Распространённость данного заболевания варьирует в разных странах и в среднем составляет 1 : 10 000 новорождённых. В нашей стране данное заболевание входит в массовый скрининг новорождённых, поэтому выявляется на доклиническом этапе путём определения уровня фенилаланина в крови. Следует отметить, что это единственное заболевание из нижеописанных, включённое в Национальную скрининговую программу на территории Российской Федерации. В случае отсутствия терапии отмечаются нарушения нервно-психического развития с формированием умственной отсталости. Уровень фенилаланина более 6 мг/дл уже может считаться неблагоприятным для развития когнитивных функций. Основное лечение заключается в соблюдении диеты с ограничением поступления фенилаланина с пищей [9].

Тирозинемия I типа

(гепаторенальная тирозинемия, HT-1)

Данная форма тирозинемии представляет наибольший клинический интерес ввиду более частой встречаемости, вызывается дефектом фумарилацетоацетазы, фермента, катализирующего конечный этап метаболизма тирозина, переход малеилацетоацетата в фумарат и ацетоацетат. При данном заболевании ген *FAH* расположен на хромосоме 15q25.1 [10]. Распространённость тирозинемии I типа – 1 : 20 000 чел. Специфичным является повышение уровня сукцинилацетона в моче и плазме крови. Тирозинемия I типа может протекать в трёх вариантах: остром, подостром и хроническом. При остром начале болезни быстро нарастает печёночная недостаточность: геморрагический синдром, гипогликемия, асцит на фоне диареи и рвоты, сопровождающейся наличием специфического запаха «варёной капусты» – характерный патогномоничный признак. Лечение в основном направлено на ограничение поступления фенилаланина и тирозина с пищей. В тяжёлых случаях прибегают к трансплантации печени [11].

Алкаптонурия

Заболевание, вызванное дефектом гомогентизиноксидазы, которая катализирует переход гомогентизиновой кислоты в малеилацетотатацетат в цикле метаболизма тирозина. В результате перехода гомогентизиновой кислоты в бензохинонуксусную кислоту происходит накопление охронотического пигмента. Охроноз (пигментация) может возникать в склерах, ушах, коже и сердце, приводя, как правило, к 30 годам, к артритам, поражению сердечного клапана, камням в почках. Ранний признак алкаптонурии – выделение у ребёнка мочи, быстро темнеющей при стоянии на воздухе, подогревании. Ген *HGD* расположен на 3q13.33. В среднем распространённость составляет 1 : 250 000 – 1 : 1 000 000 чел. Диагностика основана на выявлении высокого уровня гомогентизиновой кислоты в моче при ТМС. В лечении алкаптону-

рии применяется нитизинон – ингибитор 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы, фермента, продуцирующего гомогентизиновую кислоту. Использование нитизинона помогает остановить охроноз и снизить скорость прогрессирования заболевания [12].

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ С РАЗВЕТВЛЁННОЙ ЦЕПЬЮ

В данную группу аминокислот, которые являются незаменимыми для человека, входят лейцин, изолейцин, валин. Представителем данной группы заболеваний является лейциноз (болезнь «кленового сиропа»).

Лейциноз

Заболевание вызывается снижением активности мультиферментного комплекса дегидрогеназы α-кетокислот с разветвлённой цепью [13]. В состав этого комплекса входят 4 субъединицы: E1a (ген *BCKDHA*, 19q13.2), E1b (ген *BCKDHB*, 6q14.1), E2 (ген *DBT*, 1p21.2), E3 (ген *DLD*, 7q31.1) [14].

По тяжести течения заболевание делится на три вида: классический, промежуточный, прерывистый, также выделяют чувствительный к тиамину вариант. Распространённость лейциноза, по данным литературы, составляет 1 : 185 000.

В классическом варианте заболевание начинается в неонатальном возрасте, проявляется тяжёлой энцефалопатией в виде раздражения или вялости, отказа от еды, повторяющихся стереотипных движений типа «фехтование» или «езда на велосипеде»; неврологические нарушения прогрессируют вплоть до комы. Может быть отмечен сладковатый запах от мочи, что и дало название данной патологии.

Для мягких форм характерна задержка нервно-психического и физического развития.

При проведении ТМС в крови отмечается повышение лейцина, изолейцина, а также валина, в моче повышается уровень 2-гидроксиизовалериановой, 2-гидроксиизокапроновой, 2-гидрокси-3-метилвалериановой кислот.

Базовое лечение включает назначение диеты с ограничением лейцина в пище, введение тиамина в дозе 50–100 мг/день при тиамин-чувствительных формах болезни [13, 15].

НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА СУЛЬФАТИРОВАННЫХ АМИНОКИСЛОТ

Представителями данной группы аминокислот являются метионин и цистеин.

Повышение содержания уровня метионина характерно для ряда заболеваний: тирозинемии I типа, дефицита цитрина, гомоцистинурии.

Гомоцистинурия

Классический тип гомоцистинурии вызван дефектом цистатионин β-синтазы на пути превращения гомоцистеина в цистатионамин. Гомоцистеин является неструктур-

ной аминокислотой, образующейся на пути метаболизма метионина. В результате происходит накопление гомоцистеина и метионина. Следует отметить, что цистатионин β-синтаза является пиридоксин- (В6) зависимым ферментом. Поэтому выделяют пиридоксин-чувствительную и пиридоксин-резистентную формы болезни. В классическом варианте для описываемой аминоксидопатии характерна тетрада симптомов: поражение глаз в виде тяжёлой миопии и эктопии хрусталика, костной системы (чрезмерный рост, длинные конечности, сколиоз и экскаваторная грудная клетка, то есть может напоминать марфаноидный габитус), сосудистой системы (тромбоэмболия) и ЦНС (задержка развития/умственная отсталость). По данным литературы, распространённость широко варьирует от 1 : 200 000 до 1 : 335 000 в зависимости от популяции [16]. Гомоцистинурию вызывают мутации в гене *CBS*, расположенном на длинном плече 21-й хромосомы (21q22.3), в настоящее время описано более 190 мутаций данного гена [17]. При диагностике методом ТМС классическую гомоцистинурию можно заподозрить по повышенному уровню метионина в крови. Терапию начинают с пробного применения витамина В6 в дозе 10 мг/кг/сутки. При пиридоксин-чувствительной форме происходит уменьшение содержания гомоцистеина в крови. Основное лечение пиридоксин-резистентных форм направлено на соблюдение диеты с ограничением потребления природного белка с целью уменьшения поступления метионина в организм [18].

Некетотическая гиперглицинемия

Данное заболевание обусловлено дефектом расщепления глицина. Глицин накапливается больше в цереброспинальной жидкости, чем в крови, что является диагностическим критерием постановки диагноза. Некетотическая гиперглицинемия – одна из возможных причин неонатальных судорог. Генетически гетерогенное заболевание обусловлено мутациями в трёх разных генах: 1) мутации гена *GLDC*, кодирующего белок Р (локус 9p22); 2) мутации гена *GCST*, кодирующего белок Т (локус 3p21.2-p21.1); 3) мутации гена *GCSH* (локус 16q24) [19]. По данным литературы, распространённость составляет 1 : 55 000 чел. При ТМС повышен уровень глицина как в крови, так и в ликворе. Диета с ограничением потребления глицина не всегда даёт хорошие результаты, так как помимо поступления с пищей происходит его избыточное эндогенное синтезирование. В лечении применяются препараты, направленные на снижение концентрации глицина в плазме (бензоат натрия). В лечении судорог препаратами первой линии являются бензодиазепамы [20].

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ФЕРМЕНТОВ ЦИКЛА МОЧЕВИНЫ

Цикл мочевины – путь метаболизма азота, который происходит в основном за счёт катаболизма аминокислот с образованием и последующим выведением мочевины. В данном процессе участвуют 6 ферментов и 2 пе-

реносчика аминокислот. Нарушения цикла мочевины возникают в результате наследственной недостаточности любого из шести ферментов или двух транспортных пути цикла мочевины.

Карбамоилфосфатсинтетаза I – фермент, который катализирует переход аммиака, связанного с бикарбонатом, в карбамоилфосфат. Дефект данного фермента вызывает заболевание, имеющее название «недостаточность карбамоилфосфат-синтазы» [21]. Ген *CPS1* расположен на 2q34 [22].

Орнитин-транскарбамилаза способствует переходу карбамоилцитрата с орнитином в цитруллин. Недостаточность орнитин-транскарбамилазы – это патология, вызванная снижением активности данного фермента. Ген *OTC* расположен на Xp11.4 [23].

Соответственно, при генетических дефектах этих двух ферментов будет отмечаться снижение уровня цитруллина (Cit) в крови при проведении ТМС.

Аргининосукцинатсинтаза катализирует образование аргининосукцината из цитруллина и аспарагиновой кислоты. Дефект данного фермента приводит к развитию цитруллинемии 1-го типа (CTLN1). Ген *ASS1* расположен на 9q34.11 [24].

Аргининосукцинатлиаза участвует в расщеплении аргининосукцината с образованием фумарата и аргинина. Мутация в гене, ответственном за выработку аргининосукцинатлиазы, вызывает аргинин-янтарную ацидурию. Ген *ASL* расположен на 7q11.21 [25].

Для двух вышеуказанных ферментопатий характерно повышение цитруллина (Cit) в крови при ТМС.

На последнем этапе цикла мочевины происходит расщепление аргинина до мочевины и орнитина. Эта реакция катализируется ферментом аргиназой (ARG). Недостаточность аргиназы – нозологическое название данной патологии. Для данного дефекта характерно повышение аргинина (Arg) в крови при проведении ТМС. Ген *ARG1* расположен на 6q23.2 [26].

Помимо этого патологию вызывают транспортные ферменты, участвующие в переносе аминокислот: орнитинтранслоказа (ORNT1), переносчик орнитина-цитруллина, и цитрин (Citrin), носитель аспартата/глутамата. При дефиците орнитинтранслоказы (гиперорнитинемии) выявляются мутации в гене *SLC25A15*, который расположен на 13q14.11 [27]. Ген *SLC25A13* при дефиците цитрина (цитруллинемии II типа) находится на 7q21.3 [28].

Суммарная частота встречаемости заболеваний, связанных с нарушением цикла мочевины, – 1 : 35 000.

Для всех нозологических форм нарушений цикла мочевины характерно повышение аммиака в крови. При более агрессивных неонатальных вариантах болезни гипераммониемия проявляется в виде тяжёлого поражения ЦНС: анорексия, летаргия, судороги, кома. При более «мягких» типах заболевания отмечаются переходящие потеря аппетита, рвота, поведенческие отклонения.

В острую стадию терапия направлена на снижение уровня аммиака в крови путём применения гемодиализа, экстракорпоральной мембранной оксигенации, также с этой целью используются фармакологические препараты, такие как фенилацетат натрия, бензоат натрия. Дол-

госрочное лечение включает диетическое ограничение белка, назначение препаратов, направленных на поглощение азота (фенилбутират натрия, бензоат натрия) [29, 30]. Также проводится заместительная терапия пероральным приёмом цитруллина в дозе 170 мг/кг/сутки при дефиците орнитин-транскарбамилазы [31]. Аргинин в дозе 400–700 мг/кг/сутки используют при аргинин-янтарной ацидурии, при дефиците орнитинтранслоказы [4, 32, 33].

ОРГАНИЧЕСКИЕ АЦИДЕМИИ (ОРГАНИЧЕСКИЕ АЦИДУРИИ)

Данная группа наследственных заболеваний характеризуется нарушением обмена органических кислот. Для неё характерно выделение органических аминокислот с мочой, чем и объясняется данное им определение. К органическим ацидуриям относятся следующие нозологии: изовалериановая, метилмалоновая, глутаровая, пропионовая ацидемии, а также недостаточность биотинидазы.

Метилмалоновая ацидемия (ММА)

Заболевание, связанное с полным или частичным отсутствием активности фермента метилмалонил-КоА-мутаза, который участвует в метаболизме пропионатов (производных аминокислот с разветвлённой сетью, таких как изолейцин, треонин, метионин, валин, жирных кислот с нечётным числом атомов углерода, холестерина) на уровне перехода метилмалонин-КоА в сукцинил-КоА. Кофактором метилмалонил-КоА-мутаза является аденозилкобаламин (витамин B12), поэтому дефект синтеза B12 также приводит к развитию метилмалоновой ацидурии. Также, помимо классической формы, выделяют комбинированную форму в сочетании с гомоцистинурией. Изолированная ММА может быть вызвана мутациями в разных генах: расположение гена *MUT* – 6p21, гена *ММАА* – 4q31, гена *ММАВ* – 12q24, гена *CD320* – 19p13.2 [34]. Распространённость, по литературным данным, может колебаться от 1 : 50 000 до 1 : 250 000. Однако при массовом проведении неонатального скрининга выявляемость данной патологии доходит до 1 : 11 000. При тяжёлом варианте заболевание манифестирует в неонатальном периоде, проявляется поражением ЦНС вплоть до летаргии и комы. Характерны метаболические нарушения в виде кетоацидоза, гипераммониемии, гипогликемии, нейтропении. При проведении ТМС характерно повышение в крови пропионилкарнитина (C3), свободного карнитина (C0), глицина; в моче отмечается повышение метилмалоновой, 3-гидроксипропионовой, 3-гидрокси-п-валериановой, метиллимонной кислот, пропионилглицина. Лечение в острый период направлено на борьбу с метаболическими нарушениями, в частности – на борьбу с гипераммониемией (используют бензоат натрия, фенилбутират натрия). Терапия включает низкобелковую диету, при B12-зависимых формах – внутримышечное введение цианокобаламина, приём L-карнитина – для предотвращения вторичного дефицита карнитина; также применяется метронидазол для предотвращения роста пропиогенной микрофлоры

кишечника, трансплантация печени и почек при плохо контролируемом течении [34–36].

Пропионовая ацидемия

Также как и при метилмалоновой, при пропионовой ацидемии происходит нарушение метаболизма пропионатов. В данном случае наблюдается дефект в генах *PCCA* (13q32.3) и *PCCB* (3q22.3), кодирующих пропионил-КоА-карбоксилазу, катализирующую переход пропионил-КоА в метилмалонил-КоА. Распространённость – от 1 : 45 000 в странах Ближнего Востока до 1 : 250 000 в странах Европы. Неонатальная форма, так же как и при метилмалоновой ацидурии, характеризуется прогрессирующей энцефалопатией, повышением уровня аммиака в крови. При дебюте заболевания в более старшем возрасте характерны кардиомиопатия, как дилатационная, так и гипертрофическая, нарушения сердечного ритма с удлинением интервала QT. При ТМС в крови повышен уровень пропионилкарнитина (C3), может отмечаться повышение уровня глицина. В моче характерно повышение 3-гидроксипропионовой кислоты, метилцитрата, пропионилглицина. Лечение включает низкобелковую диету с рекомендациями избегать голодания, приём L-карнитина, дезинтоксикационную терапию при метаболических кризах, трансплантацию печени при тяжёлом течении [37].

Изовалериановая ацидемия

Органическая ацидурия, связанная с нарушением синтеза фермента изовалерил-КоА-дегидрогеназы (ген *IVD*, расположен на хромосоме 15q15) [38], участвующего в метаболизме лейцина на уровне перехода изовалерил-КоА в 3-метилкротонил-КоА. Распространённость колеблется от 1 : 67 000 в Германии до 1 : 775 000 в Австралии. Клинические типы и время манифестации варьиабельны – от тяжёлых неонатальных до «мягких» или бессимптомных форм. Для дебюта в неонатальном возрасте характерны рвота, судороги, метаболический ацидоз, гипераммониемия, гипер- или гипогликемия. Может быть отмечен неприятный запах «потных ног» у тяжелобольных младенцев.

Для «мягких форм» характерны эпизоды кетоацидоза, немигических рвот, помимо этого могут отмечаться когнитивные и другие неврологические дисфункции. При ТМС в крови отмечается повышение изовалерил-карнитина (C5), в моче характерно повышение 3-гидроксиизовалериановой кислоты, изовалерил-глицина. Стратегия долгосрочного лечения направлена на соблюдение низкобелковой диеты с целью ограничения поступления лейцина с пищей, приём L-карнитина, который способствует выведению с почками токсичной свободной изовалериановой кислоты [39].

Глутаровая ацидемия 1-го типа

Заболевание, вызванное дефектом фермента глутарил-КоА-дегидрогеназы (ген *GCDH* картирован на хромосоме 19p13). Данный фермент участвует в метаболизме лизина, гидролизина, триптофана на уровне перехода глутарил-КоА в кротонил-КоА.

Распространённость варьирует от 1 : 30 000 до 1 : 100 000 чел. При форме с ранним началом характерен дебют в первые 2 года жизни в виде энцефалического криза, часто связанного с воздействием триггер-

ных факторов (респираторное заболевание, вакцинация, операция). Проявления неспецифичны и могут включать гипотонию, двигательные нарушения, судороги.

Позднее начало заболевания можно заподозрить у лиц с головными болями, эпилепсией, макроцефалией, деменцией. При проведении ТМС отмечается повышение глутарил-карнитина (C5DC) в крови, повышение глутаровой, 3-гидроксиглутаровой кислоты в моче.

Основными принципами лечения являются: уменьшение поступления лизина путём соблюдения низкобелковой диеты, а также усиление физиологической детоксикации глутарил-КоА с помощью добавления L-карнитина в пищу [40].

Дефицит биотинидазы

Биотинидаза является коферментом для четырёх карбоксилаз, которые участвуют в глюконеогенезе, катаболизме нескольких аминокислот с разветвлённой цепью и синтезе жирных кислот. При дефиците карбоксилаз их активность становится недостаточной. Первая карбоксилаза – это пируваткарбоксилаза, снижение активности которой приводит к накоплению молочной кислоты и аланина. Пропионат, 3-ОН-пропионат и метилцитрат накапливаются из-за дефекта пропионил-КоА-карбоксилазы. При снижении активности фермента 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы происходит накопление 3-метилкротонилглицина и 3-гидроксиизолерата. Четвертая дефицитная карбоксилаза – это ацетил-КоА-карбоксилаза. Заболеваемость варьирует от 1 : 40 000 до 1 : 60 000. По данным неонатального скрининга, частота в разных странах составляет 1 : 7000 – 1 : 30 000.

Заболевание может дебютировать в любом возрасте. Наиболее тяжёлые формы болезни развиваются в неонатальном периоде и характеризуются тяжёлым поражением ЦНС: гипотония, отказ от еды, рвота, судороги, вплоть до комы. Характерной чертой болезни является поражение кожи: дерматит, который может напоминать себорейный, вирусный, грибковый, а также алопеция. У более половины больных с дефицитом биотинидазы описана потеря слуха. Ген *BTD* расположен на хромосоме 3p25. Основные способы диагностики данного заболевания – биохимические методы. Активность биотинидазы определяют в сыворотке крови, лимфоцитах и лимфоцитах. Характерным биохимическим маркером заболевания служит гиперэкскреция с мочой органических кислот: β-гидроксиизовалериановой, молочной, β-гидроксипропионовой, фумаровой, 2-оксиглутаровой, метиллимонной, повышение в крови и моче соответствующих ацилкарнитинов (C5OH). Исследование на недостаточность биотинидазы включено в программу скрининга многих стран. Впервые скрининг на данное заболевание начат в Вирджинии в 1984 г. Лечение заключается в заместительной терапии в виде приёма биотина [4, 41].

ДЕФЕКТЫ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО β-ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Жирные кислоты подвергаются митохондриальному β-окислению с целью высвобождения энергии в пери-

оды голодания или повышенного энергетического потребления. Суммарная распространённость описываемой группы заболеваний составляет 1 : 5000 – 1 : 10 000. В зависимости от длины углеродной цепи, жирные кислоты подразделяются на длинноцепочечные, среднецепочечные и короткоцепочечные. Метаболизм жирных кислот является многоступенчатым процессом, на первом этапе включающем транспорт жирных кислот с длинной углеродной цепью из цитоплазмы клетки через наружную и внутреннюю мембраны внутрь митохондрии. Процесс трансмембранного переноса жирных кислот происходит при участии карнитина, который обеспечивает образование ацилкарнитинов с длинной углеродной цепью — соединений, транспортируемых в матрикс митохондрий. На этом этапе могут отмечаться дефекты карнитин-пальмитоилтрансферазы 1-го типа (CPTI), недостаточность карнитин/ацилкарнитин-транслоказы (CACT), недостаточность карнитин-пальмитоилтрансферазы 2-го типа (CPT II), системный первичный дефицит карнитина (SPCD).

Далее в митохондрии происходит этапное преобразование длинноцепочечного ацил-КоА в среднецепочечный ацил-КоА, и затем в короткоцепочечный ацил-КоА с высвобождением молекул ацетил-КоА, который снабжает ткани энергией в период истощения энергетических запасов.

На этапе внутримитохондриального окисления жирных кислот (ОЖК) встречаются следующие дефекты: недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот (VLCAD), дефицит митохондриального трифункционального белка (TFP), недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот (LCHAD), недостаточность среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот (MCAD), недостаточность короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот (SCAD), а также множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы (глутаровая ацидурия 2-го типа, GA2).

Дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы 1-го типа (CPT I)

Проявляется в раннем возрасте, характерными симптомами являются гипокетотическая гипогликемия, дисфункция печени с быстрым переходом в печёночную недостаточность. Ген *CPT1A* расположен на 11q13.3 [42]. При ТМС в крови характерно повышение уровня свободного карнитина (C0) и снижение уровней длинноцепочечных ацилкарнитинов (C16, C18).

Дефицит карнитин-ацилкарнитин-транслоказы (CACT)

Белок CACT кодируется геном *SLC25A20*, который картирован на хромосоме 3p21.31 [43]. Заболевание, как правило, протекает тяжело, характеризуется кардиомиопатией, желудочковой аритмией, гипогликемией, гипераммониемией. Более поздние проявления включают эпизоды рвоты, гипогликемии, лёгкую хроническую гипераммониемию, скелетную миопатию и гипертрофическую кардиомиопатию. Также может отмечаться задержка развития, судороги. По ТМС отмечается повышение длинноцепочечных ацилкарнитинов (C16, C18).

Дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы 2-го типа (CPT 2)

Для данного заболевания характерен дебют в подростковом или во взрослом возрасте в виде миопатии, проявляющейся непереносимостью физической нагрузки. Могут отмечаться эпизоды рабдомиолиза с сопутствующим риском почечной недостаточности. Реже встречается неонатальная форма, типичными для которой являются аномалии лица, почек, в клинической картине: гипотония, кардиомиопатия, аритмии, судороги. Наблюдается повышение длинноцепочечных ацилкарнитинов (C16, C18) по TMC. Выявляется мутация в гене *CPT2*, который картирован на 1p32.3 [44].

Системный первичный дефицит карнитина (SPCD)

Данное дефицитное состояние проявляется гипокетотической гипогликемией, гипераммониемией, дисфункцией печени, кардиомиопатией и гипотонией. Ген *SLC22A5* расположен на 5q31.1 [45]. В ходе проведения TMC отмечается очень низкий уровень свободного карнитина, снижение всех ацилкарнитинов.

Недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот (VLCAD)

Полный дефицит проявляется в первые дни после рождения в виде тяжёлой кардиомиопатии и зачастую имеет летальный исход в первые несколько дней жизни. Частичная недостаточность дебютирует в подростковом или во взрослом возрасте гипокетотической гипогликемией, миопатией и рабдомиолизом. Ген *ACADVL* расположен на 17p13.1 [46]. По TMC отмечается повышение ацилкарнитина (C14) в крови.

Дефицит митохондриального трифункционального белка (TFP) и недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот (LCHAD)

Данные нозологические формы имеют сходные проявления, однако считается, что TFP протекает тяжелее. Кардиомиопатия является наиболее частым проявлением тяжёлых неонатальных типов болезни. Также отмечается гипокетотическая гипогликемия, дисфункция печени (например, в виде синдром Рейе), холестаз и рабдомиолиз. Практически для половины пациентов характерна пигментная ретинопатия. При LCHAD выявляется мутация в гене *HADHA* (2p23.3) [47], при TFP – *HADHA* (2p23.3), *HADHB* (2p23.3) [48]. При проведении TMC отмечается повышение C16ОН ацилкарнитина у пациентов с TFP и повышение C16ОН и C18ОН ацилкарнитинов у больных с LCHAD.

Дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (MCAD)

Представляет собой наиболее распространённую патологию из группы дефектов ОЖК. Ген *ACADM* расположен на 1p31.1 [49]. Клинически характерны рвота, обезвоживание на фоне гипокетотической гипогликемии, гипераммониемии. Дисфункция печени может быть клинически похожей на синдром Рея. Проведённая TMC в крови показывает повышение уровня среднецепочечных ацилкарнитинов (C6, C8, C10).

Дефицит короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (SCAD)

Дефект ОЖК с более мягким течением. Ген *ACADS* расположен на 12q24.31 [50]. Может проявляться плохими весо-, ростовыми прибавками, гипотонией, судорогами. SCAD диагностируется по повышению уровня короткоцепочечного ацилкарнитина (C4) в крови при проведении TMC.

Множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы (глутаровая ацидурия 2-го типа, MADD)

Для данной патологии характерными являются врождённые пороки развития (такие как поликистоз почек, аномалия стоп, дефект мускулатуры нижней части живота, гипоспадия, дисплазия коры головного мозга и глиоз). Отмечаются дисморфические признаки: макрцефалия, увеличение размеров большого родничка, телекант, аномалия ушей, высокий лоб и плоская переносица. Кардиомиопатия является типичным проявлением глутаровой ацидурии 2-го типа. Может отмечаться запах «потных ног» от ребёнка. Более мягкие типы данного заболевания, как правило, связаны с дефицитом рибофлавина и проявляются эпизодами рвоты, гипокетотической гипогликемией, ацидозом, гепатомегалией или миопатией. Для более лёгких форм наличие пороков развития не характерно. Гены: *ETFA* (15q24.2-q24.3), *ETFB* (19q13.41), *ETFDH* (4q32.1) [51]. В крови отмечается повышение как короткоцепочечных ацилкарнитинов, так и средне- и длинноцепочечных ацилкарнитинов. В моче повышаются глутаровая, изовалериановая, этилмалоновая кислоты [52, 53].

Общие принципы терапии болезней, вызванных дефектами митохондриального β-окисления, заключаются в соблюдении диеты, направленной на предотвращение эпизодов голодания. Пища принимается регулярно, и организуются перекусы в течение дня и перед сном. В случае дефекта расщепления среднецепочечных ацилкарнитинов грудное молоко и стандартные смеси, как правило, допустимы. Иногда требуется избегать употребления масла триглицеридов со средней длиной цепи. В отношении дефекта окисления длинноцепочечных ацилкарнитинов – использование грудного молока и стандартных смесей невозможно, могут применяться смеси для недоношенных детей и гипоаллергенные, в которых выше содержание среднецепочечных триглицеридов. В случае дефицита карнитина назначается заместительная терапия карнитином. Некоторые формы глутаровой ацидурии 2-го типа успешно поддаются терапии рибофлавином (витамин B2) [4, 52, 54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наследственные болезни обмена веществ являются обширной группой орфанных генетических заболеваний. Редкая встречаемость, наряду с полиморфизмом клинических и лабораторных проявлений затрудняют диагностику. Наиболее характерными являются неврологические нарушения с тяжёлой энцефалопатией

вплоть до комы в неонатальном периоде или задержкой нервно-психического развития у детей старшего возраста; поражение печени и почек; кардиомиопатия; метаболический ацидоз, гипо- или гипергликемия, гипераммониемия. ТМС является простым и эффективным методом первого этапа диагностики НБО. Многие страны идут по пути расширения числа скринируемых заболеваний, так как от времени начала терапии во многом зависит её успешность. Идеальным временем является начало лечения на досимптоматическом уровне. В России скрининг проводится на пять заболеваний, соответственно от врачей-клиницистов требуется хорошее знание НБО.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Строева Л.Е., Мозжухина Л.И., Ратинская Н.В., Кирилова В.С., Горячева Н.Ю. Клинические маски наследственных болезней обмена. *В Пичугинские чтения. Актуальные проблемы современной педиатрии. Сборник трудов конференции.* 2017; 354-359.
2. Green NS, Dolan SM, Murray TH. Newborn screening: Complexities in universal genetic testing. *Am J Public Health.* 2006; 96(11): 1955-1959. doi: 10.2105/AJPH.2005.070300
3. Печатникова Н.Л., Брюханова Н.О., Потехин О.Е., Витковская И.П., Петрайкина И.Е. Наследственные болезни обмена веществ. *Московская медицина.* 2017; 6(21): 16-20.
4. Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Захарова Е.Ю., Кокорина О.С. Роль tandemной масс-спектрометрии в диагностике наследственных болезней обмена веществ. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2018; 5(3): 96-105. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-96-105
5. Николаева Е.А., Мамедов И.С., Золкина И.В. Современные технологии диагностики наследственных болезней обмена аминокислот. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2011; 56(4): 20-30.
6. Мартынович Н.Н., Глобенко Н.Э., Кузнецова С.Н. Клинико-лабораторные маркеры наследственных болезней обмена веществ у детей первого полугодия жизни. *Acta biomedica scientifica.* 2020; 5(4): 73-78. doi: 10.29413/abs.2020-5.4.10
7. Захарова Е.Ю., Ижевская В.Л., Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Чумакова О.В. КСИ. Массовый скрининг на наследственные болезни: Ключевые вопросы. *Медицинская генетика.* 2017; 16(10): 3-13.
8. Aliu E, Kanungo S, Arnold GL. Amino acid disorders. *Ann Transl Med.* 2018; 6(24): 471. doi: 10.21037/atm.2018.12.12
9. Van Wegberg A, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1): 162. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2
10. Morrow G, Tanguay RM. Biochemical and clinical aspects of hereditary tyrosinemia type 1. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 959: 9-21. doi: 10.1007/978-3-319-55780-9_2
11. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, Karnebeek CD, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: A US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med.* 2017; 19(12). doi: 10.1038/gim.2017.101
12. Zatkova A, Ranganath LK. Alkaptonuria: Current perspectives. *Appl Clin Genet.* 2020; 13: 37-47. doi: 10.2147/TACG.S186773
13. Feng W, Jia J, Guan H, Tian Q. Case report: Maple syrup urine disease with a novel DBT gene mutation. *BMC Pediatr.* 2019; 19(1): 494. doi: 10.1186/s12887-019-1880-1
14. OMIM. *Maple syrup urine disease; MSUD.* URL: <https://www.omim.org/entry/248600?search=maple%20syrup%20urine%20disorder&highlight=disorder%20maple%20syrup%20urine> [date of access: 05.06.2021].
15. Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ. Maple syrup urine disease. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/> [date of access: 05.06.2021].
16. Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria caused by cystathionine beta-synthase deficiency summary genetic counseling. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk1524> [date of access: 05.06.2021].
17. Al-Sadeq DW, Nasrallah GK. The spectrum of mutations of homocystinuria in the MENA region. *Genes.* 2020; 11(3): 330. doi: 10.3390/genes11030330
18. Morris AAM, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TIM, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2017; 40(1): 49-74. doi: 10.1007/s10545-016-9979-0
19. Coughlin CR, Swanson MA, Kronquist K, Acquaviva C, Hutchin T, Rodríguez-Pombo P, et al. The genetic basis of classic nonketotic hyperglycinemia due to mutations in GLDC and AMT. *Genet Med.* 2017; 19(1): 104-111. doi: 10.1038/gim.2016.74
20. Van Hove J, Coughlin S, Swanson M, Hennermann JB, Adam MP, Ardinger HH. Nonketotic hyperglycinemia. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1357/> [date of access: 05.06.2021].
21. Fan L, Zhao J, Jiang L, Xie L, Ma J, Li X, et al. Molecular, biochemical, and clinical analyses of five patients with carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency. *J Clin Lab Anal.* 2020; 34(4): e23124. doi: 10.1002/jcla.23124
22. OMIM. *Carbamoyl phosphate synthetase I deficiency, hyperammonemia due to.* URL: <https://www.omim.org/entry/237300?search=Carbamoylphosphat%20synthetase%20deficiency&highlight=carbamoylphosphat%20deficiency%20synthetase> [date of access: 05.06.2021].
23. OMIM. *Ornithine transcarbamylase deficiency, hyperammonemia due to.* URL: <https://www.omim.org/entry/311250?search=Ornithine%20Transcarbamylase%20Deficiency&highlight=deficiency%20ornithine%20transcarbamylase> [date of access: 05.06.2021].
24. OMIM. *Citrullinemia, classic.* URL: <https://www.omim.org/entry/215700?search=ASS1%20deficiency&highlight=ass1%20deficiency> [date of access: 5.06.2021].
25. OMIM. *Argininosuccinic aciduria.* URL: <https://www.omim.org/entry/207900?search=Argininosuccinate%20Lyase%20Deficiency&highlight=argininosuccinate%20deficiency%20lyase> [date of access: 05.06.2021].

26. OMIM. *Argininemia*. URL: <https://www.omim.org/entry/207800?search=Arginase%20Deficiency&highlight=arginase%20deficiency> [date of access: 5.06.2021].
27. OMIM. *Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrulinuria syndrome; HHHS*. URL: <https://www.omim.org/entry/238970?search=Hyperornithinemia&highlight=hyperornithinemia> [date of access: 05.06.2021].
28. OMIM. *Citrullinemia, type II, neonatal-onset*. URL: <https://www.omim.org/entry/605814?search=Citrin%20Deficiency&highlight=citrin%20deficiency> [date of access: 5.06.2021].
29. Mew NA, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea cycle disorders overview. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/> [date of access: 05.06.2021].
30. Foschi FG, Morelli MC, Savini S, Dall'Aglio AC, Lanzi A, Cescon M, et al. Urea cycle disorders: A case report of a successful treatment with liver transplant and a literature review. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(13): 4063–4068. doi: 10.3748/wjg.v21.i13.4063
31. Lichter-Konecki U, Caldovic L, Morizono H, Simpson K. Ornithine transcarbamylase deficiency. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk154378> [date of access: 05.06.2021].
32. Camacho J, Rioseco-Camacho N. Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk97260> [date of access: 05.06.2021].
33. Nagamani S, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genet Med*. 2012; 14(5): 501–507. doi: 10.1038/gim.2011.1
34. Zhou X, Cui Y, Han J. Methylmalonic acidemia: Current status and research priorities. *Intractable Rare Dis Res*. 2018; 7(2): 73–78. doi: 10.5582/iridr.2018.01026
35. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Е., Бушуева Т.В., Вишнёва Е.А., Глоба О.В., и др. Метилмалоновая ацидурия у детей: клинические рекомендации. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14(4): 258–271. doi: 10.15690/pf.v14i4.1757
36. Fräsera JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: Clinical management update. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28(6): 682–693. doi: 10.1097/MOP.0000000000000422
37. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic acidemia. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk92946> [date of access: 05.06.2021].
38. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Guillén-López S, López-Mejía L, Belmont-Matínez L, Sokolsky TD, et al. Molecular analysis using targeted next generation DNA sequencing and clinical spectrum of Mexican patients with isovaleric acidemia. *Clin Chim Acta*. 2020; 501: 216–221. doi: 10.1016/j.cca.2019.10.041
39. Schlune A, Riederer A, Mayatepek E, Ensenauer R. Aspects of newborn screening in isovaleric acidemia. *Int J Neonatal Screen*. 2018; 4(1): 7. doi: 10.3390/ijns4010007
40. Larson A, Goodman S. Glutaric acidemia type 1. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk546575> [date of access: 05.06.2021].
41. Canda E, Kalkan S, Coker M. Biotinidase deficiency: Prevalence, impact and management strategies. *Pediatr Heal Med Ther*. 2020; 11: 127–133. doi: 10.2147/PHMT.S198656
42. OMIM. *Carnitine palmitoyltransferase I, liver; CPT1A*. URL: <https://www.omim.org/entry/600528?search=cpt1a&highlight=cpt1a> [date of access: 5.06.2021].
43. Hui-ming Y, Hao H, Aisha A, Bing-bing F, Jing L, Zheng-jun J, et al. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency with c.199-10 T>G and novel c.1A>G mutation: Two case reports and brief literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(45): e8549. doi: 10.1097/MD.00000000000008549
44. OMIM. *Carnitine palmitoyltransferase II; CPT2*. URL: <https://www.omim.org/entry/600650?search=CPT2&highlight=cpt2> [date of access: 05.06.2021].
45. OMIM. *Carnitine deficiency, systemic primary; CDS*. URL: <https://www.omim.org/entry/212140?search=Systemic%20primary%20%20carnitine%20deficiency&highlight=carnitine%20deficiency%20primary%20systemic> [date of access: 05.06.2021].
46. OMIM. *Acyl-CoA dehydrogenase, very long-chain; ACADVL*. URL: <https://www.omim.org/entry/609575?search=ACADVL&highlight=acadvl> [date of access: 05.06.2021].
47. OMIM. *Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency*. URL: <https://www.omim.org/entry/609016?search=long-chain%20hydroxy%20acylCoA%20dehydrogenase%20deficiency&highlight=%22acyl%7Ccoa%22%20%22long%20chain%22%20%283hydroxy%7Chydroxy%29%20%28acylcoa%7C%20%29%20deficiency%20dehydrogenase%20longchain> [date of access: 05.06.2021].
48. OMIM. *Mitochondrial trifunctional protein deficiency; MTPD*. URL: <http://www.omim.org/entry/609015?search=Trifunctional%20protein%20deficiency&highlight=%28protein%7Cproteinaceous%29%20deficiency%20trifunctional> [date of access: 05.06.2021].
49. OMIM. *Acyl-CoA dehydrogenase, medium-chain, deficiency of; ACADM*. URL: <https://www.omim.org/entry/201450?search=mediumchain%20acylCoA%20dehydrogenase%20deficiency&highlight=%22acyl%7Ccoa%22%20%22medium%20chain%22%20%28acylcoa%7C%20%29%20deficiency%20dehydrogenase%20mediumchain> [date of access: 5.06.2021].
50. OMIM. *Acyl-CoA dehydrogenase, short-chain, deficiency of; ACADS*. URL: <https://www.omim.org/entry/201470?search=shortchain%20acylCoA%20dehydrogenase%20deficiency&highlight=%22acyl%7Ccoa%22%20%22short%20chain%22%20%28acylcoa%7C%20%29%20deficiency%20dehydrogenase%20shortchain> [date of access: 05.06.2021].
51. OMIM. *Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency; MADD*. URL: <https://www.omim.org/entry/231680?search=Multiple%20acylCoA%20dehydrogenase%20%20deficiency&highlight=%22acyl%7Ccoa%22%20%28acylcoa%7C%20%28multiple%7Cmultiplicity%29%20%29%20deficiency%20dehydrogenase> [date of access: 05.06.2021].
52. Merritt JL, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med*. 2018; 6(24): 473. doi: 10.21037/atm.2018.10.57
53. Vishwanath VA. Fatty acid beta-oxidation disorders: A brief review. *Ann Neurosci*. 2016; 23(1): 51–55. doi: 10.1159/000443556
54. Knottnerus S, Bleeker J, Wüst R, Ferdinandusse S, IJlst L, Wijburg FA, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018; 19(1): 93–106. doi: 10.1007/s11154-018-9448-1

REFERENCES

1. Stroeve LE, Mozjukhina LI, Ratinskaya NV, Kirillova VS, Goryacheva NY. Clinical masks of inborn errors of metabolism. *V Pichuginskie chteniya. Aktual'nye problemy sovremennoy pediatrii. Sbornik trudov konferentsii*. 2017; 354-359. (In Russ.).
2. Green NS, Dolan SM, Murray TH. Newborn screening: Complexities in universal genetic testing. *Am J Public Health*. 2006; 96(11): 1955-1959. doi: 10.2105/AJPH.2005.070300
3. Pechatnikova NL, Brukhanova NO, Potekhin OE, Vitkovskaya IP, Petraykina IE. Inherited metabolic diseases. *Moscow Medicine Journal*. 2017; 6(21): 16-20. (In Russ.).
4. Baydakova GV, Ivanova TA, Zakharova EYu, Kokorina OS. The role of tandem mass spectrometry in the diagnosis of inherited metabolic diseases. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018; 5(3): 96-105. (In Russ.). doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-96-105
5. Nikolayeva EA, Mamedov IS, Zolkina IV. Current technologies for the diagnosis of inherited amino acid metabolic diseases. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2011; 56(4): 20-30. (In Russ.).
6. Martynovich NN, Globenko NE, Kuznetsova SN. Clinical and laboratory markers of hereditary metabolic diseases in children of the first half of life. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 73-78. (In Russ.). doi: 10.29413/abs.2020-5.4.10
7. Zakharova EYu, Izhevskaya VL, Baydakova GV, Ivanova TA, Chumakova OV, Kutsev SI. Newborn screening for inherited metabolic diseases: Key issues. *Medical Genetics*. 2017; 16(10): 3-13. (In Russ.).
8. Aliu E, Kanungo S, Arnold GL. Amino acid disorders. *Ann Transl Med*. 2018; 6(24): 471. doi: 10.21037/atm.2018.12.12
9. Van Wegberg A, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12(1): 162. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2
10. Morrow G, Tanguay RM. Biochemical and clinical aspects of hereditary tyrosinemia type 1. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 959: 9-21. doi: 10.1007/978-3-319-55780-9_2
11. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, Karnebeek CD, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: A US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med*. 2017; 19(12). doi: 10.1038/gim.2017.101
12. Zatkova A, Ranganath LK. Alkaptonuria: Current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2020; 13: 37-47. doi: 10.2147/TACG.S186773
13. Feng W, Jia J, Guan H, Tian Q. Case report: Maple syrup urine disease with a novel DBT gene mutation. *BMC Pediatr*. 2019; 19(1): 494. doi: 10.1186/s12887-019-1880-1
14. OMIM. *Maple syrup urine disease; MSUD*. URL: <https://www.omim.org/entry/248600?search=maple%20syrop%20urine%20disoder&highlight=disoder%20maple%20syrop%20urine> [date of access: 05.06.2021].
15. Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ. Maple syrup urine di sease. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/> [date of access: 05.06.2021].
16. Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria caused by cystathionine beta-synthase deficiency summary genetic counseling. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk1524> [date of access: 05.06.2021].
17. Al-Sadeq DW, Nasrallah GK. The spectrum of mutations of homocystinuria in the MENA region. *Genes*. 2020;11(3): 330. doi: 10.3390/genes11030330
18. Morris AAM, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TIM, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2017; 40(1): 49-74. doi: 10.1007/s10545-016-9979-0
19. Coughlin CR, Swanson MA, Kronquist K, Acquaviva C, Hutchin T, Rodríguez-Pombo P, et al. The genetic basis of classic nonketotic hyperglycinemia due to mutations in GLDC and AMT. *Genet Med*. 2017; 19(1): 104-111. doi: 10.1038/gim.2016.74
20. Van Hove J, Coughlin S, Swanson M, Hennermann JB, Adam MP, Ardinger HH. Nonketotic hyperglycinemia. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1357/> [date of access: 05.06.2021].
21. Fan L, Zhao J, Jiang L, Xie L, Ma J, Li X, et al. Molecular, biochemical, and clinical analyses of five patients with carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency. *J Clin Lab Anal*. 2020; 34(4): e23124. doi: 10.1002/jcla.23124
22. OMIM. *Carbamoyl phosphate synthetase I deficiency, hyperammonemia due to*. URL: <https://www.omim.org/entry/237300?search=Carbamoylphosphat%20synthetase%20deficiency&highlight=carbamoylphosphat%20deficiency%20synthetase> [date of access: 05.06.2021].
23. OMIM. *Ornithine transcarbamylase deficiency, hyperammonemia due to*. URL: <https://www.omim.org/entry/311250?search=Ornithine%20Transcarbamylase%20Deficiency&highlight=deficiency%20ornithine%20transcarbamylase> [date of access: 05.06.2021].
24. OMIM. *Citrullinemia, classic*. URL: <https://www.omim.org/entry/215700?search=ASS1%20deficiency&highlight=ass1%20deficiency> [date of access: 5.06.2021].
25. OMIM. *Argininosuccinic aciduria*. URL: <https://www.omim.org/entry/207900?search=Argininosuccinate%20Lyase%20Deficiency&highlight=argininosuccinate%20deficiency%20lyase> [date of access: 05.06.2021].
26. OMIM. *Argininemia*. URL: <https://www.omim.org/entry/207800?search=Arginase%20Deficiency&highlight=arginase%20deficiency> [date of access: 5.06.2021].
27. OMIM. *Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome; HHHS*. URL: <https://www.omim.org/entry/238970?search=Hyperornithinemia&highlight=hyperornithinemia> [date of access: 05.06.2021].
28. OMIM. *Citrullinemia, type II, neonatal-onset*. URL: <https://www.omim.org/entry/605814?search=Citrin%20Deficiency&highlight=citrin%20deficiency> [date of access: 5.06.2021].
29. Mew NA, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea cycle disorders overview. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/> [date of access: 05.06.2021].
30. Foschi FG, Morelli MC, Savini S, Dall'Aglio AC, Lanzi A, Cescon M, et al. Urea cycle disorders: A case report of a successful treatment with liver transplant and a literature review. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(13): 4063-4068. doi: 10.3748/wjg.v21.i13.4063
31. Lichter-Konecki U, Caldovic L, Morizono H, Simpson K. Ornithine transcarbamylase deficiency. In: *GeneReviews*®. Seattle

(WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk154378> [date of access: 05.06.2021].

32. Camacho J, Rioseco-Camacho N. Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk97260> [date of access: 05.06.2021].

33. Nagamani S, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genet Med*. 2012; 14(5): 501-507. doi: 10.1038/gim.2011.1

34. Zhou X, Cui Y, Han J. Methylmalonic acidemia: Current status and research priorities. *Intractable Rare Dis Res*. 2018; 7(2): 73-78. doi: 10.5582/iridr.2018.01026

35. Baranov AA, Namasova-Baranova LS, Borovik TE, Bushueva TV, Vishneva EA, Globa OV, et al. Methylmalonic aciduria in children: Clinical recommendations. *Pediatric Pharmacology*. 2017; 14(4): 258-271. (In Russ.). doi: 10.15690/pf.v14i4.1757

36. Fräsera JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: Clinical management update. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28(6): 682-693. doi: 10.1097/MOP.0000000000000422

37. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic acidemia. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk92946> [date of access: 05.06.2021].

38. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Guillén-López S, López-Mejía L, Belmont-Matínez L, Sokolsky TD, et al. Molecular analysis using targeted next generation DNA sequencing and clinical spectrum of Mexican patients with isovaleric acidemia. *Clin Chim Acta*. 2020; 501: 216-221. doi: 10.1016/j.cca.2019.10.041

39. Schlune A, Riederer A, Mayatepek E, Ensenauer R. Aspects of newborn screening in isovaleric acidemia. *Int J Neonatal Screen*. 2018; 4(1): 7. doi: 10.3390/ijns4010007

40. Larson A, Goodman S. Glutaric acidemia type 1. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk546575> [date of access: 05.06.2021].

41. Canda E, Kalkan S, Coker M. Biotinidase deficiency: Prevalence, impact and management strategies. *Pediatr Heal Med Ther*. 2020; 11: 127-133. doi: 10.2147/PHMT.S198656

42. OMIM. *Carnitine palmitoyltransferase I, liver; CPT1A*. URL: <https://www.omim.org/entry/600528?search=cpt1a&highlight=cpt1a> [date of access: 5.06.2021].

43. Hui-ming Y, Hao H, Aisha A, Bing-bing F, Jing L, Zheng-jun J, et al. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency with c.199-10 T>G and novel c.1A>G mutation: Two case reports and brief literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(45): e8549. doi: 10.1097/MD.00000000000008549

44. OMIM. *Carnitine palmitoyltransferase II; CPT2*. URL: <https://www.omim.org/entry/600650?search=CPT2&highlight=cpt2> [date of access: 05.06.2021].

45. OMIM. *Carnitine deficiency, systemic primary; CDSP*. URL: <https://www.omim.org/entry/212140?search=Systemic%20primary%20%20carnitine%20deficiency&highlight=carnitine%20deficiency%20primary%20systemic> [date of access: 05.06.2021].

46. OMIM. *Acyl-CoA dehydrogenase, very long-chain; ACADVL*. URL: <https://www.omim.org/entry/609575?search=ACADVL&highlight=acadvl> [date of access: 05.06.2021].

47. OMIM. *Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency*. URL: <https://www.omim.org/entry/609016?search=long-chain%203hydroxy%20acylCoA%20dehydrogenase%20deficiency&highlight=%22acyl%7Ccoa%22%20%22long%20chain%22%20%283hydroxy%7Chydroxy%29%20%28acylcoa%7C%20%29%20deficiency%20dehydrogenase%20longchain> [date of access: 05.06.2021].

48. OMIM. *Mitochondrial trifunctional protein deficiency; MTPD*. URL: <http://www.omim.org/entry/609015?search=Trifunctional%20protein%20deficiency&highlight=%28protein%7Cproteinaceous%29%20deficiency%20trifunctional> [date of access: 05.06.2021].

49. OMIM. *Acyl-CoA dehydrogenase, medium-chain, deficiency of; ACADMD*. URL: <https://www.omim.org/entry/201450?search=mediumchain%20acylCoA%20dehydrogenase%20deficiency&highlight=%22acyl%7Ccoa%22%20%22medium%20chain%22%20%28acylcoa%7C%20%29%20deficiency%20dehydrogenase%20mediumchain> [date of access: 5.06.2021].

50. OMIM. *Acyl-CoA dehydrogenase, short-chain, deficiency of; ACADSD*. URL: <https://www.omim.org/entry/201470?search=shortchain%20acylCoA%20dehydrogenase%20deficiency&highlight=%22acyl%7Ccoa%22%20%22short%20chain%22%20%28acylcoa%7C%20%29%20deficiency%20dehydrogenase%20shortchain> [date of access: 05.06.2021].

51. OMIM. *Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency; MADD*. URL: <https://www.omim.org/entry/231680?search=Multiple%20acylCoA%20dehydrogenase%20%20deficiency&highlight=%22acyl%7Ccoa%22%20%28acylcoa%7C%20%28multiple%7Cmultiplicity%29%20%29%20deficiency%20dehydrogenase> [date of access: 05.06.2021].

52. Merritt JL, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med*. 2018; 6(24): 473. doi: 10.21037/atm.2018.10.57

53. Vishwanath VA. Fatty acid beta-oxidation disorders: A brief review. *Ann Neurosci*. 2016; 23(1): 51-55. doi: 10.1159/000443556

54. Knottnerus S, Bleeker J, Wüst R, Ferdinandusse S, IJlst L, Wijburg FA, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018; 19(1): 93-106. doi: 10.1007/s11154-018-9448-1

Сведения об авторах

Бугун Ольга Витальевна – доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: clnica_zam1@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2162-3683>

Мартынович Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: mn-07@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6250-750X>

Богоносова Галина Петровна – аспирант лаборатории педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: us.galina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9039-2743>

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>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Information about the authors

Olga V. Bugun – Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Clinical Work, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: clinica_zam1@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2162-3683>

Natalya N. Martynovich – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Irkutsk State Medical University, e-mail: mn-07@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6250-750X>

Galina P. Bogonosova – Postgraduate at the Laboratory of Pediatrics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: us.galina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9039-2743>

Tatjana A. Astahova – 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>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЁННОСТИ КАПЕЛЬ СИЛИКОНОВОГО МАСЛА В СТЕКЛОВИДНОМ ТЕЛЕ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ МНОГОКРАТНЫМИ ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫМИ ВВЕДЕНИЯМИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Бобыкин Е.В.,
Кулакова И.А.,
Морозова О.В.,
Крохалев В.Я.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава
России (620014, г. Екатеринбург,
ул. Репина, 3, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бобыкин Евгений Валерьевич,
e-mail: oculist.ev@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. На фоне широкого применения в современной офтальмологической практике интравитреальных инъекций в настоящее время активно изучается осложняющее их внедрение в полость глаза капель силиконового масла, являющегося смазкой шприцев однократного применения, которыми выполняются манипуляции. Среди нежелательных эффектов их присутствия жалобы пациентов на зрительный дискомфорт, связанный с плавающими помутнениями, а также потенциальная связь с эпизодами внутриглазного воспаления и повышением офтальмотонуса.

Цель: оценить распространённость наличия капель силиконового масла в стекловидном теле у пациентов, получавших лечение многократными интравитреальными инъекциями.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Критерий включения: лечение с применением многочисленных (не менее 5) интравитреальных инъекций растворов лекарственных препаратов, выполненных по зарегистрированным показаниям. Исследуемую группу составили 86 глаз 85 пациентов (56 женщин, 29 мужчин; возраст – от 36 до 89 лет, средний – 71,7 года), получивших в среднем 13,2 инъекции растворов различных лекарств.

Результаты. Капли силиконового масла были обнаружены с помощью биомикроскопии в 57 глазах (66,28 %), с помощью ультразвука – в 76 (88,37 %). Совпадение результатов применения методов зафиксировано в 73,26 % наблюдений. У 7 (8,1 %) пациентов выявлены характерные жалобы. Четыре человека (4,7 %) имели эпизоды асептического витреита в анамнезе. Подтверждена гипотеза о том, что вероятность попадания капель силиконового масла в стекловидное тело возрастает с увеличением числа интравитреальных инъекций. Аналогичная зависимость установлена применительно к вероятности появления у пациентов характерных жалоб, обусловленных наличием капель, и эпизодов асептического витреита.

Заключение. Выпуск капель силиконового масла из шприцев при интравитреальных инъекциях является актуальной проблемой, требующей дальнейшего изучения. В Российской Федерации ситуация усугубляется отсутствием предзаполненных шприцев с препаратами, разрешёнными для введения в полость глаза, а также отсутствием моделей шприцев, разработанных для применения в офтальмологии.

Ключевые слова: интравитреальная инъекция, капли силиконового масла, шприц, биомикроскопия, ультразвуковое исследование

Для цитирования: Бобыкин Е.В., Кулакова И.А., Морозова О.В., Крохалев В.Я. Оценка распространённости капель силиконового масла в стекловидном теле у пациентов, получавших лечение многократными интравитреальными введениями лекарственных препаратов. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 126-135. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.12

Статья получена: 05.08.2021
Статья принята: 06.10.2021
Статья опубликована: 17.11.2021

EVALUATION OF THE PREVALENCE OF SILICONE OIL DROPLETS IN THE VITREOUS IN PATIENTS TREATED WITH MULTIPLE INTRAVITREAL DRUG INJECTIONS

**Bobykin E.V.,
Kulakova I.A.,
Morozova O.V.,
Krokhalev V.Ya.**

Ural State Medical University
(Repina str. 3, Yekaterinburg 620014,
Russian Federation)

Corresponding author:
Evgeny V. Bobykin,
e-mail: oculist.ev@gmail.com

ABSTRACT

Background. At present, intraocular drops of silicone oil, which is a lubricant for disposable syringes used for intravitreal injections, are being actively studied. Among the undesirable effects of their presence are patient's complaints of visual discomfort associated with floating opacities, as well as a potential connection with episodes of intraocular inflammation and increased intraocular pressure.

The aim: to assess the prevalence of silicone oil droplets in the vitreous in patients treated with multiple intravitreal injections.

Materials and methods. A single-center retrospective cohort study was carried out. Inclusion criterion: treatment with multiple (at least 5) intravitreal injections of drug solutions performed according to registered indications. The study group consisted of 86 eyes of 85 patients (56 women, 29 men; age – from 36 to 89 y.o., average – 71.7 y.o.), who received an average of 13.2 injections of solutions of various drugs.

Results. Drops of silicone oil were detected by biomicroscopy in 57 eyes (66.28 %) and by ultrasonography in 76 (88.37 %). The coincidence of the results of applying the methods was recorded in 73.26 % of observations. Seven (8.1 %) patients had characteristic complaints. Four patients (4.7 %) had a history of aseptic vitreitis. The hypothesis was confirmed that the possibility of silicone oil droplets getting into the vitreous increases with the number of intravitreal injections. A similar relationship was established in relation to the possibility of the appearance of characteristic complaints in patients due to the presence of drops and episodes of aseptic vitreitis.

Conclusion. The release of drops of silicone oil from syringes during intravitreal injections is an urgent problem that requires further study. In the Russian Federation, the situation is aggravated by the lack of prefilled syringes with drugs approved for administration into the eye cavity, as well as the lack of syringe models designed for use in ophthalmology.

Key words: intravitreal injection, silicone oil droplets, syringe, biomicroscopy, ultrasonography

For citation: Bobykin E.V., Kulakova I.A., Morozova O.V., Krokhalev V.Ya. Evaluation of the prevalence of silicone oil droplets in the vitreous in patients treated with multiple intravitreal drug injections. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 126-135. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.12

Received: 05.08.2021
Accepted: 06.10.2021
Published: 17.11.2021

Интравитреальные инъекции (ИВИ) или интравитреальное введение лекарственных препаратов (ИВВЛП) – широко распространённый в современной офтальмологии способ доставки лекарственных средств. Так, если за период с 1997 по 2001 г. в мире ежегодно проводилось менее 5000 ИВИ, то в 2007 г. – уже 800 000, а в 2017 г. – 22,3 млн, и эта тенденция сохраняется [1–3]. Одним из осложнений ИВВЛП, активно изучаемым в настоящее время, является внедрение в стекловидное тело капель силиконового масла (КСМ), являющихся фрагментами смазки шприцев и игл, которыми выполняются инъекции [4–6]. Среди нежелательных эффектов присутствия КСМ жалобы пациентов на зрительный дискомфорт, связанный с плавающими помутнениями, а также потенциальная связь с эпизодами внутриглазного воспаления и повышением офтальмотонуса.

Данные о распространённости КСМ существенно различаются. Так, в исследованиях R.N. Khurana et al. частота их обнаружения после ИВИ бевацизумаба с помощью инсулиновых шприцев варьировала от 0,03 % (из 3230 инъекций) до 1,7 % (из 3402 инъекций) [7]. S.J. Bakri et al., проанализировав 1529 инъекций ингибиторов VEGF и триамцинолона ацетонида, обнаружили КСМ у 15 пациентов (0,1 %) [8]. С другой стороны, G.B. Melo et al. выявили очень большую долю пациентов с КСМ в стекловидном теле (68 % по данным биомикроскопии и 76 % по результатам ультразвукового исследования) после ИВИ в Бразилии, при этом вероятность обнаружения КСМ увеличивалась пропорционально количеству выполненных ИВВЛП [9]. По данным опроса Американской академии офтальмологии, проведённого в 2018 г. среди ретинальных специалистов из разных стран, на вопрос о том, видели ли они КСМ после ИВИ бевацизумаба в течение последнего года ($n = 1019$), утвердительно ответили 60,4 % докторов из США и 27 % международных участников. В большинстве случаев КСМ не вызывали жалоб у пациентов, однако 5,2 % американских коллег и 1,4 % офтальмологов из других стран вынуждены были выполнить витрэктомию из-за жалоб, вызванных КСМ, а 1,8 и 0,7 % опрошенных специалистов (из США и иностранцев соответственно) сообщили о судебных исках, поданных пациентами из-за данного осложнения [10]. Публикаций, посвящённых изучению актуальности данной проблемы в России, нам обнаружить не удалось.

ЦЕЛЬ

Оценить распространённость наличия КСМ в стекловидном теле у пациентов, получавших лечение многократными ИВВЛП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Критерий включения: лечение с применением многочисленных (не менее 5) ИВИ рас-

творов лекарственных препаратов, выполненных по зарегистрированным показаниям. Критерии исключения: грубые помутнения оптических сред, препятствующие визуализации стекловидного тела, авитрия, срок менее 7 дней после предшествовавшего ИВВЛП. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964 г., с поправками 2000 г.) Всемирной медицинской ассоциации и «Правилами клинической практики в Российской Федерации (РФ)» (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 19.06.2003 № 266), информированное согласие на лечебные и диагностические процедуры было получено от каждого пациента. Дизайн не предусматривал назначения и оценки исследователями какого-либо экспериментального вмешательства.

Исследуемую группу составили 86 глаз 85 пациентов (56 женщин, 29 мужчин; возраст от 36 до 89 лет, средний – 71,7 года, медиана – 73 года, 25 % и 75 % квартиль [Q_{25} ; Q_{75}] – [64,75; 81,25] года). Демографические данные глаз, включённых в исследование, представлены в таблице 1. Количество предшествовавших ИВВЛП, варьировало в диапазоне от 5 до 39 (среднее – 13,2, медиана – 12 [8; 16]). Продолжительность лечения (от момента выполнения первого ИВВЛП) составила от 10 до 115 месяцев (в среднем – 55,2 мес., медиана – 50,5 [34,75; 73] мес.).

Проводили однократный осмотр пациентов в рамках мониторингового визита в клинику по поводу основного заболевания. Наличие каплевидных включений (КСМ) в стекловидном теле определяли двумя методами: с помощью биомикроскопии (с использованием прямого фокального освещения и осмотра в проходящем свете; при необходимости – с использованием линзы для визуализации задних отделов стекловидного тела), а также ультразвукового сканирования (двухмерное/В-метод на приборе Mindray DP-50 с линейным датчиком 10L24EA в В-режиме; параметры ультразвука: частота 10 МГц (F 10.0M), глубина 3,7 см (D 3.7), без усиления сигнала (G0)). Также выясняли характерные жалобы, которые могли быть обусловлены плавающими помутнениями стекловидного тела, и эпизоды снижения зрения, возникавшие вскоре после ИВИ, в анамнезе с их последующим анализом.

Статистический анализ проводили с помощью лицензионной программы Statistica 13.3. Нами были использованы описательные статистики в виде медианы с 25 % и 75 % квартилями (нижний и верхний квартиль) – Me [Q_{25} ; Q_{75}] и/или среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm s$, где M – среднее арифметическое, s – стандартное отклонение). По результатам проверки с помощью критерия Шапиро – Уилка гипотеза о нормальности для всех рассмотренных переменных была отвергнута на уровне значимости 0,05. Поэтому для сравнения параметров использовали непараметрический тест Краскела – Уоллиса (сравнение трёх или более несвязанных выборок), а также метод сравнения двух качественных признаков в двух несвязанных выборках, выраженных в процентах (сравнение относительных частот в двух группах). Для оценки совпадения

ТАБЛИЦА 1
ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИССЛЕДУЕМОЙ
ГРУППЫ И ИХ СРАВНЕНИЕ С ЛИТЕРАТУРНЫМИ
ДАННЫМИ

TABLE 1
DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF THE STUDY GROUP
AND THEIR COMPARISON WITH LITERATURE DATA

	Исследуемая группа (Бобыкин Е.В. и др., 2021)	Данные Melo G.B. et al., 2019 [9]	<i>p</i>
Пол			
Мужской	29 (34,12 %)	17 (45,95 %)	0,212
Женский	56 (65,88 %)	20 (54,05 %)	0,215
Основной диагноз			
Возрастная макулярная дегенерация	61 (70,93 %)	14 (37,84 %)	0,006
Диабетическая ретинопатия	5 (5,81 %)	18 (48,65 %)	< 0,001
Окклюзии вен сетчатки	10 (11,63 %)	3 (8,11 %)	0,562
Другой	10 (11,63 %)	2 (5,41 %)	0,288
Состояние хрусталика			
Факичный глаз	60 (69,77 %)	21 (56,76 %)	0,163
Артифакция	26 (30,23 %)	16 (43,24 %)	0,163
Возраст (среднее ± стандартное отклонение)	71,72 ± 11,09	71,78 ± 10,85	–
Количество инъекций (среднее ± стандартное отклонение)	13,19 ± 7,10	9,30 ± 6,15	–
Всего	85 пациентов (100 %) 86 глаз (100 %)	37 пациентов (100 %) 37 глаз (100 %)	–
КСМ, обнаруженные при биомикроскопии	57 (66,28 %)	25 (67,57 %)	0,888
КСМ, обнаруженные при ультразвуковом исследовании	76 (88,37 %)	28 (75,68 %)	0,074
Характерные жалобы	7 (8,14 %)	Нет данных	–
Эпизоды витреита в анамнезе	4 (4,65 %)	Нет данных	–

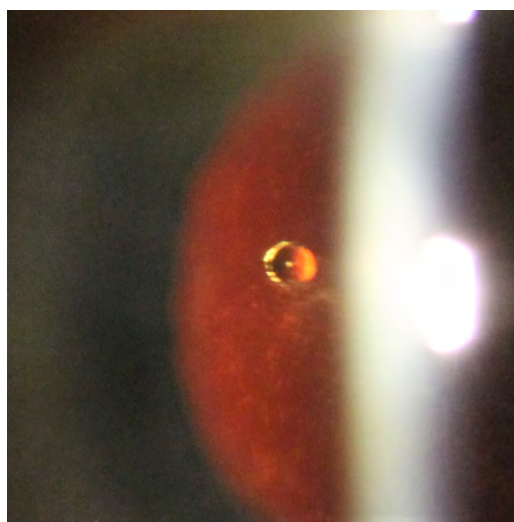
эффективности методик подсчитывали показатель кап-па Коэна с помощью вероятностного калькулятора (результаты проверялись расчётами по известным формулам). Статистические гипотезы проверялись при уровне значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

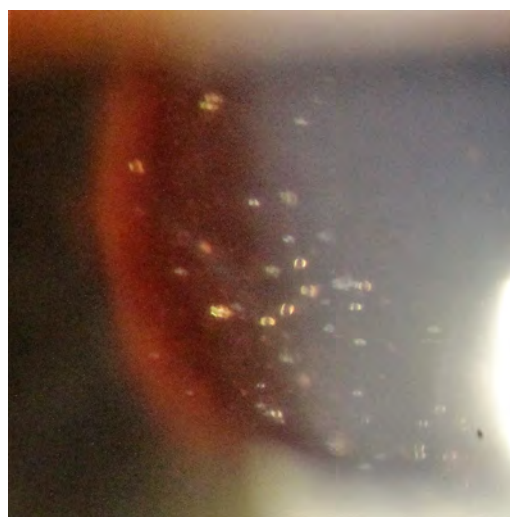
В ходе исследования КСМ были обнаружены у большинства пациентов: с помощью биомикроскопии – в 57 глазах (66,28 %), с помощью ультразвука – в 76 (88,37 %). Биомикроскопически КСМ визуализируются как единичные (рис. 1, а, в) или множественные (рис. 1, б, г) прозрачные шаровидные включения, в большинстве случаев подвижные, зачастую связанные с помутнениями стекловидного тела (более выраженными у пациентов, имевших в анамнезе клинические проявления витреита, рис. 1, в, г). Для осмотра задних отделов стекловидного тела использовали высокодиптрийную линзу

для фундоскопии. При осмотре пациента просили совершать движения глазом в различных направлениях. Положительным считали любое количество и любой размер КСМ. В большинстве случаев их биомикроскопическая идентификация не вызывала сложностей из-за уникального внешнего вида (шаровидная форма, блеск, подвижность). При этом микроскопические капельки могут быть ошибочно приняты за частицы лекарств или включения (англ. *debris*) стекловидного тела [9]. В сомнительных случаях, когда не было видно чёткой капли, мы классифицировали глаз как отрицательный.

При ультразвуковом сканировании КСМ определяются как характерного вида подвижные гиперрефлективные круглые включения, которые могут быть единичными (рис. 2, а, б), но чаще являются множественными (рис. 2, в–е). У пациентов, перенёсших клинически выраженный асептический витреит, КСМ сочетаются с экзогенными участками стекловидного тела (УЗИ-картина на рис. 2д, соответствует фото на рис. 1в, а рис. 2е соответствует рис. 1г). Полученные нами результаты



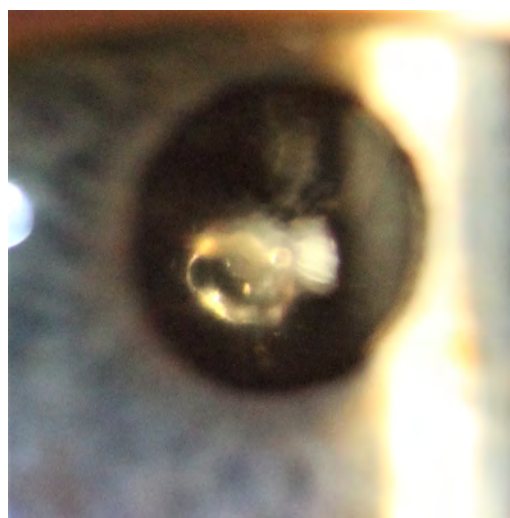
а



б



в



г

РИС. 1.

Капли силиконового масла в стекловидном теле, выявленные с помощью биомикроскопии

FIG. 1.

Drops of silicone oil in the vitreous, identified by biomicroscopy

подтверждают литературные данные, указывающие на то, что двухмерная эхография является наиболее чувствительным методом диагностики таких включений из-за явного преувеличения их эхогенности и размера, вызванного типичным «рэлеевским» (англ. *rayleigh* – рассеяние ультразвука на частицах, неоднородностях или других объектах, размеры которых меньше его длины волны) рассеянием ультразвуковых колебаний на границе «стекловидное тело – масло» [9, 11]. В то же время, в литературе есть данные о возможной ошибочной диагностике КСМ с помощью ультразвукового исследования, что требует осторожности при интерпретации результатов диагностики с помощью этого метода [9]. Для уменьшения вероятности ошибок пациенты с выраженными помутнениями стекловидного тела были исключены из исследования. Совпадение результатов применения методов, т. е. удельный вес случаев, когда данные эхографии и биомикроскопии подтверждали друг друга, зафиксировано в 73,26 % наблюдений.

Поскольку полученные нами цифры оказались близки к данным бразильского исследования G.B. Melo et al. [9], мы решили провести более детальное сравнение с результатами этой работы (см. табл. 1). Исследуемые группы отличались по числу наблюдений (86 и 37 глаз), нозологическому составу пациентов (в нашей работе преобладали пациенты с возрастной макулярной дегенерацией, а в бразильской – с диабетической ретинопатией), а также среднему количеству ИВИ, полученных испытуемыми (13,19 против 9,30). При этом возраст пациентов, пол и состояние хрусталика были сходными. Удельный вес КСМ, обнаруженных в обоих исследованиях с помощью биомикроскопии, был одинаковым (66,28 и 67,57 %; $p = 0,888$), а несколько больший удельный вес глаз с включениями, обнаруженными с помощью ультразвука, в нашей группе (88,37 против 75,68 %; $p = 0,074$) может быть связан с различием в числе предшествовавших ИВВЛП. Наблюдаемое совпадение результатов между эхографией и биомикроскопией и коэффициент

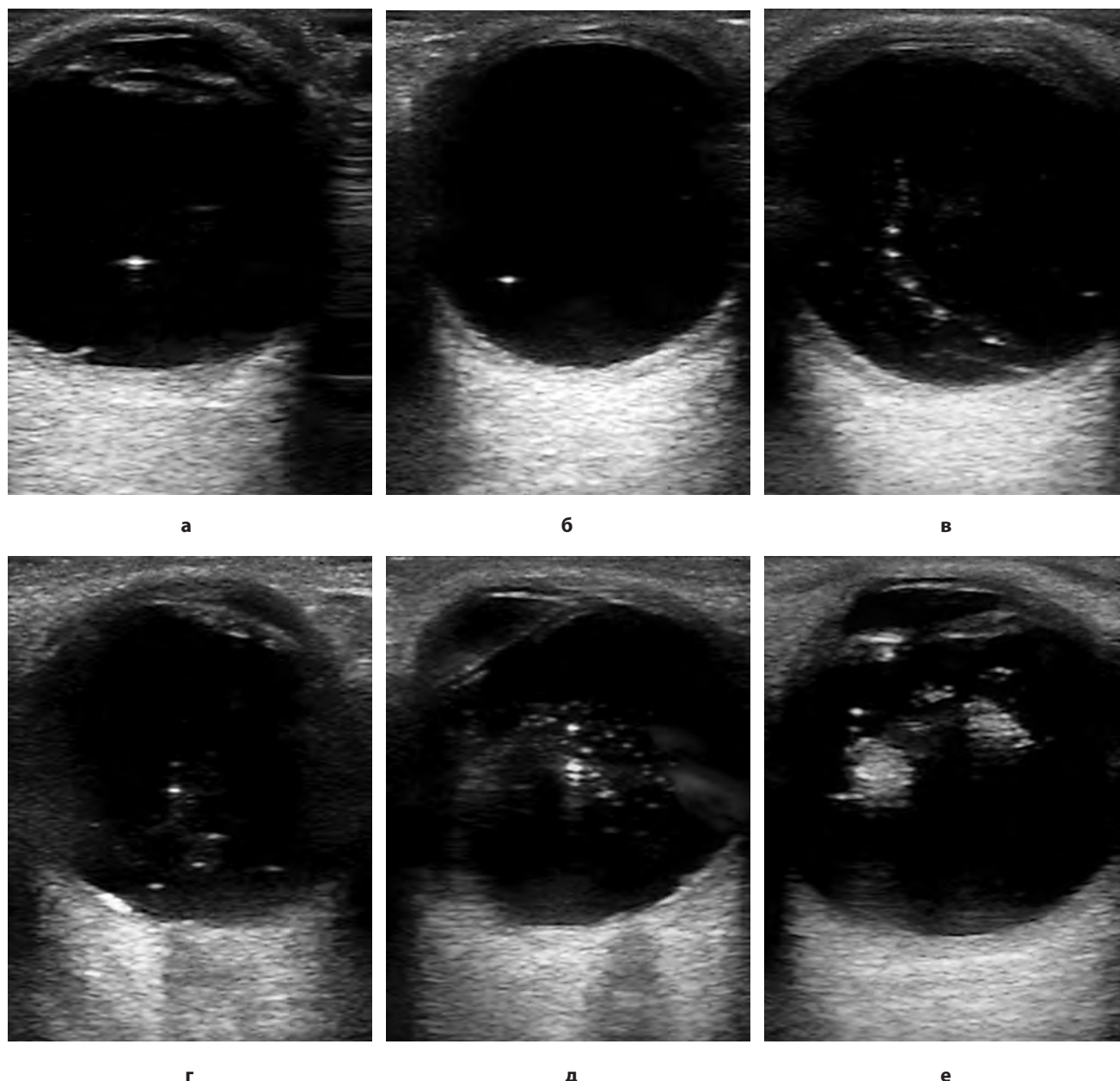


РИС. 2.

Капли силиконового масла в стекловидном теле, выявленные с помощью двухмерной эхографии

FIG. 2.

Drops of silicone oil in the vitreous detected by ultrasonography

каппа Коэна в нашей исследуемой группе были ниже, чем у бразильских авторов (73,26 против 85,07 % и 28,7 против 69,10 % соответственно), что, по нашему мнению, указывает на целесообразность совместного применения методов в сомнительных случаях. В целом результаты обеих работ следует признать схожими, что подтверждает актуальность рассматриваемой проблемы для российской офтальмологии.

Кроме того, в 7 (8,14 %) случаях мы расценили жалобы пациентов как обусловленные наличием КСМ в стекловидном теле. Ориентировались на приведённые в литературе описания. Так, в исследовании R.N. Khurana et al. 68 % (41 из 60) пациентов с КСМ имели жалобы на плавающие помутнения с пятнами света. При этом в 36 (88 %) случаях спустя 2–8 мес. наблюдения жалобы прекрати-

лись, несмотря на то что КСМ продолжали визуализироваться. Авторы объяснили это тем, что включения мигрировали за пределы зрительной оси или пациенты со временем приспособились к их присутствию [7]. В серии клинических случаев, представленной J.H. Yu et al., пациенты сравнивали подвижные помутнения, появившиеся вскоре после ИВИ, с «пылью», «точками», «мушками», «полупрозрачными поплавками» или «воздушными пузырями». В большинстве (5 из 7) из представленных случаев симптомы исчезли за время последующего мониторинга (6–9 мес. наблюдения), что, вероятно, было обусловлено более низкой плотностью КСМ по сравнению со стекловидным телом и постепенным подъёмом капель в область складчатой части цилиарного тела [12]. Тот факт, что авторы обеих публикаций считают, что со временем

КСМ становятся «менее симптоматичными», то есть вызывают меньший дискомфорт, может объяснить относительно небольшую распространённость жалоб на плавающие помутнения у наших пациентов, получивших значительное количество ИВИ за продолжительное время. Также мы отметили, что КСМ в силу своих физических свойств в большинстве случаев не причиняют пациентам такого серьёзного беспокойства, как пузырьки воздуха, иногда попадающие в стекловидное тело во время ИВИ и вызывающие жалобы на плавающие чёрные пятна в нижней части поля зрения в течение нескольких часов после процедуры.

У четырёх пациентов с КСМ в анамнезе имелись эпизоды воспаления, развивавшиеся через 1–4 дня после очередной ИВИ, клинически протекавшие как стерильный витреит и купированные местной консервативной терапией с восстановлением исходных зрительных функций, что соответствует литературным данным о течении асептического эндофтальмита после ИВВЛП [13, 14]. В трёх случаях пациенты в дальнейшем имели показания для возобновления лечения (антиангиогенной терапии) и повторные ИВИ протекали без осложнений, у одной пациентки в ходе мониторинга в течение 9 мес. после эпизода витреита показаний для возобновления лечения выявлено не было. Удельный вес воспалений в исследуемой группе составил 0,35 % (4 случая из 1134 ИВИ). Мы склонны ассоциировать эти инциденты с КСМ. В настоящее время установлено, что смазка шприцев может образовывать с фармацевтическими белками комплексы, вызывающие ранние и поздние стадии иммунных ответов. На этом основании нельзя исключить того, что воспалительные реакции на фоне антиангиогенной терапии могут быть вызваны такими взаимодействиями [6, 15].

Логичным представляется предположение, что вероятность обнаружения КСМ увеличивается у пациентов, получивших большее количество ИВИ. Для проверки данной гипотезы мы разделили исследуемую группу на три подгруппы, различающиеся числом полученных процедур: подгруппа 1 ($n = 31$) – от 5 до 9 ИВИ, подгруппа 2 ($n = 29$) – 10–14 ИВИ, подгруппа 3 ($n = 26$) – 15–39 ИВИ (табл. 2). Сравнение с использованием непараметрического теста Краскела – Уоллиса показало наличие различий между подгруппами по таким показателям, как возраст пациентов, стаж лечения и количество полученных ИВВЛП, доказывающее, что они не принадлежат единой популяции (генеральной совокупности). Проведённый расчёт вероятностей (сравнение пропорций) продемонстрировал наличие следующих парных различий:

- удельный вес глаз с КСМ, обнаруженными с помощью биомикроскопии, в подгруппе 3 был существенно выше, чем в подгруппе 1 (84,62 и 54,84 % соответственно; $p = 0,016$);
- по доле пациентов с КСМ, выявленными с помощью эхографии, подгруппа 1 (74,19 %) значительно уступала подгруппам 2 (96,55 %; $p = 0,015$) и 3 (96,15 %; $p = 0,023$);
- характерные жалобы в подгруппе 3 встречались статистически значимо чаще, чем в подгруппе 1 (19,23 и 0,0 % соответственно; $p = 0,011$);
- эпизоды витреита были зафиксированы только в подгруппе 3 (15,38 %), что указывает на её отличие от подгрупп 1 ($p = 0,024$) и 2 ($p = 0,028$) по этому показателю.

Таким образом, наша гипотеза о том, что вероятность попадания КСМ в стекловидное тело возрастает с увеличением числа ИВВЛП, что соответствует данным, представленным G.B. Melo

ТАБЛИЦА 2
ЗАВИСИМОСТЬ ЧАСТОТЫ СЛУЧАЕВ ВЫЯВЛЕНИЯ КАПЕЛЬ СИЛИКОНОВОГО МАСЛА, ЖАЛОБ ПАЦИЕНТОВ И ЭПИЗОДОВ ВОСПАЛЕНИЯ ОТ ЧИСЛА ПОЛУЧЕННЫХ ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ

TABLE 2
DEPENDENCE OF THE INCIDENCE OF SILICONE OIL DROPLETS, PATIENT COMPLAINTS AND EPISODES OF INFLAMMATION ON THE NUMBER OF INTRAVITREAL INJECTIONS

	Число интравитреальных инъекций			
	5–9 ($n = 31$)	10–14 ($n = 29$)	15–39 ($n = 26$)	5–39 ($n = 86$)
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	Исследуемая группа
Число глаз с каплями силиконового масла, обнаруженными при биомикроскопии	17 ³ (54,84 %)	18 (62,07 %)	22 ¹ (84,62 %)	57 (66,28 %)
Число глаз с каплями силиконового масла, обнаруженными при ультразвуковом исследовании	23 ^{2,3} (74,19 %)	28 ¹ (96,55 %)	25 ¹ (96,15 %)	76 (88,37 %)
Специфические жалобы	0 ³	2 (6,90 %)	5 ¹ (19,23 %)	7 (8,14 %)
Эпизоды витреита в анамнезе	0 ³	0 ³	4 ^{1,2} (15,38 %)	4 (4,65 %)

Примечание. ¹ – $p < 0,05$ относительно подгруппы 1; ² – $p < 0,05$ относительно подгруппы 2; ³ – $p < 0,05$ относительно подгруппы 3.

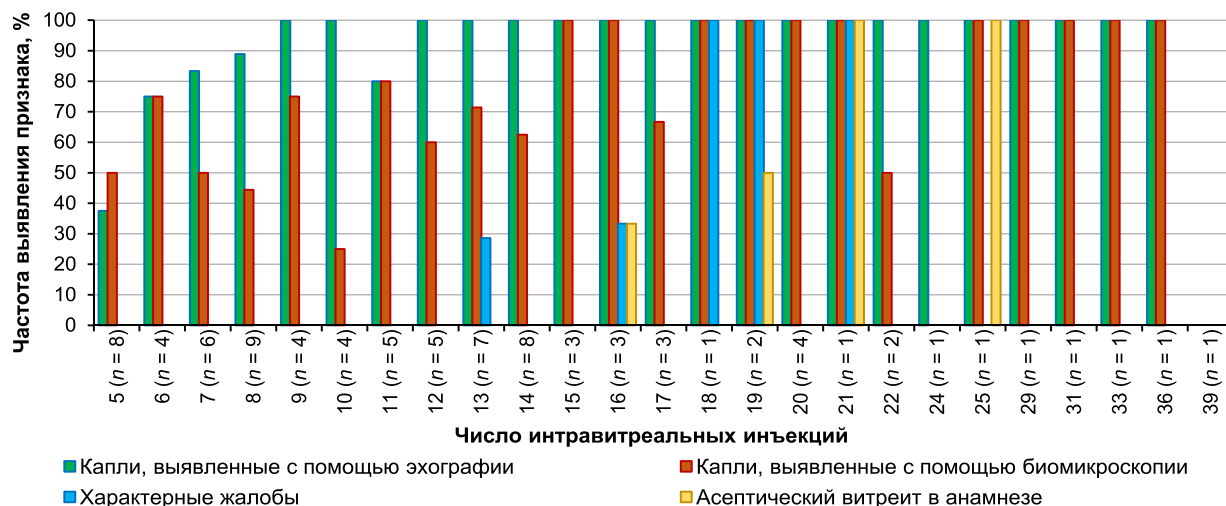


РИС. 3.

Зависимость частоты выявления признаков от числа интравитреальных инъекций, полученных пациентами

FIG. 3.

Dependence of the frequency of detection of signs on the number of intravitreal injections received by patients

et al. [9]. Кроме того, мы установили аналогичную зависимость применительно к вероятности появления у пациентов характерных жалоб, обусловленных наличием КСМ, и эпизодов асептического витреита.

Диаграмма, представленная на рис. 3, демонстрирует зависимость частоты выявления КСМ с помощью биомикроскопии и эхографии, а также жалоб, вызываемых ими и эпизодов витреита в анамнезе от количества ИВИ, полученных пациентами.

Таким образом, в ходе исследования подтверждены широкая распространённость и актуальность изучаемой проблемы. Однако, к сожалению, большинство из предложенных в настоящее время путей её решения имеют ограниченную эффективность и/или доступность. Известны практические рекомендации, предложенные G.B. Melo et al.:

- целесообразно выбирать шприцы без СМ (или с минимальным его количеством);
- следует избегать встряхивания шприцев;
- нужно учитывать, что большинство биопрепаратов (например, белки с антиангиогенными свойствами) восприимчивы к изменениям молекулярных свойств при некоторых условиях, таких как сотрясение и изменение температуры;
- известно, что неподходящие материалы и методы могут привести к осложнениям после ИВИ, например, к воспалению;
- разработаны и продолжают изучаться устройства (SP.eye™ device; Guarded Injection Device; Malosa™ Intravitreal Injection Guide; InVitria® Injection Assistant; Ophthorobotics™ Automated System; Port Delivery System™), которые могут способствовать повышению безопасности и уменьшению временных затрат при выполнении ИВИ [16].

М. Schargus et al. рекомендуют внимательно наблюдать за появлением КСМ в стекловидном теле после многократных ИВИ анти-VEGF препаратов и информировать

пациентов о том, что их накопление может вызвать ухудшение зрения. Также, по их мнению, выбору используемых шприцев следует придавать большее значение, нежели было принято ранее, а в будущем для оптимального лечения пациента предпочтительным представляется применение предварительно заполненных не содержащих силиконовой смазки пластиковых шприцев с точным дозированием объёма [5]. При этом в настоящее время проблема усугубляется тем, что в РФ крайне ограничен выбор шприцев без силиконовой смазки и отсутствуют предзаполненные шприцы с препаратами для ИВИ. Из доступных моделей наиболее безопасным является использование одноразовых шприцев с дизайном люэровского конуса [6, 17]. В дальнейшем мы планируем проведение детального анализа моделей шприцев, доступных в РФ, с разработкой практических рекомендаций, касающихся безопасности их применения для ИВВЛП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выпуск КСМ из шприцев при ИВИ является серьёзной проблемой, особенно актуальной для пациентов, получающих многократные процедуры, поскольку по мере увеличения их числа возрастает не только риск попадания капель, но и вероятность появления связанных с ними жалоб, а также, возможно, воспалительных осложнений. В РФ ситуация усугубляется отсутствием предзаполненных шприцев с анти-VEGF препаратами, а также моделей, разработанных для применения в офтальмологии. По нашему мнению, данная проблема требует дальнейшего изучения и решения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ramulu PY, Do DV, Corcoran KJ, Corcoran SL, Robin AL. Use of retinal procedures in medicare beneficiaries from 1997 to 2007. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128(10): 1335-1340. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.224
2. Коротких С.А., Бобыкин Е.В., Экгардт В.Ф., Малишевская Т.Н., Кубарева И.А., Акулевич Т.Г. и др. Интравитреальные инъекции в условиях реальной клинической практики: результаты опроса врачей-офтальмохирургов Уральского федерального округа. *Офтальмологические ведомости*. 2019; 12(1): 27-36. doi: 10.17816/OV12127-36
3. O'Rourke M. Sustained release ocular therapeutics. *ON-drugDelivery Magazine*. 2018; 82: 3-5.
4. Melo GB, Dias Jr CD, Carvalho MR, Cardoso AL, Morais FB, Migliorini Figueira AC, et al. Release of silicone oil droplets from syringes. *Int J Retin Vitro*. 2019; 5(1): 1-6. doi: 10.1186/s40942-018-0153-8
5. Schargus M, Frings A. Issues with intravitreal administration of anti-VEGF drugs. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14: 897-904. doi: 10.2147/OPTH.S207978
6. Бобыкин Е.В. Капли силиконового масла в стекловидном теле на фоне интравитреальных инъекций лекарственных препаратов: обзор литературы с клиническими примерами. *Офтальмологические ведомости*. 2021; 14(2): 63-76. doi: 10.17816/OV59959
7. Khurana RN, Chang LK, Porco TC. Incidence of presumed silicone oil droplets in the vitreous cavity after intravitreal bevacizumab injection with insulin syringes. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135(7): 800-803. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1815
8. Bakri SJ, Ekdawi NS. Intravitreal silicone oil droplets after intravitreal drug injections. *Retina*. 2008; 28(7): 996-1001. doi: 10.1097/IAE.0b013e31816c6868
9. Melo GB, Dias Jr CS, Morais FB, Cardoso AL, Figueiredo AGA, Filho AASL, et al. Prevalence of silicone oil droplets in eyes treated with intravitreal injection. *Int J Retina Vitreous*. 2019; 5: 34. doi: 10.1186/s40942-019-0184-9
10. Stone TW, ed. *ASRS 2018 Preferences and Trends Membership Survey*. Chicago, IL. American Society of Retina Specialists; 2018. URL: https://www.asrs.org/content/documents/_2018-pat-survey-results-for-website.pdf [date of access: 13.05.2021].
11. Spaide RF, Chung JE, Fisher YL. Ultrasound detection of silicone oil after its removal in retinal reattachment surgery. *Retina*. 2005; 25(7): 943-945. doi: 10.1097/00006982-200510000-00022
12. Yu JH, Gallemore E, Kim JK, Patel R, Calderon J, Gallemore RP. Silicone oil droplets following intravitreal bevacizumab injections. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2017; 10: 142-144. doi: 10.1016/j.ajoc.2017.07.009
13. Астахов Ю.С., Белехова С.Г., Литвинова Е.А. Инфекционный и стерильный эндофтальмит после интравитреальных инъекций: дифференциальная диагностика, профилактика, лечение. *Офтальмологические ведомости*. 2017; 10(1): 62-69. doi: 10.17816/OV10162-69
14. Williams PD, Chong D, Fuller T, Callanan D. Noninfectious vitritis after intravitreal injection of anti-VEGF agents. Variations in rates and presentation by medication. *Retina*. 2016; 36(5): 909-913. doi: 10.1097/IAE.0000000000000801
15. Melo GB, Figueira ACM, Batista FAH, Filho AASL, Rodrigues EB, Belfort R Jr, et al. Inflammatory reaction after aflibercept

intravitreal injections associated with silicone oil droplets released from syringes: A case-control study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019; 50(5): 288-294. doi: 10.3928/23258160-20190503-05

16. Melo GB, Cruz NFSD, Emerson GG, Rezende FA, Meyer CH, Uchiyama S, et al. Critical analysis of techniques and materials used in devices, syringes, and needles used for intravitreal injections. *Prog Retin Eye Res*. 2020; 80: 100862. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100862

17. Нероев В.В., Астахов Ю.С., Коротких С.А., Бобыкин Е.В., Зайцева О.В., Лисочкина А.Б. и др. Протокол выполнения интравитреального введения лекарственных препаратов. Консенсус Экспертного совета по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов». *Вестник офтальмологии*. 2020; 136(6): 251-263. doi: 10.17116/oftalma2020136062251

REFERENCES

1. Ramulu PY, Do DV, Corcoran KJ, Corcoran SL, Robin AL. Use of retinal procedures in medicare beneficiaries from 1997 to 2007. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128(10): 1335-1340. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.224
2. Korotkikh SA, Bobykin EV, Ekhardt VF, Malishevskaya TN, Kubareva IA, Akulevich TG, et al. Intravitreal injections in clinical practice: Results of a survey of eye surgeons in the Ural federal district. *Ophthalmology Journal*. 2019; 12(1): 27-36. (In Russ). doi: 10.17816/OV12127-36
3. O'Rourke M. Sustained release ocular therapeutics. *ON-drugDelivery Magazine*. 2018; 82: 3-5.
4. Melo GB, Dias Jr CD, Carvalho MR, Cardoso AL, Morais FB, Migliorini Figueira AC, et al. Release of silicone oil droplets from syringes. *Int J Retin Vitro*. 2019; 5(1): 1-6. doi: 10.1186/s40942-018-0153-8
5. Schargus M, Frings A. Issues with intravitreal administration of anti-VEGF drugs. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14: 897-904. doi: 10.2147/OPTH.S207978
6. Bobykin EV. Silicone oil drops in the vitreous after intravitreal drug injections: Review of literature with clinical examples. *Ophthalmology Journal*. 2021; 14(2): 63-76. (In Russ). doi: 10.17816/OV59959
7. Khurana RN, Chang LK, Porco TC. Incidence of presumed silicone oil droplets in the vitreous cavity after intravitreal bevacizumab injection with insulin syringes. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135(7): 800-803. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1815
8. Bakri SJ, Ekdawi NS. Intravitreal silicone oil droplets after intravitreal drug injections. *Retina*. 2008; 28(7): 996-1001. doi: 10.1097/IAE.0b013e31816c6868
9. Melo GB, Dias Jr CS, Morais FB, Cardoso AL, Figueiredo AGA, Filho AASL, et al. Prevalence of silicone oil droplets in eyes treated with intravitreal injection. *Int J Retina Vitreous*. 2019; 5: 34. doi: 10.1186/s40942-019-0184-9
10. Stone TW, ed. *ASRS 2018 Preferences and Trends Membership Survey*. Chicago, IL. American Society of Retina Specialists; 2018. URL: https://www.asrs.org/content/documents/_2018-pat-survey-results-for-website.pdf [date of access: 13.05.2021].
11. Spaide RF, Chung JE, Fisher YL. Ultrasound detection of silicone oil after its removal in retinal reattachment surgery. *Retina*. 2005; 25(7): 943-945. doi: 10.1097/00006982-200510000-00022

12. Yu JH, Gallemore E, Kim JK, Patel R, Calderon J, Gallemore RP. Silicone oil droplets following intravitreal bevacizumab injections. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2017; 10: 142-144. doi: 10.1016/j.ajoc.2017.07.009
13. Astakhov YS, Belekova SG, Litvinova EA. Infectious and sterile endophthalmitis after intravitreal injections: Differential diagnosis, prevention, treatment. *Ophthalmology Journal.* 2017; 10(1): 62-69. (In Russ.). doi: 10.17816/OV10162-69
14. Williams PD, Chong D, Fuller T, Callanan D. Noninfectious vitritis after intravitreal injection of anti-VEGF agents. Variations in rates and presentation by medication. *Retina.* 2016; 36(5): 909-913. doi: 10.1097/IAE.0000000000000801
15. Melo GB, Figueira ACM, Batista FAH, Filho AASL, Rodrigues EB, Belfort R Jr, et al. Inflammatory reaction after aflibercept intravitreal injections associated with silicone oil droplets released from syringes: A case-control study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2019; 50(5): 288-294. doi: 10.3928/23258160-20190503-05
16. Melo GB, Cruz NFSD, Emerson GG, Rezende FA, Meyer CH, Uchiyama S, et al. Critical analysis of techniques and materials used in devices, syringes, and needles used for intravitreal injections. *Prog Retin Eye Res.* 2020; 80: 100862. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100862
17. Neroev VV, Astakhov YuS, Korotkih SA, Bobykin EV, Zaytseva OV, Lisochkina AB, et al. Protocol of intravitreal drug delivery. Consensus of the Expert Council of Retina and Optic Nerve Diseases of the All-Russian Public Organisation «Association of Ophthalmologists». *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2020; 136(6): 251-263. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2020136062251

Сведения об авторах

Бобыкин Евгений Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: oculist.ev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5752-8883>

Кулакова Ирина Александровна – клинический ординатор кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: kulakova_ia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6326-2604>

Морозова Ольга Викторовна – врач-офтальмолог, соискатель кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: s.rafiyas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6331-1987>

Крохалев Вадим Яковлевич – кандидат геолого-минералогических наук, доцент, доцент кафедры медицинской физики, информатики и математики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vkrohalev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1674-1957>

Information about the authors

Evgeny V. Bobykin – Cand. Sc. (Med.), Docent, Assistant Professor at the Department of Ophthalmology, Ural State Medical University, e-mail: oculist.ev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5752-8883>

Irina A. Kulakova – Clinical Resident at the Department of Ophthalmology, Ural State Medical University, e-mail: kulakova_ia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6326-2604>

Olga V. Morozova – Ophthalmologist, Applicant of the Department of Ophthalmology, Ural State Medical University, e-mail: s.rafiyas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6331-1987>

Vadim Ya. Krokhalev – Cand. Sc. (Geol.-Mineral.), Docent, Assistant Professor at the Department of Medical Physics, Informatics and Mathematics, Ural State Medical University, e-mail: vkrohalev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1674-1957>

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ OCCUPATIONAL DISEASES

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗА: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Кулешова М.В.,
Панков В.А.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт
медико-экологических исследований»
(668827, г. Ангарск, 12а микрорайон, 3,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Кулешова Марина Владимировна,
e-mail: lmt_angarsk@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Производственный шум является одним из наиболее распространённых факторов трудового процесса, длительное воздействие которого приводит к развитию нейросенсорной тугоухости (НСТ). В общей структуре хронической профессиональной патологии НСТ занимает ведущие позиции. Исследования, описывающих психологические характеристики пациентов с НСТ профессионального генеза, немногочисленны.

Методы. В исследовании приняли участие пациенты с НСТ профессионального генеза ($n = 21$) и практически здоровые лица без признаков НСТ ($n = 23$). Все участвующие в исследовании являлись работниками предприятия теплоэнергетики, работающими в условиях воздействия шума. Выполнено психологическое исследование с помощью анкетирования. Проведена стандартизация групп обследованных пациентов по возрасту. Анализ данных проводился с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты. Почти треть пациентов с НСТ относятся к группе лиц с высоким уровнем тревожности по сравнению со здоровыми участниками ($p < 0,01$). Смешанный тип реакции на окружающую действительность сочетает в себе высокую потребность в самоактуализации с высоким самоконтролем, тенденцией к торможению и сдерживанию поведенческих реакций, в этом случае возможно «перекрытие» как невротических, так и поведенческих реакций, что может повлиять на общее перенапряжение и проявляется соматизацией внутреннего конфликта. В целом пациенты с НСТ используют конструктивные когнитивные, эмоциональные и поведенческие копинг-стратегии. Пациенты используют как конструктивные, так и напряженные защитные механизмы.

Заключение. Установлено, у пациентов с НСТ по сравнению с практически здоровыми лицами накапливается напряжение, появляется склонность к психотравматизации. Однако в настоящий момент сложно определить, является ли НСТ предрасполагающим фактором к этим психологическим характеристикам, поэтому необходимо продолжить исследования, чтобы определить, насколько значима эта взаимосвязь.

Ключевые слова: нейросенсорная тугоухость, производственный шум, психологический профиль

Статья получена: 19.07.2021
Статья принята: 13.10.2021
Статья опубликована: 17.11.2021

Для цитирования: Кулешова М.В., Панков В.А. Психологический профиль пациентов с нейросенсорной тугоухостью профессионального генеза: пилотное исследование. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 136-144. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.13

PSYCHOLOGICAL PROFILE IN NOISE-INDUCED HEARING LOSS PATIENTS: A PILOT STUDY

**Kuleshova M.V.,
Pankov V.A.**

East-Siberian Institute of Medical
and Ecological Research
(12a mikrorayon 3, Angarsk 665827,
Russian Federation)

Corresponding author:
Marina V. Kuleshova,
e-mail: lmt_angarsk@mail.ru

ABSTRACT

Introduction. Noise-induced hearing loss is a rather prevalent condition and can be distressing for a substantial proportion of patients, although researches describing psychological characteristics in noise-induced occupational hearing loss patients are not numerous.

The study aims to find the effects of occupational noise on the psychological status among noise-induced hearing loss (NIHL) patients.

Methods. Two groups, cross-sectional design. Study sample: 44 occupational noise-induced male forming NIHL patients group ($n = 21$) and a control group ($n = 23$). Both groups were tested using the Russian versions of psychological questionnaires.

Results. Almost one third of NIHL patients are the highly anxiety individuals as compared with the healthy participants ($p < 0.01$). Mixed type of response to the surrounding reality combined a high need for self-actualization with high self-control, tendency to inhibit and restrain behavioral reactions, in this case it is possible to "overlap" both neurotic and behavioral responses, which can affect the general overstrain and manifest by the somatization of the internal conflict. In general, NIHL patients use constructive cognitive, emotional and behavioral coping strategies. Patients use both constructive and tense defense mechanisms.

Conclusion. It has been established that in patients with NIHL, in comparison with practically healthy persons, tension accumulates, and a tendency to psychotraumatization appears. However, it is currently difficult to determine whether NIHL is a predisposing factor for these psychological characteristics, so further research is needed to determine how significant this relationship is.

Key words: noise-induced hearing loss, occupational noise, psychological profile

Received: 19.07.2021
Accepted: 13.10.2021
Published: 17.11.2021

For citation: Kuleshova M.V., Pankov V.A. Psychological profile in noise-induced hearing loss patients: A pilot study. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 136-144. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.13

Производственный шум является одним из наиболее распространённых факторов трудового процесса [1–4], а длительное его воздействие на организм работников приводит к формированию профессионального заболевания – нейросенсорной (сенсоневральной) тугоухости (НСТ). В общей структуре хронической профессиональной патологии НСТ занимает ведущие позиции не только в Российской Федерации, но и в мире в целом [5–10], и в течение длительного периода времени число случаев НСТ увеличивается [11]. В исследованиях многих авторов рассматривается проблема потери слуха от воздействия производственного шума, однако в основном исследования касаются количественной оценки потери слуха, анализа риска здоровью, вопросов профилактики [12–16]. В то же время следует отметить, что шум, являясь общебиологическим раздражителем, вызывает изменения функциональной организации структур и систем головного мозга, нарушения корковой нейродинамики, является причиной эмоциональной неустойчивости, снижения внимания, памяти, реакций фрустрации, ухудшения субъективного состояния [17–23]. Исследования, в которых представлены социально-психологические и личностные особенности пациентов с НСТ профессионального генеза, весьма немногочисленны [18, 24, 25].

Вышеизложенное обусловило актуальность исследований психоэмоционального статуса пациентов с НСТ профессионального генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие пациенты с лёгкой степенью НСТ профессионального генеза (1-я группа, $n = 21$, средний возраст – $46,4 \pm 1,5$ года, средний стаж работы в условиях воздействия шума – $18,3 \pm 1,6$ года). Во вторую группу вошли практически здоровые лица без признаков НСТ ($n = 23$, средний возраст – $35,3 \pm 1,9$ года, средний стаж работы в условиях воздействия шума – $12,6 \pm 1,8$ года). Все участвующие в исследовании являлись работниками предприятия теплоэнергетики (машинисты энергоблоков, электрослесари и электромонтёры по ремонту электрооборудования,

слесари по ремонту и обслуживанию котлотурбинного оборудования), работающими в условиях воздействия шума [26]. Общая оценка условий труда работников указанных профессий по степени вредности и опасности, тяжести и напряжённости трудового процесса соответствует классу 3.2–3.3 (вредный труд второй-третьей степени), основным неблагоприятным фактором производственной среды являются высокие уровни воздействующего шума [26]. Все обследованные были лицами мужского пола.

Психологическое исследование выполнено с помощью анкетирования, все респонденты заполняли опросники индивидуально. Для измерения тревожности использовалась «Шкала оценки уровня реактивной и личностной тревожности» [27], для определения индивидуально-типологических свойств личности применялся опросник EPI [27], структурных компонентов личности – адаптированный вариант Миннесотского многопрофильного личностного опросника MMPI [28], оценки самочувствия, активности и настроения – опросник САН, изучение копинг-поведения выполнено по методике Э. Хаймэ [29], механизмов психологической защиты (МПЗ) – с помощью методики «Индекс жизненного стиля» [30].

Исследования выполнены с информированного согласия субъектов исследования в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2013 г.), «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (утв. Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266).

Анализ данных проводился с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Проведена стандартизация групп обследованных пациентов по возрасту. Проверка на нормальность распределения показателей осуществлялась по критерию Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде экстенсивных показателей, среднего (M) и стандартной ошибки среднего (m), стандартных отклонений (SD). Межгрупповое сравнение проводилось с использованием t -критерия Стьюдента и U -критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считались различия при значении критерия $p < 0,05$.

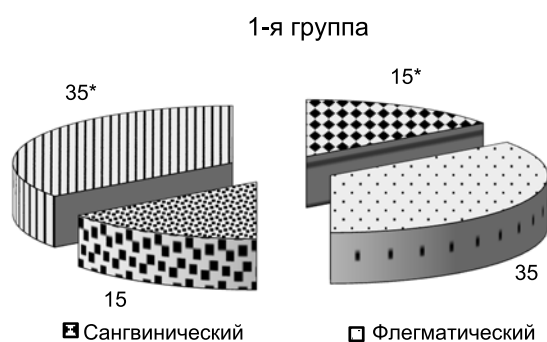


РИС. 1.

Распределение обследованных по типам темперамента, %; * – различия между 1-й и 2-й группами статистически значимы ($p < 0,05$)

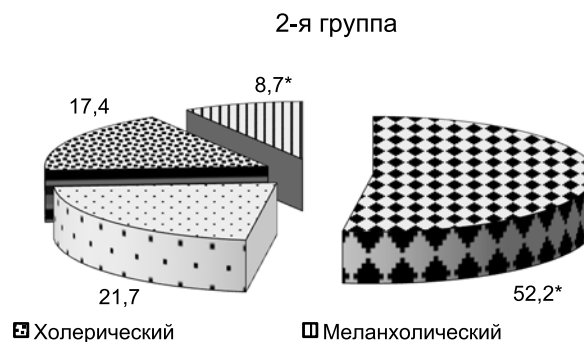


FIG. 1.

Temperament types of respondents, %; * – the differences between the 1st and 2nd groups are statistically significant ($p < 0.05$)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ данных опросника EPI показал, что практически здоровые работники обладают характерными чертами сангвинического типа, более эмоционально устойчивого, в то время как группа пациентов с НСТ в основном представлена лицами флегматического и меланхолического типов темперамента (рис. 1).

Усреднённые показатели личностной и ситуативной тревожности представлены на рисунке 2.

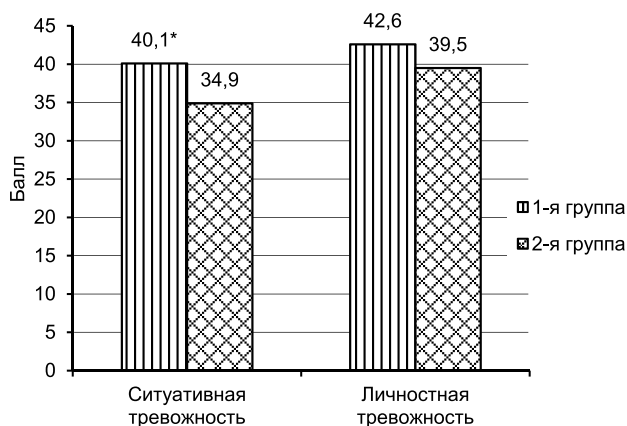


РИС. 2.

Показатели уровня тревожности обследованных, баллы; * – различия между 1-й и 2-й группами статистически значимы ($p < 0,05$)

FIG. 2.

Analysis of the State-Trait Anxiety Inventory, score; * – the differences between the 1st and 2nd groups are statistically significant ($p < 0.05$)

Сравнительный анализ показал, что уровень ситуативной тревожности у обследованных 1-й группы статистически значимо выше, чем у лиц 2-й группы, однако её значения соответствуют среднему уровню. Анализ личностной тревожности свидетельствует, что только 8,7 %

респондентов 2-й группы и 38,1 % обследованных 1-й группы имеют высокий уровень тревожности, связанной с чертами характера ($p < 0,01$). Во 2-й группе преобладает доля лиц с низким уровнем тревожности: высокий уровень тревожности наблюдается в 8,7 % случаев в этой группе против 22,7 % в 1-й группе ($p < 0,01$) (рис. 3).

Усреднённые профили MMPI для исследуемых групп представлены на рисунке 4.

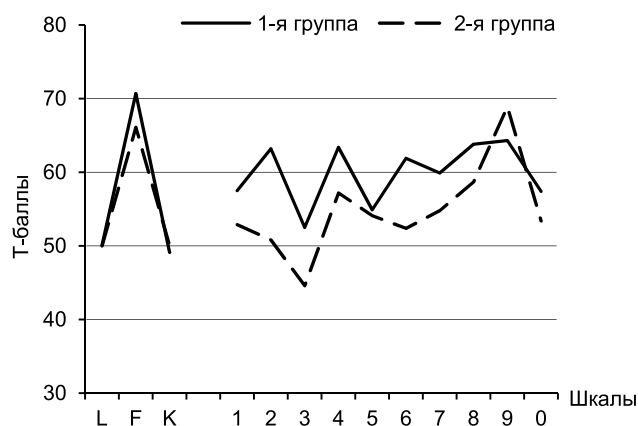


РИС. 4.

Усреднённые профили MMPI групп обследованных, Т-баллы: L – шкала лжи; F – шкала достоверности; K – шкала коррекции; 1 – шкала ипохондрии; 2 – шкала депрессии; 3 – шкала эмоциональной лабильности; 4 – шкала импульсивности; 5 – шкала мужественности/женственности; 6 – шкала ригидности; 7 – шкала тревожности; 8 – шкала индивидуальности; 9 – шкала оптимизма; 0 – шкала социальной интроверсии

FIG. 4.

MMPI profiles for examined groups, T-score: L – scale of lies; F – scale of reliability; K – correction scale; 1 – scale of hypochondria; 2 – scale of depression; 3 – scale of emotional lability; 4 – scale of impulsivity; 5 – scale of masculinity/femininity; 6 – scale of rigidity; 7 – scale of anxiety; 8 – scale of individualism; 9 – scale of optimism; 0 – scale of social introversion

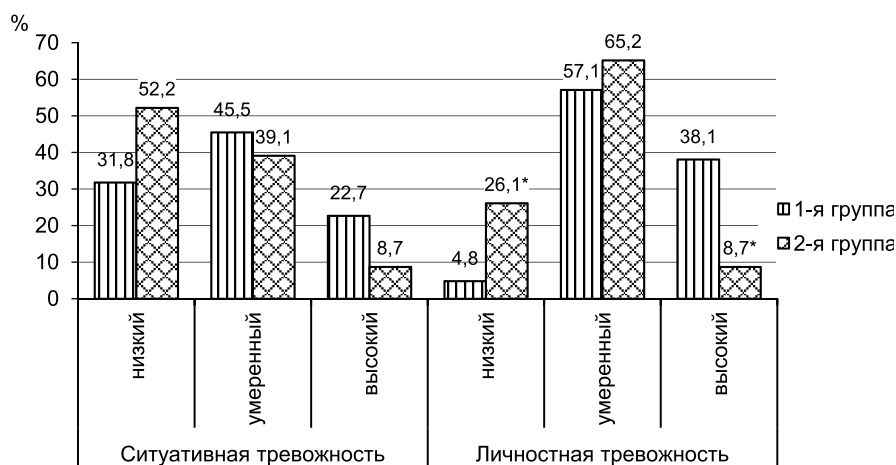


РИС. 3.

Распределение обследованных в зависимости от уровня тревожности, %; * – различия между 1-й и 2-й группами статистически значимы ($p < 0,01$)

FIG. 3.

Prevalence of respondents depending on the level of psychological characteristics, %; * – the differences between the 1st and 2nd groups are statistically significant ($p < 0.01$)

Сравнительный анализ профилей ММРІ показал, что в целом они расположены в пределах нормативного разброса (30–70 Т-баллов), тем не менее, выявлены статистически значимые различия показателей на шкалах 2 ($p = 0,004$), 3 ($p = 0,032$) и 6 ($p = 0,015$) в 1-й и 2-й группах. Характер конфигурации профилей имеет некоторые особенности: они различны на шкалах «невротической триады» (1, 2, 3) и стенического регистра (4, 6 и 9). Картина профиля ММРІ лиц 1-й группы характеризуется умеренным повышением на шкалах 2, 4, 6, 8 и 9, но в пределах нормы, что указывает, с одной стороны, на энергичность, активность обследованных, с другой – на озабоченность проблемами, тревожность, неудовлетворённость собой, склонность к избеганию действительности и чувствительность к критике. Усреднённый профиль обследованных 2-й группы имеет только один ведущий пик – по шкале 9, что может свидетельствовать об оптимистичности, жизнелюбии и активности обследованных. Кроме усреднённого профиля, характеризующего группы в целом, нами анализировались индивидуальные профили ММРІ. При таком анализе с учётом пиков, превышающих 70 Т-баллов на невротических шкалах, выявлено, что у 13,2 % обследованных 1-й группы диагностируется тревожно-ипохондрический профиль, у 21,1 % – депрессивный, у 2,6 % лиц – конверсионный или истерический. У практически здоровых работников такие профили встречаются в единичных случаях.

Результаты, полученные с помощью опросника САН, свидетельствуют, что для обследованных 1-й группы характерны низкие значения шкал «Активность» и «Настроение» по сравнению со 2-й группой (4,85 против 7,61, $p = 0,0017$; 6,61 против 8,33, $p = 0,021$ соответственно). Статистически значимых различий между сравниваемыми группами по показателям шкалы «Самочувствие» не выявлено, они составляли 6,28 для лиц 1-й группы и 7,57 для 2-й группы.

Изучение копинг-поведения и механизмов психологической защиты (МПЗ), которые являются одной из важных форм адаптационных процессов, показало, что пациенты с НСТ используют в основном конструктивные формы когнитивных (67,8 % случаев) и эмоциональных (92,5 % случаев) стратегий. Среди адаптивных вариантов когнитивных стратегий чаще регистрировались «проблемный анализ» (43,0 % случаев), «сохранение самообладания» (22,6 % случаев); эмоциональных стратегий – «оптимизм» (92,5 % случаев). Следует отметить, что в 16,1 % случаев используются неконструктивные формы когнитивных стратегий, в основном «диссимуляция» (11,8 % случаев). Из представленных для выбора конструктивных типов поведенческих стратегий пациенты с НСТ чаще отмечали «сотрудничество» (26,9 % случаев), «обращение» (24,7 % случаев), среди относительно адаптивных – «отвлечение» (18,3 % случаев), среди неконструктивных – «активное избегание» (8,6 % случаев). Различий в выборе стратегий копинг-поведения между исследуемыми группами не выявлено.

Результаты исследования МПЗ показали, что в группе обследованных встречается относительно узкий спектр напряженных МПЗ при переработке психологи-

ческих конфликтов в целом, и тревоги в частности. Ведущие конструктивные типы психологической защиты, используемые пациентами с НСТ, представлены «вытеснением», «регрессией», «замещением», «компенсацией», «проекцией», «отрицанием» и «реактивными образованиями» (рис. 5).

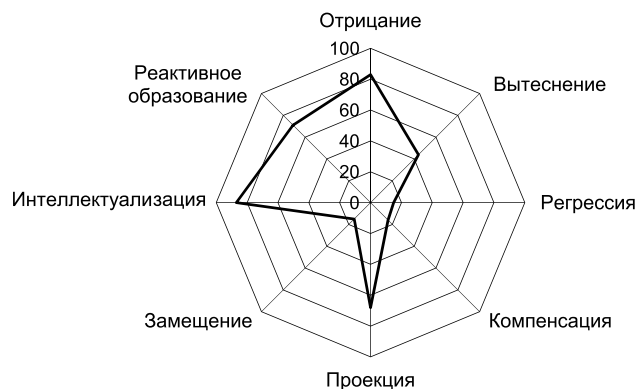


РИС. 5.

Среднегрупповые показатели выраженности типов психологических защит у пациентов с НСТ, процентилю

FIG. 5.

Defense mechanisms in patients with occupational hearing loss, percentiles

ОБСУЖДЕНИЕ

Промышленный шум является источником шумового загрязнения во многих отраслях промышленности, большинство работников, занятых в условиях воздействия шума, страдают проблемами слуха [5, 9, 10, 31]. Исследований, посвящённых влиянию НСТ на соматический, психосоциальный и психологический статус, немного [21, 32, 33]. В исследованиях В.Н.М. Al-Dosky (2014) показано, что работники различных производств, связанных с шумом, в более 80,0 % случаев раздражены шумом на своих рабочих местах, и установлена взаимосвязь между продолжительностью стажа работы и чувством раздражения. Более того, было обнаружено, что физиологические и психологические эффекты шума, то есть головная боль, нервозность, стресс и бессонница, являются статистически значимыми.

Следует отметить, что на личностном и ситуативном уровне проявления тревожности имеют условную и непостоянную границу: личностный компонент отражает постоянную составляющую тревожности [34], а ситуативный компонент – лабильную [35]. Согласно данным нашего исследования, несмотря на умеренный групповой уровень тревожности, почти треть пациентов с НСТ относятся к группе лиц с высоким уровнем тревожности по сравнению с группой практически здоровых ($p < 0,01$). Принимая во внимание, что тревога является самым ранним и облигатным компонентом психологического стресса, в данном случае акустического, высокий уровень ситуативной и личностной тревожно-

сти у некоторых пациентов с НСТ может быть как формой проявления общей тревожности, так и плавающим отражением эмоционального состояния. Установлено, что уровень нейротизма тесно связан с личностной тревожностью ($r_s = 0,769$) у пациентов с НСТ. М. Langenbach et al. (2005) выявили, что пациенты с более высоким уровнем тревожности и более низким уровнем удовлетворённости жизнью имеют более высокий риск развития дистресса, связанного с шумом в ушах [36].

Анализ профилей MMPI пациентов с НСТ, с одной стороны, свидетельствует об энергичности и активности обследованных, с другой стороны – неудовлетворённости, неуверенности в себе, тревоге, напряжении. Баланс экстраверсии-интроверсии (шкала 0 = 57,4 Т) может быть результатом постоянного внутреннего контроля и напряжения психических функций. Таким образом, совокупность разнонаправленных тенденций, то есть показателей как гипо-, так и гиперстенических свойств, указывает на смешанный тип реагирования, при котором высокая потребность самореализации сочетается с высоким самоконтролем и склонностью к подавлению и сдерживанию поведенческих реакций. Более того, такое сочетание личностных черт предполагает смешанный тип реакции на окружающую действительность, в том числе, связанную с профессиональным заболеванием, в этом случае возможно «перекрытие» как невротических, так и поведенческих реакций, что может проявляться соматизацией внутреннего конфликта, т. е. психосоматическим вариантом дезадаптации.

Механизмы совладания и защиты рассматриваются как важные формы процессов адаптации и реакции на стрессовые ситуации, единый и взаимосвязанный личностно-защитно-копинговый стиль поведения [29, 30]. Набор защитных механизмов индивидуален и характеризует уровень адаптации личности. В целом благоприятным считается активное, ориентированное на выполнение задачи поведение, при котором пациенты решают проблемы, сохраняют оптимизм и ищут внимания и помощи, а пассивное и замкнутое отношение с размышлениями, самообвинениями и смирением – неблагоприятным [37, 38]. Результаты нашего исследования показали, что напряжённый защитный механизм при обработке психологических конфликтов в целом и тревожности в частности редко встречается у пациентов с НСТ, что частично согласуется с исследованиями В.А. Семенихина и соавт. (2014) [39]. Следует отметить, что типы психологической защиты являются не статическими характеристиками и могут варьировать в зависимости от социально-психологических и клинических обстоятельств [37, 38], а психологические защиты, выявленные у пациентов с НСТ, могут, с одной стороны, считаться стилистическими, которые являются стабильными, с другой – ситуативными, возникающими в травмирующих ситуациях.

В целом пациенты с НСТ используют конструктивные и адаптивные стратегии выживания, которые являются успешными в преодолении трудностей и направлены на анализ проблем, повышение самообладания и самооценки, подразумевают эмоциональное состояние с активным возмущением и протестом по отношению

к трудностям и уверенностью в наличии выхода из любой ситуации – «проблемный анализ», «самоконтроль», «оптимизм», «сотрудничество», «обращение». Некоторые пациенты с НСТ (11,8 %) используют пассивные копинг-стратегии («диссимуляция», «активное избегание»), которые не обеспечивают конструктивные защитные процессы и снижают способность адекватного эмоционального ответа. Однако, по мнению В.А. Абабкова и соавт. (2004), это позволяет сохранить целостность человека и использовать его адаптивную функцию [40].

Следует отметить, что в работе имеются некоторые ограничения, связанные с относительно небольшим количеством субъектов исследования. Кроме того, отсутствует полная информация о состоянии здоровья опрошенных при приёме на работу. Результаты нашего исследования могут недооценивать общую долю психологических изменений у пациентов с НСТ, однако результаты исследования подчёркивают важность изучения психологического профиля таких пациентов для разработки профилактических мероприятий. Мы предполагаем, что необходимо продолжить эти исследования, увеличив количество участников, и, скорее всего, измерить психологический профиль пациентов с НСТ с помощью других вопросников. Результаты выполненного исследования подчёркивает факт влияния НСТ на психологические характеристики пациентов и позволяют определить необходимость в расширении исследований по данной проблеме. Дальнейшее исследование может также включать тех, у кого есть НСТ и без таковой, чтобы проверить гипотезу о том, что НСТ является причиной психологических изменений. Кроме того, проспективные когортные исследования могут помочь разобраться в связи между НСТ и психологическими состояниями, отслеживая когорту людей в течение определенного периода времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейросенсорная тугоухость, вызванная воздействием производственного шума, является довольно распространённым профессиональным заболеванием и может вызывать беспокойство у значительной части пациентов, хотя истинную степень расстройства, вызванного НСТ, трудно определить. В наших исследованиях установлено, что у пациентов с НСТ, по сравнению с практически здоровыми лицами, накапливается напряжение, появляется склонность к психотравматизации. Хотя в настоящий момент сложно определить, является ли НСТ предрасполагающим фактором к этим психологическим характеристикам, поэтому стоит продолжить исследование с учётом отмеченных выше ограничений, чтобы определить, насколько клинически значима эта взаимосвязь.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках средств, выделяемых для выполнения государственного задания ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nelson DL, Nelson RY, Concha-Barrientos M, Fingerhut M. The global burden of occupational noise-induced hearing loss. *Am J Ind Med.* 2005; 48(6): 446-448. doi: 10.1002/ajim.20223
2. Kim KS. Occupational hearing loss in Korea. *J Korean Med Sci.* 2010; 25(Suppl): S62-S69. doi: 10.3346/jkms.2010.25.S.S62
3. Chadambuka A, Mususa F, Muteti S. Prevalence of noise induced hearing loss among employees at a mining industry in Zimbabwe. *Afr Health Sci.* 2013; 13(4): 899-906. doi: 10.4314/ahs.v13i4.6
4. Ramage-Morin P, Gosselin M. Canadians vulnerable to workplace noise Health Reports. *Statistics Canada.* 2018; 29(8): 9-17. Catalogue no. 82-003-X. URL: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/en/pub/82-003-x/2018008/article/00002-eng.pdf?st=J2uV2yIG> [date of access: 26.08.2021].
5. Liu Y, Wang H, Weng S, Su W, Wang X, Guo Y, et al. Occupational hearing loss among Chinese municipal solid waste landfill workers: A cross-sectional study. *PLoS ONE.* 2015; 10(6): e0128719. doi: 10.1371/journal.pone.0128719
6. Попова А.Ю. Состояние условий труда и профессиональная заболеваемость в Российской Федерации. *Медицина труда и экология человека.* 2015; 3: 7-13.
7. Мазитова Н.Н., Аденинская Е.Е., Панкова В.Б., Симонина Н.И., Федина И.Н., Преображенская Е.А. и др. Влияние производственного шума на слух: систематический обзор зарубежной литературы. *Медицина труда и промышленная экология.* 2017; 2: 48-53.
8. Верещагин А.И., Пилишенко В.А., Куркин Д.П., Виноградов С.А. Условия труда и профессиональная заболеваемость лётного состава гражданской авиации. *Здоровье населения и среда обитания.* 2015; 3(264): 11-13.
9. Lawson SM, Masterson EA, Azman AS. Prevalence of hearing loss among noise-exposed workers within the mining and oil and gas extraction sectors, 2006-2015. *Am J Ind Med.* 2019; 62(10): 826-837. doi: 10.1002/ajim.23031
10. Bukuru J, Byiringiro F, Mukara BK, Twagirumukiza E, Sayinzoga C, Ngoga E, et al. Prevalence of occupational noise induced hearing loss among wood and metal workers of Gakiriro, Kigali city. *Rw Public Health Bul.* 2019; 1(1): 20-25.
11. Панкова В.Б. Научно-практические задачи проблемы профессиональных заболеваний ЛОР-органов. *Медицина труда и промышленная экология.* 2017; 9: 147.
12. Girard SA, Picard M, Davis AC, Simard M, Larocque R, Leroux T, et al. Multiple work-related accidents: Tracing the role of hearing status and noise exposure. *Occup Environ Med.* 2009; 66(5): 319-324. doi: 10.1136/oem.2007.037713
13. Volgareva AD, Karimova LK, Mavrina LN, Gimaeva ZF, Beigul NA. In-plant noise as occupational risk factor at petrochemical plants. *Health Risk Analysis.* 2017; 1: 110-117. doi: 10.21668/health.risk/2017.1.13.eng
14. Denisov EI. Noise at a workplace: permissible noise levels, risk assessment and hearing loss prediction. *Health Risk Analysis.* 2018; 3: 13-23. doi: 10.21668/health.risk/2018.3.02.eng
15. Прокопенко Л.В., Курьеров Н.Н., Лагутина А.В., Почтарева Е.С. Определение и оценка группового избыточного (атрибутивного) риска потерь слуха от шума. *Медицина труда и промышленная экология.* 2019; 4: 212-218. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-4-212-218
16. Wang X, Orelaja OA, Ibrahim DSh, Ogbonna StM. Evaluation of noise risk level and its consequences on technical operators of tobacco processing equipment in a cigarette producing company in Nigeria. *Scientific African.* 2020; 8: e00344.
17. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163(2): 451-457. doi: 10.1164/ajrccm.163.2.9912128
18. Seidman MD, Standing RT. Noise and quality of life. *Int J Environ Res Public Health.* 2010; 7(10): 3730-3738. doi: 10.3390/ijerph7103730
19. Babisch W, Pershagen G, Selander J, Houthuijs D, Breugelmans O, Cadum E, et al. Noise annoyance – a modifier of the association between noise level and cardiovascular health? *Sci Total Environ.* 2013; 50(7): 452-453. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.02.034
20. Zamanian Z, Rostami R, Hasanzadeh J, Hashemi H. Investigation of the effect of occupational noise exposure on blood pressure and heart rate of steel industry workers. *J Environ Public Health.* 2013; 2013: 256060. doi: 10.1155/2013/256060
21. Otoghile B, Onakoya PA, Otoghile CC. Effects of occupational noise on quality of life. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018; 4(5): 1142-1146. doi: 10.18203/issn.2454-5929.ijohns20183690
22. Li X, Dong Q, Wang B, Song H, Wang Sh, Zhu B. The influence of occupational noise exposure on cardiovascular and hearing conditions among industrial workers. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 11524. doi: 10.1038/s41598-019-47901-2
23. Zeydabadi A, Askari J, Vakili M, Mirmohammadi SJ, Ghoveh MA, Mehrparvar AH. The effect of industrial noise exposure on attention, reaction time, and memory. *Int Arch Occup Environ Health.* 2019; 92(1): 111-116. doi: 10.1007/s00420-018-1361-0
24. Дьякович М.П., Семенихин В.А., Раудина С.Н. Качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с сенсоневральной тугоухостью профессионального генеза. *Медицина в Кузбассе.* 2017; 16(4): 80-85.
25. Овсянникова Е.Н., Назарова Н.А., Суровцева В.Б. Личностные особенности как фактор, определяющий отношение к болезни (на примере нарушений слуха). *Медико-социальные проблемы инвалидности.* 2019; 1: 77-84.
26. Панков В.А., Кулешова М.В. Оценка условий труда, состояния здоровья и профессионального риска работников предприятий теплоэнергетики. *Гигиена и санитария.* 2019; 98(7): 766-770. doi: /10.18821/0016-9900-2019-98-7-766-770
27. Крылов А.А., Маничев С.А. (ред.). *Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии: учебное пособие.* СПб.: Питер; 2000.
28. Рукавишников А.А., Соколова М.В. *Практическое руководство по интерпретации ММПИ.* Ярославль: НЦП «Психодиагностика»; 1992.
29. Карвасарский Б.Д., Абабков В.А., Васильева А.В., Исурина Г.Л. *Копинг-поведение у больных неврозами и его динамика под влиянием психотерапии: пособие для врачей.* СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева; 1999.

30. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Щелкова О.Ю., Червинская К.Р. *Психологическая диагностика невротических черт личности: методические рекомендации*. СПб.; 2003.

31. Al-Dohok BHM. Noise level and annoyance of Industrial factories in Duhok city. *J Environ Sci Toxicol Food Technol*. 2014; 8(5), 1: 01-08.

32. Deng XF, Shi GQ, Guo LL, Zhu CA, Chen YJ. Analysis on risk factors of depressive symptoms in occupational noise-induced hearing loss patients: A cross-sectional study. *Noise Health*. 2019; 21: 17-24. doi: 10.4103/nah.NAH_16_18

33. Monzani D, Galeazzi GM, Genovese E, Marrara A, Martini A. Psychological profile and social behaviour of working adults with mild or moderate hearing loss. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2008; 28(2): 61-66.

34. Vagg PR, Spielberger CD, O'Hearn Jr. TP. Is the State-Trait Anxiety Inventory multidimensional? *Pers Individ Dif*. 1980; 1(3): 207-214. doi: 10.1016/0191-8869(80)90052-5

35. Kennedy BL, Schwab JJ, Morris RL, Beldia G. Assessment of state and trait anxiety in subjects with anxiety and depressive disorders. *Psychiatr Q*. 2001; 72: 263-276. doi: 10.1023/a:1010305200087

36. Langenbach M, Olderog M, Michel O, Albus C, Kohle K. Psycho-social and personality predictors of tinnitus-related distress. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005; 27: 73-77. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2004.08.008

37. Heim E. Coping-based intervention strategies. *Patient Educ Couns*. 1995; 26(1-3): 145-151. doi: 10.1016/0738-3991(95)00733-g

38. Carver ChS, Connor-Smith J. Personality and coping. *Annu Rev Psychol*. 2010; 61: 679-704. doi: 10.1146/annurev.psych.093008.100352

39. Семенихин В.А., Дьякович М.П., Казакова П.В., Раудина С.Н. Особенности субъективной оценки качества жизни лиц с патологией профессионального генеза. *Медицина труда и промышленная экология*. 2014; 2: 32-37.

40. Абабков В.А., Перре М. *Адаптация к стрессу. Основы теории, диагностики, терапии*. СПб.: Речь; 2004.

REFERENCES

1. Nelson DI, Nelson RY, Concha-Barrientos M, Fingerhut M. The global burden of occupational noise-induced hearing loss. *Am J Ind Med*. 2005; 48(6): 446-448. doi: 10.1002/ajim.20223

2. Kim KS. Occupational hearing loss in Korea. *J Korean Med Sci*. 2010; 25(Suppl): S62-S69. doi: 10.3346/jkms.2010.25.S.S62

3. Chadambuka A, Mususa F, Muteti S. Prevalence of noise induced hearing loss among employees at a mining industry in Zimbabwe. *Afr Health Sci*. 2013; 13(4): 899-906. doi: 10.4314/ahs.v13i4.6

4. Ramage-Morin P, Gosselin M. Canadians vulnerable to workplace noise Health Reports. *Statistics Canada*. 2018; 29(8): 9-17. Catalogue no. 82-003-X. URL: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/en/pub/82-003-x/2018008/article/00002-eng.pdf?st=J2uV2yIG> [date of access: 26.08.2021].

5. Liu Y, Wang H, Weng S, Su W, Wang X, Guo Y, et al. Occupational hearing loss among Chinese municipal solid waste landfill workers: A cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2015; 10(6): e0128719. doi: 10.1371/journal.pone.0128719

6. Popova AY. Working conditions and occupational morbidity in the Russian Federation. *Occupational Medicine and Human Ecology*. 2015; 3: 7-13. (In Russ.).

7. Mazitova NN, Adeninskaya EE, Pankova VB, Simonova NI, Fedina IN, Preobrazhenskaya EA, et al. The impact of industrial noise on hearing: A systematic review of foreign literature. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017; 2: 49-53. (In Russ.)

8. Vereschagin AI, Pilishenko VA, Kurkin DP, Vinogradov SA. Working conditions and occupational morbidity of civil aviation. *Public Health and Life Environment*. 2015; 3(264): 11-13. (In Russ.).

9. Lawson SM, Masterson EA, Azman AS. Prevalence of hearing loss among noise-exposed workers within the mining and oil and gas extraction sectors, 2006-2015. *Am J Ind Med*. 2019; 62(10): 826-837. doi: 10.1002/ajim.23031

10. Bukuru J, Byiringiro F, Mukara BK, Twagirumukiza E, Sayinzoga C, Ngoga E, et al. Prevalence of occupational noise induced hearing loss among wood and metal workers of Gakiriro, Kigali city. *Rw Public Health Bul*. 2019; 1(1): 20-25.

11. Pankova VB. Scientific practical problems, problems of occupational diseases of ENTorgans. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017; 9: 147. (In Russ.).

12. Girard SA, Picard M, Davis AC, Simard M, Larocque R, Leroux T, et al. Multiple work-related accidents: Tracing the role of hearing status and noise exposure. *Occup Environ Med*. 2009; 66(5): 319-324. doi: 10.1136/oem.2007.037713

13. Volgareva AD, Karimova LK, Mavrina LN, Gimaeva ZF, Beigul NA. In-plant noise as occupational risk factor at petrochemical plants. *Health Risk Analysis*. 2017; 1: 110-117. doi: 10.21668/health.risk/2017.1.13.eng

14. Denisov EI. Noise at a workplace: permissible noise levels, risk assessment and hearing loss prediction. *Health Risk Analysis*. 2018; 3: 13-23. doi: 10.21668/health.risk/2018.3.02.eng

15. Prokopenko LV, Courierov NN, Lagutina AV, Pochtariova ES. Calculation and assessment noise induced hearing loss excess risk in group of population. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019; 4: 212-218. (In Russ.). doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-4-212-218

16. Wang X, Orelaja OA, Ibrahim DSh, Ogbonna StM. Evaluation of noise risk level and its consequences on technical operators of tobacco processing equipment in a cigarette producing company in Nigeria. *Scientific African*. 2020; 8: e00344.

17. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(2): 451-457. doi: 10.1164/ajrccm.163.2.9912128

18. Seidman MD, Stranding RT. Noise and quality of life. *Int J Environ Res Public Health*. 2010; 7(10): 3730-3738. doi: 10.3390/ijerph7103730

19. Babisch W, Pershagen G, Selander J, Houthuijs D, Breugelmans O, Cadum E, et al. Noise annoyance – a modifier of the association between noise level and cardiovascular health? *Sci Total Environ*. 2013; 50(7): 452-453. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.02.034

20. Zamanian Z, Rostami R, Hasanzadeh J, Hashemi H. Investigation of the effect of occupational noise exposure on blood pressure and heart rate of steel industry workers. *J Environ Public Health*. 2013; 2013: 256060. doi: 10.1155/2013/256060

21. Otoghile B, Onakoya PA, Otoghile CC. Effects of occupational noise on quality of life. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2018; 4(5): 1142-1146. doi: 10.18203/issn.2454-5929.ijohns20183690

22. Li X, Dong Q, Wang B, Song H, Wang Sh, Zhu B. The influence of occupational noise exposure on cardiovascular and hearing

conditions among industrial workers. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 11524. doi: 10.1038/s41598-019-47901-2

23. Zeydabadi A, Askari J, Vakili M, Mirmohammadi SJ, Ghovveh MA, Mehrparvar AH. The effect of industrial noise exposure on attention, reaction time, and memory. *Int Arch Occup Environ Health*. 2019; 92(1): 111-116. doi: 10.1007/s00420-018-1361-0

24. Dyakovich MP, Semenikhin VA, Raudina SN. Health-related quality of life in the patients with the sensorineural hearing loss of professional genesis. *Meditsina v Kuzbasse*. 2017; 16(4): 80-85. (In Russ.).

25. Ovsyannikova EN, Nazarova NA, Surovtseva VB. Personal characteristics as a determinant of an attitude to a disease (by the example of hearing impairment). *Mediko-sotsial'nyye problemy invalidnosti*. 2019; 1: 77-84. (In Russ.).

26. Pankov VA, Kuleshova MV. Working conditions, health status and occupational risk of employees of thermal power plants. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2019; 98(7): 766-770. (In Russ.). doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-766-770

27. Krylov AA, Manichev SA (eds). *Workshop on general, experimental and applied psychology*. St. Petersburg: Piter; 2000. (In Russ.).

28. Rukavishnikov AA, Sokolova MV. *A practical guide for interpreting MMPI*. Yaroslavl: NTSP "Psikhodiagnostika"; 1992. (In Russ.).

29. Karvasarsky BD, Ababkov VA, Vasilyeva AV, Isurina GL. *Coping behavior in patients with neuroses and its dynamics under the influence of psychotherapy: A guide for doctors*. St. Petersburg: NIPNI im. V.M. Bekhtereva; 1999. (In Russ.).

30. Vasserman LI, Iovlev BV, Shchelkova OYu, Chervinskaya KR. *Psychological diagnosis of neurotic personality traits: guidelines*. St. Petersburg; 2003. (In Russ.).

31. Al-Dosky BHM. Noise level and annoyance of Industrial factories in Duhok city. *J Environ Sci Toxicol Food Technol*. 2014; 8(5), 1: 01-08.

32. Deng XF, Shi GQ, Guo LL, Zhu CA, Chen YJ. Analysis on risk factors of depressive symptoms in occupational noise-induced hearing loss patients: A cross-sectional study. *Noise Health*. 2019; 21: 17-24. doi: 10.4103/nah.NAH_16_18

33. Monzani D, Galeazzi GM, Genovese E, Marrara A, Martini A. Psychological profile and social behaviour of working adults with mild or moderate hearing loss. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2008; 28(2): 61-66.

34. Vagg PR, Spielberger CD, O'Hearn Jr. TP. Is the State-Trait Anxiety Inventory multidimensional? *Pers Individ Dif*. 1980; 1(3): 207-214. doi: 10.1016/0191-8869(80)90052-5

35. Kennedy BL, Schwab JJ, Morris RL, Beldia G. Assessment of state and trait anxiety in subjects with anxiety and depressive disorders. *Psychiatr Q*. 2001; 72: 263-276. doi: 10.1023/a:1010305200087

36. Langenbach M, Olderog M, Michel O, Albus C, Kohle K. Psycho-social and personality predictors of tinnitus-related distress. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005; 27: 73-77. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2004.08.008

37. Heim E. Coping-based intervention strategies. *Patient Educ Couns*. 1995; 26(1-3): 145-151. doi: 10.1016/0738-3991(95)00733-g

38. Carver ChS, Connor-Smith J. Personality and coping. *Annu Rev Psychol*. 2010; 61: 679-704. doi: 10.1146/annurev.psych.093008.100352

39. Semenikhin VA, Dyakovich MP, Kazakova PV, Raudina SN. Features of subjective evaluation of life quality in individuals having occupational diseases. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2014; 2: 32-37. (In Russ.).

40. Ababkov VA, Perret M. *Adapting to stress. Fundamentals of theory, diagnosis, therapy*. St. Petersburg: Rech'; 2004. (In Russ.).

Сведения об авторах

Кулешова Марина Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенических исследований, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: lmt_angarsk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9253-2028>

Панков Владимир Анатольевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией эколого-гигиенических исследований, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: lmt_angarsk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3849-5630>

Information about the authors

Marina V. Kuleshova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Ecological and Hygienic Research, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: lmt_angarsk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9253-2028>

Vladimir A. Pankov – Dr. Sc. (Med.), the Head of the Laboratory of Ecological and Hygienic Research, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: lmt_angarsk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3849-5630>

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА PREVENTIVE MEDICINE

ТЕНДЕНЦИИ УПРАВЛЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМ ВЫГОРАНИЕМ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЁР В ЗАРУБЕЖНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Гольменко А.Д.¹,
Хаптанова В.А.²,
Песков В.П.³,
Хаптанов А.Ю.²

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» (664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 1, Россия)

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

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный педагогический университет» (123022, г. Москва, Столярный пер., 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Хаптанова Валентина Абавна,
e-mail: haptanowa@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В данной работе даётся общий обзор современного понимания и распространённости профессионального выгорания среди медицинских работников, резюмируются возникающие тенденции в управлении организации труда медицинских сестёр, препятствующие выгоранию, и проводится анализ практик, направленных на профилактику выгорания.

Выгорание отрицательно сказывается как на психическом, так и на соматическом здоровье, а также увеличивает экономические потери и текучесть квалифицированных кадров.

Профессиональное выгорание зависит от таких факторов как удовлетворённость работой, профессиональный ранг, уровень больницы, пол, профессиональные ценности, отрицательные эмоции и основные компетенции. Синдром выгорания тесно связан с синдромом усталости из-за сострадания и входит в более широкую концепцию профессионального качества жизни. Под состраданием понимается признание, понимание, эмоциональный резонанс, эмпатическая забота и терпимость к страданиям других, а также мотивация и действия в отношениях, чтобы помочь другим.

Проведённый анализ зарубежной литературы показал актуальность данной проблемы, в первую очередь для медицинских сестёр. Особенности работы медсестёр приводят к тому, что уровень выгорания у них выше, чем среди других медицинских работников. Предложены различные подходы к управлению профессиональным выгоранием. Мероприятия по уменьшению симптомов выгорания могут быть сосредоточены на организации, отдельном человеке или комбинированном воздействии.

Когда люди имеют систему позитивных убеждений, вовлечённость в работу и доступ ко многим личным ресурсам, они с меньшей вероятностью испытывают стресс и выгорание.

Профессиональное выгорание медицинских сестёр обострилось в период COVID-19 и выявило новые актуальные проблемы здравоохранения. Пандемия COVID-19 показала нехватку медсестёр и стала серьёзной проблемой во многих странах. Для медицинского персонала важно отношение общества, значение и потребность в специализированной и профессиональной помощи, особенно в ситуациях больших трудностей и страданий. Общественная искренняя благодарность за работу медицинских сотрудников поможет укрепить сострадание к профессионалам, которые рискуют своей жизнью, чтобы помочь людям.

Ключевые слова: профессиональное выгорание, управление, вмешательство, медицинская сестра

Для цитирования: Гольменко А.Д., Хаптанова В.А., Песков В.П., Хаптанов А.Ю. Тенденции управления профессиональным выгоранием медицинских сестёр в зарубежных исследованиях (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 145-156. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.14

Статья получена: 30.03.2021

Статья принята: 13.09.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

TRENDS IN NURSING BURNOUT MANAGEMENT IN FOREIGN STUDIES (LITERATURE REVIEW)

**Golmenko A.D.¹,
Khaptanova V.A.²,
Peskov V.P.³,
Khaptanov A.Yu.²**

¹ Irkutsk State University
(Karl Marks str. 1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

² Irkutsk State Medical University
(Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk
664003, Russian Federation)

³ Moscow State Pedagogical University
(Stolyarny lane. 16, Moscow 123022,
Russian Federation)

Corresponding author:
Khaptanova Valentina Abavna,
e-mail: haptanova@yandex.ru

ABSTRACT

This review provides a general foreign overview of the current understanding and prevalence of professional burnout among medical workers and summarizes the emerging trends in the management of the organization of work of nurses, preventing burnout, and an analysis of practices aimed at preventing burnout.

Burnout negatively affects both mental and physical health, as well as increases economic losses and employee turnover.

Burnout depends on factors such as job satisfaction, professional rank, hospital level, gender, professional values, negative emotions, and core competencies.

Burnout syndrome is closely related to compassion fatigue syndrome, compassionate gratification and is part of the broader concept of professional quality of life. Compassion refers to recognition, understanding, emotional resonance, empathic concern and tolerance for the suffering of others, and motivation and action in relationships to help others.

The analysis of foreign literature has shown the relevance of this problem and, first of all, for nurses. The peculiarities of the work of nurses lead to the fact that their burnout is higher than among other medical workers. Various approaches to the management of professional burnout have been proposed. Burnout management can focus on the organization, the individual, or a combination of interventions.

When people have a positive belief system, work involvement, and access to many personal resources, they are less likely to experience stress and burnout.

Nursing burnout has worsened during the COVID-19 period and has exposed new pressing health issues. The COVID-19 pandemic has shown a shortage of nurses and has become a major problem in many countries.

The attitude of the community, the importance and the need for specialized and professional care, especially in situations of great difficulty and suffering, is important for medical personnel. Public sincere gratitude for the work of healthcare professionals will help build compassion for professionals who risk their lives to help people.

Key words: burnout, management, intervention, nurse

Received: 30.03.2021

Accepted: 13.09.2021

Published: 17.11.2021

For citation: Golmenko A.D., Khaptanova V.A., Peskov V.P., Khaptanov A.Yu. Trends in nursing burnout management in foreign studies (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 145-156. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.14

ПРИЧИНЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ

Выгорание часто является результатом высоких требований к работе – аспектов работы, требующих постоянных физических, эмоциональных или когнитивных усилий [1]. В частности, важными кажутся рабочая нагрузка, неоднозначность ролей, ролевой конфликт и стресс, стрессовые события и рабочее давление. Когда факторы, вызывающие стресс, меняются в разные периоды времени, они оказывают косвенное отрицательное влияние на производительность и благополучие сотрудников [2, 3]. После длительного воздействия высоких требований к работе сотрудники хронически истощаются и психологически дистанцируются от своей работы. Кроме того, трудовые ресурсы играют важную роль в развитии профессионального выгорания. К ним относятся физические, психологические, социальные, организационные аспекты работы, которые помогают достичь высокой производительности и способствуют профессиональному росту [4, 6].

Профессиональное выгорание – это результат плохих условий труда в сочетании с неудачным саморегулированием. Избегание совладания и саморазрушение являются стратегиями саморегуляции, которые обычно не адаптируются. Когда не хватает ресурсов, таких как социальная поддержка, автономия и разнообразие навыков, работа начинает терять своё значение и мешает удовлетворению врождённых психологических потребностей [5].

Легкие симптомы выгорания могут трансформироваться в стойкие и более серьёзные уровни выгорания в результате процесса накопления. Длительное выгорание может постепенно усиливать краткосрочные процессы напряжения на работе, при этом велика роль времени. Сотрудники снова и снова проходят цикл обратной связи с дизадаптивным регулированием, прежде чем рабочая нагрузка перерастёт в полномасштабное и стойкое выгорание. После неоднократного выполнения требований работы и многократных случаев дизадаптации кратковременная усталость накапливается и становится стойкой и более серьёзной [5, 6]. Синхронные эффекты (стрессоры и деформации измеряются в один и тот же момент времени) имеют тенденцию усиливаться со временем, предполагая, что эффекты хронических стрессоров накапливаются в результате кумулятивного воздействия. Эффекты запаздывания, как правило, могут быть небольшими, но их величина увеличивается с течением времени (примерно три года), прежде чем начинает снижаться и имеет тенденцию увеличиваться со временем [7].

Вовлечённость отличается от связанных понятий (например, трудоголизм, приверженность организации), и основное внимание уделяется наиболее важным предикторам рабочей вовлечённости. Вовлечённость – это уникальное понятие, которое лучше всего предсказывается рабочими ресурсами (например, автономией, супервизией, обратной связью) и личными ресурсами (например, оптимизмом, самоэффективностью, самоо-

ценкой). Более того, вовлечённость в работу позволяет прогнозировать производительность труда и удовлетворённость клиентов. Трудоголизм и перфекционизм могут действовать аналогичным образом и способствовать спирали потерь, связанных с требованиями работы и выгоранием [8, 9]. Людям, находящимся в состоянии стресса, не хватает энергетических ресурсов и самоконтроля [10]. Негибкость преодоления препятствует способности приспосабливаться к стрессовым факторам и повышает уязвимость к депрессии [11].

Поэтому крайне важно, чтобы организации непрерывно отслеживали и оптимизировали характеристики работы, например, путём постановки реалистичных целей и задач, оптимизации требований к работе и предоставления достаточных рабочих ресурсов. Сотрудники не просто реагируют на своих руководителей и рабочую среду, но и активно *вливают* на свои рабочие характеристики с помощью адаптивных или дизадаптивных стратегий саморегуляции [4, 6, 12, 13].

Легкие жалобы на выгорание могут присутствовать в течение нескольких лет, и они связаны с психологическими и физиологическими последствиями, которые увеличивают тревожные и депрессивные расстройства, а также алкогольную зависимость. Социальные работники с более высоким начальным уровнем выгорания сообщали о большем количестве жалоб на физическое здоровье, включая нарушения сна, головные боли и желудочно-кишечные инфекции. Более того, синдром выгорания является независимым фактором риска сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивает продолжительность болезни и риск смерти от всех причин или преждевременной смерти [14–18].

Выгорание – актуальная проблема, как для отдельных людей, так и для организаций в целом. Поэтому неудивительно, что выгорание (особенно истощение) положительно связано с прогулами сотрудников и отрицательно связано с производительностью труда [19, 20].

Медсестры подвергаются воздействию определённых факторов, которые могут повлиять на качество их профессиональной жизни. Некоторые из этих факторов связаны с рабочим контекстом. Переменными, связанными с уровнем удовлетворённости сочувствием, были возраст, пол, семейное положение специалиста, условия медицинского обслуживания в центре, расположение центра и рабочая смена. В частности, согласно исследовательской модели, факторами, которые предсказывали снижение уровня удовлетворённости сочувствием, были работа в первичной медико-санитарной помощи, в городских районах и работа в утреннюю/вечернюю/ночную смену. Однако при этом увеличился уровень удовлетворённости сочувствием, и на это влияла только рабочая смена [21, 22].

Зарубежные исследования показывают актуальность данной проблемы, и отмечается, что на профессиональное выгорание оказывают существенное влияние условия труда, стаж работы в профессии, процесс накопления выгорания и такие качества медицинского работника, как вовлечённость и уровень удовлетворённости сочувствием [2, 3, 8, 9, 21, 22].

УПРАВЛЕНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМ ВЫГОРАНИЕМ

В зарубежной литературе часто используются термины вмешательство, управление или менеджмент. Мы считаем, что управление – это общий процесс целенаправленного сознательного воздействия на коллектив с целью организации и координации их деятельности для обеспечения достижений целей организации. Поэтому в нашем обзоре мы будем употреблять термин управление.

Проведённый систематический обзор зарубежных исследований, в которых оценивали управления, направленные на снижение профессионального выгорания врачей, показали отсутствие однозначного подхода к этой проблеме.

В исследовании управление по уменьшению профессионального выгорания рассматривается на организационном, групповом или индивидуальном уровне.

Первый организационный уровень управления включает: внедрение новых методов работы с человеческими ресурсами, изменение структуры работы (например, реструктуризация задач) и обучение лидерству (например, обучение руководителей для обеспечения рабочих ресурсов) [4].

Организационные вмешательства – это инициативы управления сверху вниз, которые нацелены на всю организацию, отделы или группы и осуществляются структурированным и систематическим образом. Примерами являются внедрение новых методов работы с человеческими ресурсами, управление по изменению структуры работы (например, реструктуризация задач) и обучение лидерству [5].

Организации могут снизить и предотвратить рабочую нагрузку и выгорание, предоставив стабильные ресурсы в виде практики управления персоналом, здорового руководства и автономии [5, 23].

Эффективные организационные подходы включают политику ограничения рабочего времени и изменения в клинических рабочих процессах, разработанные на местном уровне, вмешательства в рабочую нагрузку, такого как перенос почасовых смен и снижение рабочей нагрузки [5, 24].

Управления, направленные на организацию, с большей вероятностью приводили к снижению выгорания, но были большие различия с точки зрения реальных подходов, ингредиентов управления и интенсивности. Те, которые сочетали в себе несколько элементов, таких как структурные изменения, содействие общению между членами медицинской бригады, а также воспитание чувства командной работы и контроля над работой, как правило, были наиболее эффективными в снижении выгорания. Однако такие интенсивные управления, направленные на организацию, были редкими и не получили широкой оценки. Большинство управлений, направленных на организацию, привели к простому сокращению рабочей нагрузки или изменениям расписания. Обеспокоенность по поводу затрат на реализацию и выполнение управления под руководством организации, особенно если они включают сложные и серьёз-

ные изменения в системе здравоохранения, может объяснить их недостаточность. Недавним примером продвижения здоровых отношений между индивидуумом и организацией является модель «Слушай – Действуй – Развивай», реализованная в клинике Мэйо. Крупномасштабные кластерные рандомизированные испытания таких программ на институциональном или даже на национальном уровне, которые подчёркивают организационную культуру, создавая безопасное пространство для сотрудников, чтобы признать и уменьшить стресс, возможно, являются оптимальной основой для смягчения эмоционального выгорания [24].

Второй уровень группового управления включает: ключевые личные ресурсы, которые предотвращают выгорание на работе, используя свои стабильные характеристики и способности, такие как эмоциональный интеллект и проактивная личность, что может помочь сотрудникам эффективно распознавать и контролировать свою усталость [5].

Личные ресурсы обладают прогностической достоверностью в отношении рабочих ресурсов, рабочего участия и финансовой отдачи [25, 26]. Мероприятия, направленные на повышение оптимизма, самоэффективности, устойчивости, показали увеличение личных ресурсов и улучшение своего благополучия и производительности труда. Таким образом, когда люди имеют систему позитивных убеждений и имеют доступ ко многим личным ресурсам, они с меньшей вероятностью испытывают стресс на работе и выгорание [27].

Управления, направленные на эффективные индивидуально-ориентированные стратегии, включали подходы, основанные на внимательности, тренинг по управлению стрессом, образовательные мероприятия, направленные на повышение уверенности врачей в себе и коммуникативные навыки, или сочетание этих качеств и обсуждения в небольших группах [5, 24].

Третий индивидуальный уровень управления включает: восходящие инициативы изменений, нацеленные на отдельных сотрудников [4]. Так, когнитивно-поведенческие управления направлены на улучшение навыков совладания, социальной поддержки или расслабления, на межличностные навыки, вмешательств, связанных с ролями [5, 25].

Ещё одна возможная причина относительно слабого эффекта программ выгорания состоит в том, что ко всем сотрудникам обращаются одинаково. Это поразительно, поскольку отдельные сотрудники могут сталкиваться с различными уровнями требований и ресурсов работы; находиться на разных стадиях или фазах рабочего напряжения/выгорания; быть более или менее успешными в использовании стратегий восстановления, создания рабочих мест и различаются ключевыми личными ресурсами, такими как эмоциональный интеллект и проактивная личность [5].

Анализ зарубежной литературы показал, что нет однозначного ответа на эффективность уровня управления процессами профессионального выгорания.

Одни указывают, что управления, проводимые организацией, направленные на сочетание требований ра-

боты и ресурсов, были более эффективными, чем управления, проводимые для врачей [24].

Другие, что управления, ориентированные на человека, были более эффективным подтипом в снижении профессионального истощения, чем управления, ориентированные на организацию. Профессиональное обучение/образование, обучение на осознанность и управление стрессом, ограничение рабочего времени и местные изменения в клинических рабочих процессах являются наиболее эффективными вмешательствами [5, 28].

В исследованиях профессионального выгорания в большинстве случаев используются неоптимальные схемы, чрезмерно рассматриваются психометрические свойства инструментов профессионального выгорания, и они носят скорее описательный, чем пояснительный характер. Для того, чтобы мы начали лучше понимать, предотвращать и сокращать выгорание нам необходимо использовать более совершенные исследовательские методики, подвергнуть сомнению и усовершенствовать существующие теории, чтобы рассмотреть стратегии управления и поведение сотрудников, которые играют центральную роль в выгорании на работе [4, 29].

Эффективное управление сочетает организационный и индивидуальный подходы и учитывает время, а также различия между отдельными сотрудниками [5].

Избавиться от стресса на работе помогают не конкретные действия, а их основные качества. Соответственно, существует четыре различных опыта, которые помогают оправиться от усилий, связанных с работой: психологическая непривязанность, релаксация, мастерство и контроль [30]. Метааналитические исследования показали, что эти четыре стратегии действительно уменьшают чувство усталости и повышают чувство энергии, вовлечённость в работу на следующий день и производительность труда [31, 32].

Значительные эффекты управления, направленные на организацию, поддерживает аргумент о том, что выгорание коренится в организационной согласованности системы здравоохранения. Если выгорание – проблема всей системы здравоохранения, то вряд ли его можно эффективно минимизировать за счёт вмешательства только на индивидуальном уровне. Это требует подхода, встроенного в организацию. Более того, врачи, которые, как ожидается, будут бороться с выгоранием индивидуально и удалённо из своей практикующей организации, могут рассматривать управление как личную ответственность (или винить себя в том, что они менее «устойчивы»), а не как общий ресурс для создания процветающей среды здравоохранения. Есть некоторые свидетельства того, что элементы управления под руководством врача (например, внимательность) эффективны, когда поддерживаются организационными подходами. Однако другие неизученные факторы в процессе проведения управления или на уровне участников могут объяснить наблюдаемые различия в эффективности управлений, проводимых под руководством организации и под руководством врача. Необходимы исследовательские программы для понимания наилучшего контек-

ста для проведения, оценки и реализации мер по борьбе с эмоциональным выгоранием [24].

Более пристальное внимание к конкретным требованиям работы и ресурсам, ответственным за выгорание, как в организационных, так и в индивидуальных мероприятиях, может привести к более сильным эффектам [5].

В зарубежной литературе указывается, что как индивидуально-ориентированные, так и структурные или организационные стратегии могут привести к клинически значимому снижению выгорания среди врачей. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, какие управления наиболее эффективны в конкретных группах населения, а также как можно объединить индивидуальные и организационные решения, чтобы добиться ещё большего улучшения благополучия врачей, чем те, которые достигаются с помощью индивидуальных решений [28].

Анализ зарубежных подходов к управлению профессиональным выгоранием показал отсутствие единого подхода. В одних исследованиях приоритетным управлением считается то, которое направлено на человека, в других – на организацию или комбинированное [4, 5, 24, 25, 30].

Так же зарубежные авторы указывают на то, что многие исследования носят скорее описательный, чем пояснительный характер и необходимо использовать более совершенные исследовательские методики, подвергнуть сомнению и усовершенствовать существующие теории, чтобы рассмотреть стратегии управления и поведение сотрудников, которые играют центральную роль в выгорании на работе [4, 29].

ОСОБЕННОСТИ И ПРИЧИНЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЁР

Медицинские работники, особенно медсестры, сталкиваются с рядом факторов производственного стресса, которые могут отрицательно сказаться как на их психическом, так и на физическом здоровье, а также увеличить текучесть кадров среди квалифицированных медсестёр. Вовлечённость в работу можно рассматривать как положительную противоположность выгорания, она характеризуется энергией и профессиональной эффективностью [33].

Медсестры, несмотря на то что они имеют аналогичный уровень воспринимаемого стресса с врачами и работают в одинаковых трудных ситуациях с точки зрения страха и наличия ресурсов, имеют значительно более высокие оценки удовлетворения сочувствием [34].

Длительный рабочий стресс может снизить удовлетворённость людей работой и привести к хроническим эмоциональным расстройствам, которые перерастают в синдром выгорания. Выгорание может происходить в различных отраслях и может привести к неизмеримым потерям [35, 36, 37]. Однако из-за окружающей среды и особенностей работы медсестёр выгорание среди

этой группы выше, чем среди других медицинских работников [38].

Однако глобальное старение населения предъявляет более высокие требования к здравоохранению, требуя от медсестёр более качественного медицинского обслуживания [39]. Из-за увеличения числа медсестёр, приближающихся к пенсионному возрасту, нехватка медсестёр стала серьёзной проблемой во многих странах [40]. Нехватка медсестёр особенно остро ощущается в Китае [41].

Проблему нехватки медицинских сестёр обострила пандемия COVID-19.

Во всём мире существуют опасения, что возможности медсестёр по оказанию помощи будут ограничены увеличением рабочей нагрузки и количеством медсестёр первой линии, которые, как ожидается, пострадают от COVID-19. Для увеличения количества квалифицированных специалистов в Австралии применяют ускоренное возвращение недавно вышедших на пенсию медсестёр и разрешают ограниченную регистрацию медсестрам с международной квалификацией. В Соединённом Королевстве также обратились к недавно вышедшим на пенсию медсестрам вернуться к практике. Другие подходы включают создание временного реестра COVID-19 для медсестёр, которые вышли из реестра в течение последних трёх лет и не работают в клинической практике. Им предлагается зарегистрироваться в этом реестре и рассмотреть возможность работы в рамках клинической практики [42].

Медсестры часто видят гибель людей, боль и страдания умирающих. Для медсестёр важно уделять внимание сохранению жизни в отделениях неотложной помощи и интенсивной терапии, смерть пациентов является источником стресса для медицинских и медсестринских бригад в этих условиях. Отчёты и свидетельства медицинских учреждений подтверждают страдания и истощение китайских и итальянских коллег, которые сталкивались (и сталкиваются) с массовой смертью в повседневной жизни [42].

Медсестры работают в домах престарелых, тюрьмах, с бездомными и борются с последствиями низкой санитарной грамотности, быстрыми изменениями медицинской информации, нехваткой ресурсов для обеспечения их безопасности. Очень важно поддерживать эти уязвимые группы населения и работающих с ними медсестёр, обеспечивать их ресурсами и адекватным безопасным жильём для всех [42].

Суть работы медсестры состоит в том, чтобы заботиться о пациентах и спасать жизни, поэтому выгорание на работе у начинающих работать медсестёр повлияет на безопасность труда [43]. Если не решить проблему выгорания на работе среди них, то пациенты будут подвергаться более высокому риску медицинских происшествий [44].

Профессиональное выгорание среди медсестёр можно уменьшить за счёт повышения профессиональной уверенности, профессиональной самооценки и способности адаптироваться к рабочей среде [45, 46, 47]. Кроме того, повышение профессиональной цен-

ности и профессиональной идентичности начинающих работать медсестёр может повысить удовлетворённость работой и снизить процент выгорания и текучести кадров среди них [48].

Сотрудники, которые сильно отождествляют себя со своей организацией, с большей вероятностью получают социальную поддержку от своих коллег, и это формирует чувство коллективной эффективности и, как следствие, отрицательно сказывается на выгорании [49].

Использование стратегий регулирования эмоций сотрудниками обслуживающих профессий определяет их восприятие справедливости во взаимодействии с клиентами, что, в свою очередь, влияет на их эмоциональное истощение [50].

Согласно модели многомерной линейной пошаговой регрессии, выгорание предсказывается несколькими факторами, такими как удовлетворённость работой, профессиональный ранг, уровень больницы, пол, профессиональные ценности, отрицательные эмоции и основная компетенция [33].

Кроме того, выгорание также приводит к некоторым психологическим последствиям, таким как бессонница и депрессия, кроме того, снижает удовлетворённость сотрудников работой и качество работы, эффективность работы и энтузиазм. Выгорание на работе влияет не только на безопасность пациентов, но и на их здоровье, что не способствует долгосрочному развитию клинического сестринского дела. Результаты требуют бдительной реакции от менеджеров по уходу [51].

Для поддержания адекватного медицинского персонала в условиях пандемии требуется не только достаточное количество врачей, медсестёр, высококвалифицированных практикующих врачей, фармацевтов, респираторных терапевтов и других клиницистов, но и максимальное повышение способности каждого клинициста оказывать помощь большому количеству пациентов. Учитывая, что обострения заболевания у тяжелобольных пациентов могут длиться от нескольких недель до месяцев, также важно, чтобы медицинские работники могли полностью раскрыть свой потенциал в течение длительного периода времени. В то же время они справляются с социальными сдвигами и эмоциональными стрессорами, с которыми сталкиваются все люди, специалисты здравоохранения сталкиваются с повышенным риском воздействия, экстремальными нагрузками, моральными дилеммами и быстро меняющейся практикой, которая сильно отличается от того, с чем они знакомы [52, 53].

Синдром выгорания тесно связан с синдромом усталости из-за сострадания, удовлетворением сочувствия и входит в более широкую концепцию профессионального качества жизни. Вторичный травматический стресс возникает в результате заботы о других, переживания их эмоциональной боли и желания облегчить страдания других [34].

Под состраданием понимается признание, понимание, эмоциональный резонанс, забота и терпимость к страданиям других, а также мотивация и действия в отношениях, чтобы помочь другим [54, 55].

Управления, направленные на улучшение клинической практики и психологического здоровья медсестёр и персонала больницы, должны быть сосредоточены на рабочей нагрузке, личных ожиданиях работников и удовлетворённости работой [33].

У специалистов может страдать профессиональное качество жизни от высокого уровня синдрома усталости из-за сострадания [56]. Желание медицинских работников облегчить страдания других может превышать их собственные жизненные ресурсы и вызывать у них эмоциональный стресс [57]. Медицинские работники, страдающие синдромом усталости из-за сострадания, могут испытывать чувство страха, неуверенности, беспокойства при взаимодействии с пациентами, за которыми они ухаживают, что может привести к возбудимости, раздражительности, нежеланию отдыхать и поведению избегания в их отношениях и тем самым снижать качество оказываемой ими помощи [58–61].

Метаналитический подход показал, что существует связь между выгоранием и депрессией, а также между выгоранием и тревогой. Использование лекарств (антидепрессантов, анксиолитиков и седативных средств) может быть индикатором наличия этих базовых патологий и повышать вероятность появления высоких уровней выгорания [62, 63].

Медсестры прилагают большие усилия для внимательного и бесконфликтного ухода, но при этом они испытывают глубокое удовлетворение за то хорошее, что они сделали своим пациентам. Когда страдание осязаемо, может возникнуть сострадание, которое выражается в чувствительности к собственному страданию и страданию других и возникает желание предотвратить и облегчить его [64].

Сотрудничество, участие, взаимодействие и инструментальное общение играют важную роль в безопасном и качественном уходе за пациентами. Практикующим медсёстрам для получения профессионального удовлетворения и развития профессии необходимо научиться понимать внутреннее профессиональное вознаграждение [65].

В настоящее время очевидно, что пандемия COVID-19 усугубила профессиональное выгорание, обострила проблемы в сфере труда медицинских работников и заставила искать пути решения.

Существуют доказательства значительной связи между вспышкой COVID-19 и неблагоприятными проблемами психического здоровья, такими как стресс или выгорание, депрессия и тревога [66, 67, 68].

Опрос 7500 врачей из 8 стран во время пандемии COVID-19 показал, что выгорание достигло угрожающе высокого уровня. Около двух третей врачей в США говорят, что их выгорание усилилось. Среди врачей-женщин в Соединённых Штатах 70 % говорят, что их выгорание стало более интенсивным, по сравнению с 61 % врачей-мужчин. Рост выгорания в Соединённом Королевстве, Испании, Португалии, Бразилии и Мексике аналогичен показателям Соединённых Штатов. В Германии только 45 % врачей сообщают о более сильном выгорании. Существенными факторами, способствующими повышен-

ному выгоранию врачей во время пандемии COVID-19, являются: общее ощущение беспомощности (32 %), нехватка средств индивидуальной защиты (30 %), финансовые трудности (50 %), риски для здоровья и безопасности семьи (47 %) и неспособность оказания надлежащей помощи пациенту (41 %) [69, 70].

Тяжесть, летальность и предрасположенность к заболеванию могут вызывать или усиливать тревогу и страх среди медсестёр, потенциально влияя на их здоровье, благополучие и эффективность работы во время инфекционного эпидемического кризиса [71]. Кроме того, медсестры, работающие непосредственно с пациентами заболевших COVID-19, часто становятся свидетелями страданий и смерти пациентов, что сказывается на их эмоциональном здоровье и вызывает усталость от сострадания и проявления посттравматического стресса [72, 73]. Так, исследование, проведённое L.J. Labrague и J. de Los Santos, выявило у 37,8 % медсестёр дисфункциональный уровень тревожности, связанный с пандемией COVID-19 [74].

Кроме того, более высокий уровень страха перед COVID-19 был связан с усилением психологического стресса, более низким уровнем удовлетворённости работой, ухудшением восприятия здоровья и повышенным намерением смены работы. Понимание факторов, которые способствуют возникновению страха перед COVID-19 и его влиянию на результаты работы медсестёр, имеет решающее значение при разработке и реализации мер по удовлетворению потребностей и проблем медсестёр [74].

Неоднозначность современной ситуации пандемии заключается в том, что население в целом должно оставаться дома и избегать социальных контактов, а медицинские работники должны продолжать выполнять свою работу по лечению и уходу, при этом находясь в прямом контакте с вирусом и постоянно подвергаясь его воздействию. В этих условиях они подвергаются высокому уровню страданий от пациентов, неуверенностью в отношении болезни, серьёзностью симптомов и страхом смерти. Это может вызывать у медицинских работников симптомы страха, неуверенности и беспокойства, которые могут проявляться в виде возбудимости, раздражительности, нежелания отдыхать и признаков психологического дистресса [75–78].

На ранних стадиях пандемии общество недооценивало сложность, трудность, опасность, важность работы медицинских сестёр, что вызывало отрицательную эмоциональную реакцию. Тем не менее, они получили удовлетворение от своего прямого воздействия на жизнь людей, почувствовав, что уход священен и ценится обществом, а всесторонняя поддержка облегчила этот процесс. У медсестёр в начале пандемии присутствовал страх заразить окружающих, получить ярлык высокого риска, адаптироваться ко многим новым элементам, процессу обучения, психологическим симптомам и непониманию своей роли как членов команды. Работа в пандемических подразделениях оказала положительное влияние на их жизнь, например, психологический рост и переоценку важных элементов их жизни [79].

Медсестры в уникальных обстоятельствах, вызванных пандемией COVID-19, смогли получить удовлетворение от сострадания, активно помогая пациентам, что сформировало внутреннюю мотивацию к тому, чтобы остаться в профессии. В самое тяжёлое время пандемии в Испании происходило общественное движение поддержки, признания работы и усилий медицинских работников, что не было до пандемии. Ситуация, связанная с большими трудностями и страданиями, дала медсёстрам возможность показать обществу значение и потребность в специализированной и профессиональной помощи. Общество выразило медсёстрам искреннюю благодарность за то, что они рискуют своей жизнью, чтобы помочь людям, страдающим от COVID-19 [49, 56].

Медицинские работники должны быть готовы к моральным дилеммам, с которыми они столкнутся во время пандемии COVID-19. Правильная подготовка персонала к работе и связанные с ней проблемы снижают риск проблем с психическим здоровьем. Им следует давать не ложные заверения, а полную и откровенную оценку того, с чем они столкнутся, без эвфемизмов и на простом профессиональном языке [80, 81, 82].

Для уменьшения изоляции медицинским работникам, работающим в больницах и ухаживающим за инфицированными пациентами, следует создать безопасные службы для предоставления психологического консультирования с использованием электронных устройств и приложений (таких как смартфоны и WeChat). Они должны проходить регулярный клинический скрининг на депрессию, тревожность и суицидальность со стороны психиатров. Для большинства медицинских работников эмоциональные и поведенческие реакции являются частью адаптивной реакции на чрезвычайный стресс, и методы психотерапии, например, основанные на модели адаптации к стрессу, могут оказаться полезными [76].

Для того, чтобы медсестры могли справиться со стрессом необходимо применять стратегии и способы самостоятельно справляться с трудностями, которые включали бы психологическую и жизненную адаптацию, альтруистические действия, командную поддержку и рациональное познание. Участие в различных способах самостоятельно справляться с трудностями, таких как физическая активность/упражнения, ежедневное пробуждение и позитивный настрой, религия или духовность, основанная на вере и медитации, может помочь медсёстрам работать более эффективно в пандемических отделениях [79].

Пандемия COVID-19 показала, что в области общественного здравоохранения требуется целенаправленная и очень ответственная поддержка медсестёр, которая должна включать множество заинтересованных сторон, включая, помимо прочего, старший медперсонал, государственных политиков, разработчиков технологий, администрацию больниц, а также членов более широкого сообщества. Решение и действия заинтересованных сторон могут играть центральную роль в оказании помощи медсёстрам при увеличении числа пациентов, клинической неопределённости и ограниченном доступе к

необходимому оборудованию. Только совместными усилиями можно выявить и снизить риски, связанные с выгоранием среди медсестёр интенсивной терапии [83].

Практическая и психологическая поддержка медсестёр важна для сохранения их здоровья в краткосрочной и долгосрочной перспективе, особенно в условиях высокого уровня профессионального стресса. Обеспечение психологического благополучия требует многоуровневого реагирования с различными компонентами в разное время, включающего стратегии, направленные на профилактику и лечение, а также стратегии/действия на разных уровнях, от организационных и коллективных ответов до тех, которые направлены на индивидуальную заботу о себе и взаимную поддержку. Ответ на конкретную беспрецедентную проблему COVID-19 также требует гибкой стратегии, поскольку потребности и требования, вероятно, изменятся в ходе ответных мер на пандемию. Кроме того, медсестры, работающие вне больниц неотложной помощи, работающие автономно или в составе разрозненных бригад на больших географических территориях, могут столкнуться с трудностями при получении поддержки. При этом выделяются физиологические потребности и потребности безопасности, взаимной поддержки, командной поддержки, роли и потребности управленцев и лидеров, а также потребности в долгосрочной поддержке восстановления [84, 85].

Психотерапия и психологическое лечение могут обеспечить медсёстрам соответствующую поддержку. Из-за определённых ограничений в отношении доступа к личным услугам по охране психического здоровья новый подход, такой как телепсихиатрия, может обеспечить психотерапевтическое управление или вмешательства. Кроме того, предоставление психологических материалов (например, книг, журналов по психическому здоровью), психологических ресурсов и консультирования или психотерапии может улучшить психическое здоровье медсестёр во время COVID-19. Медперсонал должен быть ориентирован на то, как и где получить доступ к этим услугам психосоциального и психического здоровья, и доступ к этим услугам должен быть облегчён [86, 87].

У медсестёр, не имеющих квалификацию в отделении интенсивной терапии, с большей вероятностью возникнет синдром посттравматического стресса и выгорание при переводе на работу в отделения интенсивной терапии. Поэтому необходимо предусмотреть включение новых медсестёр в программы обучения без отрыва от производства в рамках управления эпидемией. Важно создать рабочую среду, в которой медсестры, имеющие опыт работы с пандемическими заболеваниями, могут выступать в качестве наставников [88].

Важные аспекты опыта медсестёр в кризисных ситуациях, такие как взгляды на свою профессию, страхи, работу в трудных ситуациях, этические конфликты и моральный стресс, преодоление неопределённости ситуации и социальных реакций, могут служить основой для поиска решений при создании безопасной и надёжной системы здравоохранения [88].

Важно понимать, что не только медицинские работники несут единоличную ответственность за своё пси-

хическое здоровье, способность к состраданию и устойчивость к выгоранию, это общее дело всех заинтересованных структур, включая ответственность учреждения, где работает специалист. При этом надо комбинировать управления, основанные на общении, командной работе, медитации и/или внимательности, которые доказали свою эффективность [89, 90].

Следовательно, медицинским учреждениям должны быть предоставлены необходимые ресурсы для обеспечения достаточного количества персонала по уходу за пациентами, оказания психологической помощи и рекомендаций по этике для медицинских бригад и укрепления системы общественного здравоохранения, безопасной как для пациентов, так и для медицинских работников [91].

Таким образом, в зарубежных исследованиях отмечается, что выгорание среди групп медсестёр выше, чем среди других медицинских работников, особенно у молодых специалистов [38, 43]. В настоящее время отмечается увеличение числа медсестёр, приближающихся к пенсионному возрасту, нехватка медсестёр стала серьёзной проблемой во многих странах мира, и для увеличения количества квалифицированных специалистов применяют ускоренное возвращение недавно вышедших на пенсию медсестёр и разрешают ограниченную регистрацию медсестрам с международной квалификацией [40, 42].

Пандемия COVID-19 как один из факторов обострила проблему профессионального выгорания среди медицинских сестёр [67, 68, 69, 72]. В качестве причин профессионального выгорания приводится синдром усталости из-за сострадания, отсутствие признания, понимания важности их работы [34, 54, 55]. В ситуации COVID-19 медсестры показали обществу значение и потребность в специализированной и профессиональной помощи. Общество выразило медсестрам искреннюю благодарность за то, что они рискуют своей жизнью, чтобы помочь людям, страдающим от COVID-19 [49, 42].

Поддержка медсестёр, как с практической, так и с психологической точки зрения, необходима для сохранения их здоровья в краткосрочной и долгосрочной перспективе, особенно когда уровень стресса и эмоционального выгорания настолько высок [84].

Профессиональное выгорание среди медсестёр можно уменьшить за счёт повышения профессиональной уверенности, профессиональной самооценки и способности адаптироваться к рабочей среде [45, 46, 47]. Кроме того, повышение профессиональной ценности и профессиональной идентичности начинающих работать медсестёр может повысить удовлетворённость работой и снизить процент выгорания и текучести кадров среди них [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ зарубежных литературных исследований свидетельствует о большом интересе к проблеме профессионального выгорания. Отмечено, что выгорание не только приносит страдание работникам, но и оказывает отрицательное влияние на качество

работы, взаимодействие с пациентами и вызывает значимые экономические потери и текучесть высококвалифицированных кадров. Существуют разные подходы к управлению профессиональным выгоранием, но в настоящее время отсутствует единый подход. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, какие способы управления наиболее эффективны в конкретных группах населения, а также как можно объединить индивидуальные и организационные решения, чтобы добиться ещё большего улучшения благополучия медицинских работников. Профессиональное выгорание медицинских сестёр обострилось в период COVID-19, на что повлиял синдром усталости из-за сострадания, отсутствие признания, понимания важности их работы и нехватка специалистов. Всё вышесказанное обуславливает необходимость новых исследований, поиска и разработки новых методов управления профессиональным выгоранием.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Demerouti E, Bakke AB, Nachreiner F, Schaufeli WB. The job demands-resources model of burnout. *J Appl Psychol.* 2001; 86(3): 499-512. doi: 10.1037/0021-9010.86.3.499
2. Alarcon GM. A meta-analysis of burnout with job demands, resources, and attitudes. *J Vocat Behav.* 2011; 79(2): 549-562. doi: 10.1016/j.jvb.2011.03.007
3. Rosen CC, Dimotakis N, Cole MS, Taylor SG, Simon LS, Smith TA, et al. When challenges hinder: An investigation of when and how challenge stressors impact employee outcomes. *J Appl Psychol.* 2020; 105(10): 1181-1206. doi: 10.1037/apl0000483
4. Bakker AB, Demerouti E. Job demands-resources theory: Taking stock and looking forward. *J Occup Health Psychol.* 2017; 22(3): 273-285. doi: 10.1037/ocp0000056
5. Bakker AB, Vries JD. Job demands-resources theory and self-regulation: New explanations and remedies for job burnout. *Anxiety, Stress Coping.* 2021; 34(1): 1-21. doi: 10.1080/10615806.2020.1797695
6. Bakker AB, Oerlemans WG. Momentary work happiness as a function of enduring burnout and work engagement. *J Psychol.* 2016; 150(6): 755-778. doi: 10.1080/00223980.2016.1182888
7. Ford MT, Matthews RA, Wooldridge JD, Mishra V, Kakar UM, Strahan SR. How do occupational stressor-strain effects vary with time? A review and meta-analysis of the relevance of time lags in longitudinal studies. *Work Stress.* 2014; 28(1): 9-30. doi: 10.1080/02678373.2013.877096
8. Harari D, Swider BW, Steed LB, Breidenthal AP. Is perfect good? A meta-analysis of perfectionism in the workplace. *J Appl Psychol.* 2018; 103(10): 1121-1144. doi: 10.1037/apl0000324
9. Hill AP, Curran T. Multidimensional perfectionism and burnout: A meta-analysis. *Pers Soc Psychol Rev.* 2016; 20(3): 269-288. doi: 10.1177/1088868315596286
10. Vohs KD, Faber RJ. Spent resources: Self-regulatory resource availability affects impulse buying. *J Consum Res.* 2007; 33(4): 537-547. doi: 10.1086/510228
11. Stange JP, Alloy LB, Fresco DM. Inflexibility as a vulnerability to depression: A systematic qualitative review. *Clin Psychol (New York).* 2017; 24: 245-276. doi: 10.1111/cpsp.12201

12. Demerouti E, Peeters MC. Transmission of reduction-oriented crafting among colleagues: A diary study on the moderating role of working conditions. *J Occup Organ Psychol*. 2018; 91(2): 209-234. doi: 10.1111/joop.12196
13. Holman D, Axtell C. Can job redesign interventions influence a broad range of employee outcomes by changing multiple job characteristics? A quasi-experimental study. *J Occup Health Psychol*. 2016; 21(3): 284-295. doi: 10.1037/a0039962
14. Leone S, Huibers M, Knottnerus J, Kant IJ. The prognosis of burnout and prolonged fatigue in the working population: A comparison. *J Occup Environ Med*. 2008; 50(10): 1195-1202. doi: 10.1097/JOM.0b013e31817e7c05
15. Ahola K, Väänänen A, Koskinen A, Kouvonen A, Shirom A. Burnout as a predictor of all-cause mortality among industrial employees: A 10-year prospective register-linkage study. *J Psychosom Res*. 2010; 69(1): 51-57. doi: 10.1016/j.jpsychores.2010.01.002
16. Schaufeli WB, Leiter MP, Maslach C. Burnout: 35 years of research and practice. *Career Dev Int*. 2009; 14(3): 204-220. doi: 10.1108/13620430910966406
17. Kim HJ, Ji J, Kao D. Burnout and physical health among social workers: A three-year longitudinal study. *Social Work*. 2011; 56(3): 258-268. doi: 10.1093/sw/56.3.258
18. Ahola K, Hakanen JJ. Burnout and health. In: Leiter MP, Bakker AB, Maslach C. Burnout at work: A psychological perspective. *Psychology Press*. 2014; 10-31. doi: 10.4324/978131589416
19. Toppinen-Tanner S, Ojajarvi A, Väänänen A, Kalimo R, Jäppinen P. Burnout as a predictor of medically certified sick-leave absences and their diagnosed causes. *Behav Med*. 2005; 31(1): 18-32. doi: 10.3200/BMED.31.1.18-32
20. Taris TW. Is there a relationship between burnout and objective performance? A critical review of 16 studies. *Work Stress*. 2006; 20(4): 316-334. doi: 10.1080/02678370601065893
21. Sarabia-Cobo C, Pérez V, Lorena P, Hermosilla-Grijalbo C, Sáenz-Jalón M, Fernández-Rodríguez A, et al. Experiences of geriatric nurses in nursing home settings across four countries in the face of the COVID-19 pandemic. *J Adv Nurs*. 2020; 77(2): 869-878. doi: 10.1111/jan.14626
22. Ruiz-Fernández MD, Pérez-García E, Ortega-Galán ÁM. Quality of life in nursing professionals: Burnout, fatigue, and compassion satisfaction. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(4): 1253. doi: 10.3390/ijerph17041253
23. Nielsen K, Nielsen MB, Ogbonnaya C, Käsälä M, Saari E, Isaksson K. Workplace resources to improve both employee well-being and performance: A systematic review and meta-analysis. *Work Stress*. 2017; 31(2): 101-120. doi: 10.1080/02678373.2017.1304463
24. Panagioti M, Panagopoulou E, Bower P, Lewith G, Kontopantelis E, Chew-Graham C, et al. Controlled interventions to reduce burnout in physicians: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017; 177(2): 195-205. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.7674
25. Maricuțoiu L, Sava F, Butta O. The effectiveness of controlled interventions on employees' burnout: A meta-analysis. *J Occup Organ Psychol*. 2016; 89(1): 1-27. doi: 10.1111/joop.12099
26. Xanthopoulou D, Bakker AB, Demerouti E, Schaufeli WB. Reciprocal relationships between job resources, personal resources, and work engagement. *J Vocat Behav*. 2009; 74(3): 235-244. doi: 10.1016/j.jvb.2008.11.003
27. Xanthopoulou D, Bakker AB, Demerouti E, Schaufeli WB. Work engagement and financial returns: A diary study on the role of job and personal resources. *J Occup Organ Psychol*. 2009; 82(1): 183-200. doi: 10.1348/096317908X285633
28. West CP, Dyrbye LN, Erwin PJ, Shanafelt TD. Interventions to prevent and reduce physician burnout: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 388(10057): 2272-2281. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31279-X
29. Lesener T, Guys B, Wolter C. The job demands-resources model: A meta-analytic review of longitudinal studies. *Work Stress*. 2019; 33(1): 76-103. doi: 10.1080/02678373.2018.1529065
30. Sonnentag S, Fritz C. The recovery experience questionnaire: Development and validation of a measure assessing recuperation and unwinding from work. *J Occup Health Psychol*. 2007; 12(3): 204-221. doi: 10.1037/1076-8998.12.3.204
31. Bennett A, Bakker AB, Field JG. Daily recovery from work-related effort: A meta-analysis. *J Organ Behav*. 2018; 39(3): 262-275. doi: 10.1002/job.2217
32. Binnewies C, Sonnentag S, Mojza EJ. Daily performance at work: Feeling recovered in the morning as a predictor of day-level job performance. *J Organ Behav*. 2009; 30(1): 67-93. doi: 10.1002/job.541
33. Fiabane E, Giorgi I, Squazzin C, Argentero P. Work engagement and occupational stress in nurses and other healthcare workers: The role of organisational and personal factors. *J Clin Nurs*. 2013; 22(17-18): 2614-2624. doi: 10.1111/jocn.12084
34. Ruiz-Fernández MD, Pérez-García E, Ortega-Galán ÁM. Quality of life in nursing professionals: Burnout, fatigue, and compassion satisfaction. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(4): 1253. doi: 10.3390/ijerph17041253
35. Peterson SA, Wolkow AP, Lockley SW, O'Brien CS, Qadri S, Sullivan JP, et al. Associations between shift work characteristics, shift work schedules, sleep and burnout in North American police officers: A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019; 9(11): e030302. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030302
36. Rodrigues H, Cobucci R, Oliveira A, Cabral JV, Medeiros L, Gurgel K, et al. Burnout syndrome among medical residents: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13(11): e0206840. doi: 10.1371/journal.pone.0206840
37. Smetackova I, Viktorova I, Pavlas Martanova V, Pachova A, Francova V, Stech S. Teachers between job satisfaction and burnout syndrome: What makes difference in Czech elementary schools. *Front Psychol*. 2019; 10: 2287. doi: 10.3389/fpsyg.2019.02287
38. Aiken LH, Clarke SP, Sloane DM, Sochalski J, Silber JH. Hospital nurse staffing and patient mortality, nurse burnout, and job dissatisfaction. *JAMA*. 2002; 288(16): 1987-1993. doi: 10.1001/jama.288.16.1987
39. Jang I, Oh D, Kim YS. Factors associated with nursing students' willingness to care for older adults in Korea and the United States. *Int J Nurs Sci*. 2019; 6(4): 426-431. doi: 10.1016/j.ijnss.2019.09.004
40. Buchan J, Duffield C, Jordan A. 'Solving' nursing shortages: Do we need a New Agenda? *J Nurs Manag*. 2015; 23(5): 543-545. doi: 10.1111/jonm.12315
41. Liu W, Zhao S, Shi L, Zhang Z, Liu X, Li LI, et al. Workplace violence, job satisfaction, burnout, perceived organizational support and their effects on turnover intention among Chinese nurses in tertiary hospitals: A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018; 8(6): e019525. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019525

42. Alharbi J, Jackson D, Usher K. The potential for COVID-19 to contribute to compassion fatigue in critical care nurses. *J Clin Nurs*. 2020; 29(15-16): 2762-2764. doi: 10.1111/jocn.15314
43. Chao M, Shih CT, Hsu SF. Nurse occupational burnout and patient-rated quality of care: The boundary conditions of emotional intelligence and demographic profiles. *Jpn J Nurs Sci*. 2016; 13(1): 156-165. doi: 10.1111/jjns.12100
44. Salyers MP, Fukui S, Rollins AL, Firmin R, Gearhart T, Noll JP, et al. Burnout and self-reported quality of care in community mental health. *Adm Policy Ment Health*. 2015; 42(1): 61-69. doi: 10.1007/s10488-014-0544-6
45. Fallatah F, Laschinger HK, Read EA. The effects of authentic leadership, organizational identification, and occupational coping self-efficacy on new graduate nurses' job turnover intentions in Canada. *Nurs Outlook*. 2017; 65(2): 172-183. doi: 10.1016/j.outlook.2016.11.020
46. Ortiz J. New graduate nurses' experiences about lack of professional confidence. *Nurse Educ Pract*. 2016; 19: 19-24. doi: 10.1016/j.nepr.2016.04.001
47. Shi YU, Guo H, Zhang S, Xie F, Wang J, Sun Z, et al. Impact of workplace incivility against new nurses on job burn-out: A cross-sectional study in China. *BMJ Open*. 2018; 8(4): e20461. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020461
48. Zhang Y, Wu J, Fang Z, Zhang Y, Wong FK. Newly graduated nurses' intention to leave in their first year of practice in Shanghai: A longitudinal study. *Nurs Outlook*. 2017; 65(2): 202-211. doi: 10.1016/j.outlook.2016.10.007
49. Avanzi L, Schuh SC, Fraccaroli F, Dick R. Why does organizational identification relate to reduced employee burnout? The mediating influence of social support and collective efficacy. *Work Stress*. 2015; 29(1): 1-10. doi: 10.1080/02678373.2015.1004225
50. Martínez-Íñigo D, Totterdell P. The mediating role of distributive justice perceptions in the relationship between emotion regulation and emotional exhaustion in healthcare workers. *Work Stress*. 2016; 30(1): 26-45. doi: 10.1080/02678373.2015.1126768
51. Salvagioni DAJ, Melanda FN, Mesas AE, Gonzalez AD, Gabani FL, Andrade SM. Physical, psychological and occupational consequences of job burnout: A systematic review of prospective studies. *PLoS One*. 2017; 12(10): e0185781. doi: 10.1371/journal.pone.0185781
52. Xiang YT, Yang Y, Li W, Zhang L, Zhang Q, Cheung T, et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7(3): 228-229. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30046-8
53. Chen Q, Liang M, Li Y, Guo J, Fei D, Wang L, et al. Mental health care for medical staff in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry*. 2020; 395(10223): 470-473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
54. Chen YF, Crant N, Wang JM, Kou N, Qin Y, Yu Y, et al. When there is a will there is a way: The role of proactive personality in combating COVID-19. *J Appl Psychol*. 2021; 106(2): 199-213. doi: 10.1037/apl0000865
55. Porter CM, Posthuma RA, Maertz CP, Joplin JR, Rigby J, Gordon M, et al. On-the-job and off-the-job embeddedness differentially influence relationships between informal job search and turnover. *J Appl Psychol*. 2019; 104(5): 678-689. doi: 10.1037/apl0000375
56. Alharbi J, Jackson D, Usher K. The potential for COVID-19 to contribute to compassion fatigue in critical care nurses. *J Clin Nurs*. 2020; 29(15-16): 2762-2764. doi: 10.1111/jocn.15314
57. Nolte AG, Downing C, Temane A, Hastings-Tolsma M. Compassion fatigue in nurses: A metasynthesis. *J Clin Nurs*. 2017; 26(23-24): 4364-4378. doi: 10.1111/jocn.13766
58. Sabo B. Reflecting on the concept of compassion fatigue. *OJIN*. 2011; 16(1): 1. doi: 10.3912/OJIN.Vol16No01Man0
59. Shanafelt T, Ripp J, Trockel M. Understanding and addressing sources of anxiety among health care professionals during the COVID-19 pandemic. *JAMA*. 2020; 323(21): 2133-2134. doi: 10.1001/jama.2020.5893
60. Xiang YT, Yang Y, Li W, Zhang L, Zhang Q, Cheung T, et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7(3): 228-229. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30046-8
61. Chen Q, Liang M, Li Y, Guo J, Fei D, Wang L, et al. Mental health care for medical staff in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7(4): e15-e16. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30078-X
62. Pasarón R. Nurse practitioner job satisfaction: Looking for successful outcomes. *J Clin Nurs*. 2013; 22(17-18): 2593-2604. doi: 10.1111/j.1365-2702.2012.04331.x
63. Aryankhesal A, Mohammadibakhsh R, Hamidi Y, Alidoost S, Behzadifar M, Sohrabi R, et al. Interventions on reducing burnout in physicians and nurses: A systematic review. *Med J Islam Repub Iran*. 2019; 33(1): 77. doi: 10.34171/mjiri.33.77
64. Brito-Pons G, Librada-Flores S. Compassion in palliative care: A review. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2018; 12(4): 472-479. doi: 10.1097/SPC.0000000000000393
65. Crawford P, Brown B, Kvargarsnes M, Gilbert P. The design of compassionate care. *J Clin Nurs*. 2014; 23(23-24): 3589-3599. doi: 10.1111/jocn.12632
66. Mo Y, Deng L, Zhang L, Lang Q, Liao C, Wang N, et al. Work stress among Chinese nurses to support Wuhan in fighting against COVID-19 epidemic. *J Nurs Manag*. 2020; 28(5): 1002-1009. doi: 10.1111/jonm.13014
67. Nemati M, Ebrahimi B, Nemati F. Assessment of Iranian nurses' knowledge and anxiety toward COVID-19 during the current outbreak in Iran. *Arch Clin Infect Dis*. 2020; 15(COVID-19): e102848. doi: 10.5812/archcid.102848
68. Wu Y, Wang J, Luo C, Hu S, Lin X, Anderson AE, et al. A comparison of burnout frequency among oncology physicians and nurses working on the front lines and usual wards during the COVID-19 epidemic in Wuhan, China. *J Pain Symptom Manage*. 2020; 60(1): 60-65. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.04.008
69. Kaushik D. Global health care worker burnout is high and 'unsustainable'. *EclinicalMedicine*. 2021; 35: 100808. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100808
70. Kane L. *Medscape US and international physicians' COVID-19 experience report: Risk, burnout, loneliness*. URL: <https://www.medscape.com/slideshow/2020-physician-covid-experience-6013151> [date of access: 10.03.2021].
71. Ahorsu DK, Lin CY, Imani V, Saffari M, Griffiths MD, Pakpour AH. The fear of COVID-19 scale: Development and initial validation. *Int J Ment Health Addict*. 2020; 1-9. doi: 10.1007/s11469-020-00270-8
72. Alharbi J, Jackson D, Usher K. The potential for COVID-19 to contribute to compassion fatigue in critical care nurses. *J Clin Nurs*. 2020; 29(15-16): 2762-2764. doi: 10.1111/jocn.15314
73. Kameg BN. Psychiatric-mental health nursing leadership during coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2021; 28(4): 507-508. doi: 10.1111/JPM.12662

74. Labrague LJ, de Los Santos J. COVID-19 anxiety among frontline nurses: Predictive role of organisational support, personal resilience and social support. *J Nurs Manag.* 2020; 28(7): 1653-1661. doi: 10.1111/jonm.13121
75. López-Alegría F, Carlos Oyanedel J, Rivera-López G. Burn-out syndrome in Chilean midwifery students. *SAGE Open.* 2020; 10(1). doi: 10.1177/2158244020902090
76. Iversen AC, Fear NT, Ehlers A, Hacker Hughes J, Hull L, Earnshaw M, et al. Risk factors for post-traumatic stress disorder among UK Armed Forces personnel. *Psychol Med.* 2008; 38(4): 511-522. doi: 10.1017/S0033291708002778
77. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence. *Lancet.* 2020; 395(10227): 912-920. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8
78. Demirci AD, Oruc M, Kabukcuoglu K. 'It was difficult, but our struggle to touch lives gave us strength': The experience of nurses working on COVID-19 wards. *J Clin Nurs.* 2020; 30(5-6): 732-741. doi: 10.1111/jocn.15602
79. Muz G, Yüce GE. Experiences of nurses caring for patients with COVID-19 in Turkey: A phenomenological enquiry. *J Nurs Manag.* 2021; 29(5): 1026-1035. doi: 10.1111/jonm.13240
80. Cohen IG, Crespo AM, White DB. Potential legal liability for withdrawing or withholding ventilators during COVID-19: Assessing the risks and identifying needed reforms. *JAMA.* 2020; 323(19): 1901-1902. doi: 10.1001/jama.2020.5442
81. Liu D, Chen Y, Li N. Tackling the negative impact of COVID-19 on work engagement and taking charge: A multi-study investigation of frontline health workers. *J Appl Psychol.* 2021; 106(2): 185-198. doi: 10.1037/apl0000866
82. Koutsimani P, Montgomery A, Georganta K. The relationship between burnout, depression, and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychol.* 2019; 10: 284. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00284
83. Adams JG, Walls RM. Supporting the health care workforce during the COVID-19 global epidemic. *JAMA.* 2020; 323(15): 1439-1440. doi: 10.1001/jama.2020.3972
84. Jackson D, Bradbury-Jones C, Baptiste D, Gelling L, Morin K, Neville S, et al. Life in the pandemic: Some reflections on nursing in the context of COVID-19. *J Clin Nurs.* 2020; 29(13-14): 2041-2043. doi: 10.1111/jocn.15257
85. Maben J, Bridges J. Covid-19: Supporting nurses' psychological and mental health. *J Clin Nurs.* 2020; 29(15-16): 2742-2750. doi: 10.1111/jocn.15307
86. Canady VA. COVID-19 outbreak represents a new way of mental health service delivery. *Mental Health Weekly.* 2020; 30(12): 1-4. doi: 10.1002/mhw.32282
87. Kang L, Ma S, Chen M, Yang J, Wang Y, Li R, et al. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: A cross-sectional study. *Brain Behav Immun.* 2020; 87: 11-17. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.028
88. Brito-Pons G, Librada-Flores S. Compassion in palliative care: A review. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2018; 12(4): 472-479. doi: 10.1097/SPC.0000000000000393
89. Zhu Y, Chen T, Wang J, Wang M, Johnson RE, Jin Y. How critical activities within COVID-19 intensive care units increase nurses' daily occupational calling. *J Appl Psychol.* 2021; 106(1): 4-14. doi: 10.1037/apl0000853
90. Ruiz-Fernández MD, Ramos-Pichardo JD, Ibáñez-Masero O, Cabrera-Troya J, Carmona-Rega MI. Compassion fatigue, burnout, compassion satisfaction and perceived stress in health-care professionals during the COVID-19 health crisis in Spain. *J Clin Nurs.* 2020; 29(21-22): 4321-4330. doi: 10.1111/jocn.15469
91. Kim C, Lee Y. Effects of compassion competence on missed nursing care, professional quality of life, and quality of life among Korean nurses. *J Nurs Manag.* 2020; 28(8): 2118-2127. doi: 10.1111/jonm.13004

Сведения об авторах

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>

Хаптанова Валентина Абавна – 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>

Песков Вадим Павлович – кандидат психологических наук, доцент Института педагогики и психологии образования, ФГБОУ ВО «Московский государственный педагогический университет», e-mail: vpeskov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6511-4442>

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>

Information about the authors

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>

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>

Vadim P. Peskov – Cand. Sc. (Psychol.), Associate Professor at the Institute of Pedagogy and Psychology of Education, Moscow State Pedagogical University, e-mail: vpeskov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6511-4442>

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>

СТОМАТОЛОГИЯ DENTISTRY

ВЛИЯНИЕ ТЕМАТИЧЕСКОГО ОБУЧЕНИЯ НА НАВЫК РАСШИФРОВКИ СНИМКОВ АУТОФЛУОРЕСЦЕНЦИИ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА

**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. Несмотря на простоту выполнения, безвредность, безболезненность и быстроту исследования, метод аутофлуоресценции не относится к рутинным и часто используемым из-за зависимости от навыка врача-стоматолога в расшифровке получаемой визуализации. О необходимости тематического обучения врачей-стоматологов для широкого внедрения метода аутофлуоресценции в практику высказываются зарубежные и отечественные исследователи. Данных, доказывающих влияние обучения на навык расшифровки снимков аутофлуоресценции и показывающих зависимость навыка от продолжительности обучения, его периодичности и частоты, нет.

Цель исследования: провести сравнительный анализ результатов расшифровки снимков аутофлуоресценции слизистой полости рта врачами-стоматологами до и после тематического обучения.

Материалы и методы. В рамках исследования 308 врачей-стоматологов до и после тематического обучения расшифровывали 20 снимков аутофлуоресценции слизистой полости рта, из них 10 снимков потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта, 10 снимков доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий. Положительными результатами расшифровки считались правильно идентифицированные изменения слизистой, представленные на снимке аутофлуоресценции. Результаты оценивались относительно продолжительности обучения и его периодичности с учётом длительности перерывов по среднему числу положительных результатов.

Результаты. До тематического обучения врачи-стоматологи в среднем расшифровывали $8,41 \pm 4,89$ снимка, после обучения – $12,11 \pm 3,12$ снимка. Разница до и после тематического обучения между числом положительных результатов расшифровки снимков аутофлуоресценции статистически значима ($t = -14,1$; $p < 0,001$). Между тремя группами, которые обучались 6, 12 и 18 часов, значимой разницы в результатах расшифровки потенциально злокачественных заболеваний полости рта ($F = 1,67$; $p = 0,190$) и доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий ($F = 0,647$; $p = 0,524$) нет. Имеется корреляция длительности перерыва обучения с положительными результатами расшифровки ($r = -0,3376$; $p < 0,001$). Положительные результаты расшифровки аутофлуоресценции при регулярном ежемесячном 6-часовом обучении имели возрастающую значимую динамику ($12,11 \pm 3,12$ и $13,22 \pm 1,76$, $t = -3,41$, $p = 0,001$; $13,22 \pm 1,76$ и $14,40 \pm 1,81$, $t = -4,74$, $p < 0,001$). **Заключение.** Тематическое обучение улучшает навык расшифровки снимков аутофлуоресценции у врачей-стоматологов. Регулярность краткосрочного обучения важнее для поддержания навыка расшифровки, чем продолжительность обучения.

Ключевые слова: аутофлуоресценция, обучение, злокачественные заболевания слизистой полости рта, заболевания слизистой полости рта

Для цитирования: Рыхлевич А.А., Сандаков Я.П., Кочубей А.В., Кочубей В.В. Влияние тематического обучения на навык расшифровки снимков аутофлуоресценции слизистой полости рта. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 157-166. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.15

Статья получена: 23.08.2021

Статья принята: 06.10.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

THE INFLUENCE OF SUBJECT LEARNING ON THE SKILLS OF DECODING AUTOFLUORESCENT IMAGES OF THE ORAL MUCOSA

Rykhlevich A.A.¹,
Sandakov Ya.P.¹,
Kochubey 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. Despite the ease of implementation, harmlessness, painlessness and speed of the study, the method of autofluorescence does not belong to the routine and often used because of the dependence on the skill of the dentist in interpretation of the resulting visualization. Foreign and domestic researchers speak about the need for thematic training of dentists for the widespread introduction of the autofluorescence method into practice. There is no data proving the influence of training on the skill of interpretation autofluorescence images and showing the dependence of the skill on the duration of training and its frequency.

The aim of the study was to conduct a comparative analysis of the results of interpreting autofluorescence images of the oral mucosa by dentists before and after thematic training.

Methods. 308 dentists interpreted 20 images of autofluorescence of the oral mucosa before and after the thematic training, 10 of them were of potentially malignant diseases of the oral mucosa, 10 – of benign lesions and parapsychological anomalies. Correctly identified mucosal changes presented in the autofluorescence image were considered positive results of decoding. The results were evaluated relative to the duration of training and its frequency, taking into account the duration of breaks, according to the average number of positive results.

Results. Before the thematic training, dentists on average decoded 8.41 ± 4.89 images, after training – 12.11 ± 3.12 images. The difference before and after the thematic training between the number of positive results of interpretation autofluorescence images is statistically significant ($t = -14.1, p < 0.001$). There was no significant difference in the results of interpretation potentially malignant oral diseases ($F = 1.67; p = 0.190$) and benign lesions and conditions ($F = 0.647; p = 0.524$) between the three groups that studied for 6, 12 and 18 hours. There is a correlation to the duration of the interruption of training with positive results of decoding ($r = -0.3376; p < 0.001$). The positive results of interpretation of autofluorescence with regular monthly 6-hour training had significant increasing trends (12.11 ± 3.12 and $13.22 \pm 1.76, t = -3.41, p = 0.001; 13.22 \pm 1.76$ and $14.40 \pm 1.81, t = -4.74, p < 0.001$).

Conclusion. Thematic training improves the skill of interpretation autofluorescence images in dentists. The regularity of short-term training is more important for maintaining the interpretation skill than the duration of training.

Key words: autofluorescence, training, malignant diseases of the oral mucosa, diseases of the oral mucosa

Received: 23.08.2021
Accepted: 06.10.2021
Published: 17.11.2021

For citation: Rykhlevich A.A., Sandakov Ya.P., Kochubey A.V., Kochubey V.V. The influence of subject learning on the skills of decoding autofluorescent images of the oral mucosa. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 157-166. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.15

ВВЕДЕНИЕ

Рак слизистой оболочки полости рта в настоящее время не подходит под критерии заболевания, поддающегося скринингу [1]. В большинстве случаев этому раку предшествуют клинические процессы, в совокупности называемые потенциально злокачественными расстройствами слизистой рта [2, 3], возникающие в значительной степени при полном отсутствии какого-либо идентифицируемого фактора риска, особенно у молодых людей [4, 5]. Общая частота злокачественной трансформации потенциально злокачественных расстройств полости рта составляет 7,9 % [6].

ВОЗ относит к потенциально злокачественным расстройствам полости рта: лейкоплакию, эритроплакию, эритролейкоплакию, оральный субмукозный фиброз, врождённый дискератоз, кератоз от бездымного табака, поражения неба при реверсном курении (зажжённый конец сигареты в полости рта), хронический кандидоз, красный плоский лишай, дискоидную красную волчанку, сифилитический глоссит, актинический кератоз (только губ) [7, 8].

Многочисленные исследования подтверждают, что диагностирование потенциально злокачественных расстройств может значительно снизить заболеваемость и повысить частоту выживаемости до 75–90 % [9, 10]. Раннее обнаружение потенциально злокачественных расстройств слизистой полости рта улучшает качество жизни пациентов, а также экономически выгодно для системы здравоохранения и пациента [11].

В рамках национального стоматологического эпидемиологического обследования граждан РФ среди взрослого населения на основе визуального осмотра определены следующие показатели распространённости некоторых потенциально злокачественных расстройств полости рта: лейкоплакия – 2,10 %, стоматит – 4,68 %, красный плоский лишай – 0,48 % [12].

Доказано, что стандартный визуальный осмотр и пальпация поражений полости рта не являются объективными и надёжными методами для дифференциации поражений на разных стадиях [10]. Значительно улучшить раннее выявление потенциально злокачественных расстройств полости рта позволяют современные методы дополнительной диагностики, которые обнаруживают до 99 % всех раков и предраковых состояний [13], неинвазивны и сообщают немедленные результаты [14].

Наиболее известным способом клинического выявления потенциально злокачественных расстройств полости рта является метод аутофлуоресценции [15, 16]. Чувствительность и специфичность метода составляет 86 и 72 % соответственно, в то время как у клинического обследования показатель чувствительности – 63 %, а специфичности – 78 % [17]. Несмотря на простоту выполнения, безвредность, безболезненность и быстроту исследования, метод аутофлуоресценции не относится к рутинным и часто используемым из-за зависимости от навыка врача-стоматолога в расшифровке получаемой визуализации [18, 19]. Исследователи также указывают на необходимость тематического обучения

врачей-стоматологов для широкого внедрения метода аутофлуоресценции в практику [20–22]. Более того, при реализации национальной программы онкоскрининга предраковых и онкологических заболеваний полости рта более 500 врачей-стоматологов прошли обучение по применению аутофлуоресценции [21, 22]. Однако нет данных, доказывающих влияние обучения по разработанной рабочей программе на навык расшифровки снимков аутофлуоресценции, также нет исследований, показывающих зависимость навыка от продолжительности обучения, его регулярности, дискретности, частоты.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ результатов расшифровки снимков аутофлуоресценции слизистой полости рта врачами-стоматологами до и после тематического обучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Навык расшифровки снимков аутофлуоресценции до и после тематического обучения оценивался через число положительных результатов расшифровки снимков врачами-стоматологами, оказывающими помощь в амбулаторных условиях. В исследовании приняли участие 308 врачей-стоматологов, получавших дополнительное профессиональное образование в Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России с 2015 по 2020 г. Расшифровка снимков после тематического обучения проводилась в трех группах: 1-я группа (103 чел.) – после 6-часового обучения, 2-я (103 чел.) – после 12-часового обучения, 3-я (102 чел.) – после 18-часового обучения. Также отдельно были сформированы три группы с разным перерывом в обучении: группа А (102 чел.) – перерыв в обучении 1 месяц, Б (104 чел.) – перерыв в обучении 2 месяца, В (102 чел.) – перерыв в обучении 3 месяца.

Параллельно группа А дважды после первого обучения с перерывом в один месяц прошла 6-часовое тематическое обучение. Результаты расшифровки снимков аутофлуоресценции в группе А фиксировались шесть раз: сразу после каждого 6-часового обучения и через месяц после каждого обучения.

Численность общей группы превышает число необходимой (306 единиц) выборки для уровня статистической значимости 0,05 при численности генеральной совокупности 1509 человек. Генеральной совокупностью считалось число физических лиц основных работников на занятых должностях в подразделениях, оказывающих стоматологическую помощь в амбулаторных условиях в городе Москве в 2015 г.

Численность малых групп превышала объём необходимой выборки (100 единиц) для исследований средней точности с уровнем статистической значимости 0,05, рассчитанный по методике К.А. Отдельновой [23].

Средний возраст лиц, участвовавших в исследовании, составил $43,1 \pm 8,67$ года, средний стаж – $18,3 \pm 4,49$ года. Среди участников исследования мужчин было 128 (41,6 %), женщин – 180 (58,4 %), без квалификационной категории – 156 (50,6 %) человек, со второй квалификационной категорией – 20 (6,5 %) человек, первой квалификационной категорией – 57 (18,5 %) человек, высшей квалификационной категорией – 75 (24,4 %) человек, без учёной степени – 278 (90,3 %), со степенью кандидата медицинских наук – 26 (8,4 %) человек, заведующих отделением – 44 (14,3 %) человека, доктора медицинских наук – 4 (1,3 %). В общей группе участников исследования было 86 (27,9 %) врачей-стоматологов общего профиля, 93 (30,2 %) врача-стоматолога хирурга, 129 (41,9 %) врачей-стоматологов терапевтов.

Характеристика участников малых групп представлена в таблице 1.

Разницы в возрасте ($F = 0,012$; $p = 0,988$) и стаже ($F = 0,010$; $p = 0,990$) в малых группах 1, 2, 3 и в возрасте ($F = 0,008$; $p = 0,992$) и стаже ($F = 0,008$; $p = 0,992$) в малых группах А, Б, В нет.

Доля мужчин и женщин ($\chi^2 = 0,037$; $p = 0,809$), лиц с квалификационной категорией ($\chi^2 = 0,06$; $p = 0,570$), учёной степенью ($\chi^2 = 0,094$; $p = 0,260$), заведующих отделениями ($\chi^2 = 0,56$; $p = 0,616$) в малых группах 1, 2 и 3 не отлича-

ется. Доля мужчин и женщин ($\chi^2 = 0,035$; $p = 0,831$), лиц с квалификационной категорией ($\chi^2 = 0,062$; $p = 0,554$), учёной степенью ($\chi^2 = 0,096$; $p = 0,240$), заведующих отделениями ($\chi^2 = 0,059$; $p = 0,588$) в малых группах А, Б и В также одинакова.

На всех этапах исследования и во всех группах использовалось 20 снимков аутофлуоресценции. Потенциально злокачественные заболевания слизистой полости рта представлены 10 снимками: 3 снимка лейкоплакии, 2 – эритроплакии, 2 – красного плоского лишая, 3 – хронического гиперпластического кандидоза. Доброкачественные поражения вместе с парафизиологическими аномалиями (гранулы Фордайса, экзогенные и эндогенные пигментации, прикусывание щеки, белый губчатый невус, географический язык) были даны на 10 снимках. Снимки даны в виде электронного изображения с разрешением 1920×1080 dpi. Участники исследования не знали число снимков потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта, доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий. Файлы, содержащие снимки, были пронумерованы арабскими цифрами от 1 до 20. Таблицы для представления результатов содержали номера снимков с перечислением напротив каждого снимка 5 позиций: 1) лейкоплакия, 2) эритроплакия, 3) красный плоский лишай, 4) хрони-

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF THE PARTICIPANTS OF THE RESEARCH

Параметр	Группы					
	1-я	2-я	3-я	А	Б	В
М, абс.	45	43	40	40	45	43
Ж, абс.	58	60	62	62	59	59
Средний возраст, лет	$43,05 \pm 8,73$	$43,23 \pm 8,74$	$43,16 \pm 8,61$	$43,15 \pm 8,59$	$43,22 \pm 8,86$	$43,07 \pm 8,63$
Средний стаж, лет	$18,18 \pm 9,57$	$18,37 \pm 9,52$	$18,30 \pm 9,47$	$18,29 \pm 9,45$	$18,37 \pm 9,70$	$18,20 \pm 9,40$
Нет квалификационной категории, абс.	51	49	56	56	51	49
Вторая квалификационная категория, абс.	7	10	3	3	7	10
Первая квалификационная категория, абс.	21	17	19	19	21	17
Высшая квалификационная категория, абс.	24	27	24	24	25	26
Нет ученой степени, абс.	89	96	93	93	90	95
Кандидаты медицинских наук, абс.	13	7	6	6	13	7
Доктора медицинских наук, абс.	1	0	3	3	1	0
Врачи, абс.	91	88	85	86	92	86
Заведующие отделениями, абс.	12	15	17	16	12	16

ческий кандидоз, 5) доброкачественное поражение/парафизиологическая аномалия. Участнику предлагалось подчеркнуть позицию, которая, по его мнению, изображена на снимке под соответствующим номером. На каждом этапе исследования для всех малых групп нумерация снимков менялась.

Результаты засчитывались как положительные при правильном определении конкретного заболевания для потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта и правильном отнесении изображения к группе, без детализации, для доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий.

Практический навык расшифровки снимков аутофлуоресценции оценивался по средней величине положительных результатов в группе. Максимально возможное число положительных результатов по всем снимкам аутофлуоресценции равно 20, отдельно для потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта – 10 и для доброкачественных поражений вместе с парафизиологическими аномалиями – 10.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы SPSS, версия 22.0 (IBM Corp., США). Сравнение средних величин двух независимых выборок выполнено через тест Стьюдента, более двух независимых выборок – через однофакторный дисперсионный анализ, процентных долей выборок – путём расчёта критерия Фишера. Сила и направление корреляции между признаками оценивались по критерию Пирсона. Величины, соответствующие уровню значимости $< 0,05$, считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До тематического усовершенствования врачей-стоматологи в среднем верно расшифровывали $8,41 \pm 4,89$ снимка аутофлуоресценции: $3,85 \pm 2,47$ снимка потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта, $4,56 \pm 2,47$ снимка доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий. До тематического обучения врачи-стоматологи чаще правильно расшифровывали снимки доброкачественных поражений вместе с парафизиологическими аномалиями, чем потенциально злокачественных заболеваний полости рта ($t = -17,0; p < 0,001$).

ТАБЛИЦА 2
РЕЗУЛЬТАТЫ РАСШИФРОВКИ СНИМКОВ
АУТОФЛУОРЕСЦЕНЦИИ В ГРУППАХ С РАЗНОЙ
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ОБУЧЕНИЯ

Положительные результаты	1-я группа (6 часов обучения)	2-я группа (12 часов обучения)	3-я группа (18 часов обучения)
Всего потенциально злокачественных заболеваний полости рта	$5,69 \pm 2,08$	$5,91 \pm 1,84$	$6,19 \pm 1,81$
Доброкачественные поражения и парафизиологические аномалии	$6,31 \pm 2,10$	$6,17 \pm 1,99$	$6,48 \pm 1,87$

Среднее число правильных расшифровок по группам, сформированным по характеристикам участников исследования, дано в ранее опубликованной авторской статье [24].

После тематического обучения, куда вошли результаты участников с разной продолжительностью обучения, дана верная расшифровка $12,11 \pm 3,12$ снимка аутофлуоресценции: $5,79 \pm 1,74$ снимка потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта, $6,32 \pm 1,98$ снимка доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий. После тематического обучения разница между положительными результатами расшифровки потенциально злокачественных заболеваний слизистой полости рта и доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий сохраняется ($t = -4,56; p < 0,001$). После обучения сохраняется имевшаяся до обучения корреляция положительных результатов расшифровки потенциально злокачественных заболеваний полости рта и положительных результатов определения доброкачественных поражений вместе с парафизиологическими аномалиями ($r = -0,48; p < 0,001$).

Разница до и после тематического обучения между числом положительных результатов расшифровки снимков аутофлуоресценции ($t = -14,1; p < 0,001$), потенциально злокачественных заболеваний полости рта ($t = -20,6; p < 0,001$) и доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий ($t = -10,4; p < 0,001$) статистически значима.

Между тремя группами, которые обучались 6, 12 и 18 часов, статистически значимой разницы в результатах расшифровки потенциально злокачественных заболеваний полости рта ($F = 1,67; p = 0,190$) нет. Также нет статистически значимой разницы в частоте правильных трактовок визуализации доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий ($F = 0,647; p = 0,524$) среди лиц, обучавшихся разное количество часов. Среднее число правильных ответов в отношении потенциально злокачественных заболеваний полости рта и доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий по группам обучения представлено в таблице 2.

Среднее число положительных результатов расшифровки снимков аутофлуоресценции потенциально злокачественных заболеваний полости рта и доброкачественных поражений вместе с парафизиологическими аномалиями в группах с разными перерывами в обучении дано в таблице 3.

TABLE 2
RESULTS OF INTERPRETATION AUTOFLUORESCENCE
IMAGES IN GROUPS WITH DIFFERENT TRAINING
DURATION

ТАБЛИЦА 3
РЕЗУЛЬТАТЫ РАСШИФРОВКИ СНИМКОВ
АУТОФЛУОРЕСЦЕНЦИИ В ГРУППАХ С РАЗНОЙ
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ПЕРЕРЫВОВ В ОБУЧЕНИИ

Положительные результаты	Группа А (перерыв 1 месяц)	Группа Б (перерыв 2 месяца)	Группа В (перерыв 3 месяца)
Всего потенциально злокачественных заболеваний полости рта	5,80 ± 1,13	4,77 ± 0,67	4,19 ± 2,50
Доброкачественные поражения и парафизиологические аномалии	6,32 ± 1,64	5,76 ± 1,68	5,39 ± 1,54

TABLE 3
RESULTS OF INTERPRETATION AUTOFLUORESCENCE
IMAGES IN GROUPS WITH DIFFERENT DURATION
OF BREAKS IN TRAINING

ТАБЛИЦА 4
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАСШИФРОВКИ
СНИМКОВ АУТОФЛУОРЕСЦЕНЦИИ ПОСЛЕ
ТРЕХКРАТНОГО ЕЖЕМЕСЯЧНОГО ОБУЧЕНИЯ

Периоды измерения результатов расшифровки	Среднее число положительных результатов	Статистическая значимость (p) при сравнении с предыдущим результатом
После 1-го обучения	12,11 ± 3,12	
Через месяц после 1-го обучения	12,13 ± 1,72	0,950
После 2-го обучения	13,22 ± 1,76	< 0,001
Через месяц после 2-го обучения	13,15 ± 1,77	0,812
После 3-го обучения	14,40 ± 1,81	< 0,001
Через месяц после 3-го обучения	14,38 ± 1,80	0,938

TABLE 4
POSITIVE RESULTS OF INTERPRETATION
AUTOFLUORESCENCE IMAGES AFTER THREE
MONTHLY TRAINING

Обнаружена статистически значимая разница в числе положительных результатов расшифровки в отношении потенциально злокачественных заболеваний полости рта между лицами, перерыв в обучении которых составлял 1 месяц и 2 месяца ($t = -7,98$; $p < 0,001$), 2 месяца и 3 месяца ($t = -2,30$; $p = 0,023$). Имеется корреляция длительности перерыва обучения с положительными результатами расшифровки ($r = -0,3376$; $p < 0,001$). Среднее число положительных результатов расшифровки потенциально злокачественных заболеваний полости рта после обучения ($5,79 \pm 1,74$) и после месячного перерыва одинакова ($t = -0,08$; $p = 0,935$). Есть отрицательная разница в частоте положительных расшифровок снимков аутофлуоресценции после обучения и после двухмесячного перерыва ($t = -5,84$; $p < 0,001$), а также после обучения и после трёхмесячного перерыва ($t = -7,18$; $p < 0,001$). Частота положительных результатов расшифровки после трёхмесячного перерыва статистически значимо больше, чем до обучения ($3,85 \pm 2,47$ и $4,19 \pm 2,50$, $t = -1,19$; $p = 0,232$).

Положительных результатов расшифровки доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий среди участников с перерывом в обучении 1 месяц больше, чем с перерывом обучения в 2 месяца ($t = -2,44$; $p = 0,016$) и перерывом в 3 месяца ($t = -4,18$; $p < 0,001$). Есть корреляция положительных результатов расшифровки и перерыва в обучении ($r = -0,186$; $p = 0,001$). Среднее число положительных результатов расшифровки доброкачественных поражений и парафизиологических

аномалий одинаково после обучения ($6,32 \pm 1,98$) и после месячного перерыва ($t = -0,025$; $p = 0,980$). Среднее число положительных результатов расшифровки доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий после двухмесячного перерыва ($t = -2,58$; $p = 0,010$) и после трёхмесячного перерыва ($t = -4,30$; $p < 0,001$) статистически значимо меньше, чем после обучения. Среднее число положительных результатов расшифровки доброкачественных поражений и парафизиологических аномалий после трёхмесячного перерыва остаётся статистически значимо большим, чем до обучения ($5,39 \pm 1,54$ против $4,56 \pm 2,47$, $t = 3,19$; $p = 0,002$).

Положительные результаты расшифровки аутофлуоресценции при регулярном ежемесячном 6-часовом обучении имели возрастающую динамику. После второго шестичасового обучения, проведённого через 34 календарных дня от даты первого обучения, среднее число положительных результатов было статистически значимо выше ($t = -3,41$; $p = 0,001$) числа правильных расшифровок в этой же группе после первого обучения ($12,11 \pm 3,12$). После третьего шестичасового обучения, проведённого через 32 календарных дня от второго обучения, среднее число правильных расшифровок снимков аутофлуоресценции имело статистически значимую ($t = -4,74$; $p < 0,001$) разницу с числом положительных результатами после второго обучения. Среднее число положительных результатов расшифровки снимков после трёх ежемесячных обучений дано в таблице 4.

В то же время нет статистически значимой разницы между положительными результатами расшифровки после очередного перерыва в обучении: после первого обучения и через месяц ($t = -0,06; p = 0,950$), после второго обучения и через месяц после него ($t = 0,24; p = 0,812$), после третьего обучения и через месяц после него ($t = 0,08; p = 0,938$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования позволяют говорить о влиянии на навык расшифровки снимков аутофлуоресценции тематического обучения. При этом навык расшифровки одинаково улучшается после 6- и 18-часового тематического обучения. Навык расшифровки снимков аутофлуоресценции ухудшается по истечении двух месяцев после обучения. При этом регулярность даже непродолжительного обучения позволяет улучшать навык расшифровки снимков аутофлуоресценции.

О необходимости и применении тематического обучения для улучшения с помощью аутофлуоресценции диагностики злокачественных и потенциально злокачественных заболеваний полости рта сообщалось в российских и зарубежных исследованиях [19, 21, 22]. Однако имеющиеся публикации не оценивают степень положительного влияния обучения на конкретный навык расшифровки снимков аутофлуоресценции. Полученные нами данные показывают, что частота правильного определения изменений слизистой полости рта на снимках аутофлуоресценции статистически значимо выше после обучения: $8,41 \pm 4,89$ против $12,11 \pm 3,12$ ($t = -14,1; p < 0,001$). Причём улучшение расшифровки касалось и потенциально злокачественных заболеваний ($3,85 \pm 2,47$ против $5,79 \pm 1,74, t = -20,6; p < 0,001$) и доброкачественных поражений вместе с парафизиологическими аномалиями ($4,56 \pm 2,47$ против $6,32 \pm 1,98, t = -10,4; p < 0,001$). Более того, изменение величины стандартного отклонения (уменьшение разброса данных) показывает на лучший прогресс после обучения навыка расшифровки у менее опытных врачей-стоматологов.

Трудоёмкость обучения – важный фактор формирования или совершенствования знаний, умений и навыков. Однако трудоёмкость обучения напрямую связана с экономическими издержками: цена обучения и стоимость отрыва врачей от работы. Определение оптимальной продолжительности обучения для формирования конкретных практических навыков – актуальная задача систем профессионального образования. Настоящее исследование демонстрирует оптимальность выбора 6-часового тематического обучения для совершенствования навыка расшифровки снимков аутофлуоресценции, так как частота положительных результатов после 6-, 12- и 18-часовых курсов одинакова (в отношении потенциально злокачественных заболеваний полости рта ($F = 1,67; p = 0,190$) и доброкачественных поражений вместе с парафизиологическими аномалиями ($F = 0,647; p = 0,524$)).

Важным аспектом профессионального развития является поддержание практического навыка и, в идеале,

его прогресс. Регулярность обучения, его непрерывность есть доказанная основа профессионального развития. В то же время оптимальная периодичность обучения для поддержания заданного уровня отдельного практического навыка определяется в ходе исследований. Публикуемые в данной статье сведения отражают зависимость навыка расшифровки изображений аутофлуоресценции от перерыва в обучении. Если положительные результаты расшифровки после обучения и через месяц одинаковы (в отношении потенциально злокачественных заболеваний полости рта $5,79 \pm 1,74$ против $5,80 \pm 1,13, t = -0,08; p = 0,935$), то уже через два месяца они статистически значимо ухудшаются ($5,79 \pm 1,74$ против $4,77 \pm 0,67, t = -5,84; p < 0,001$). Следует отметить, что положительные результаты остаются статистически значимо лучшими даже через три месяца после обучения, чем результаты до обучения ($4,19 \pm 2,50$ и $3,85 \pm 2,47, t = -1,19; p = 0,232$). По нашему убеждению, данный факт не должен быть решающим при выборе перерыва в обучении врачей-стоматологов. Во-первых, прогноз показывает, что через 4 месяца перерыва в обучении уровень практического навыка вернётся к исходному ($R^2 = 0,89$). Во-вторых, обучение раз в квартал и реже будет возвращать уровень практического навыка расшифровки аутофлуоресценции к уровню первого обучения, без его прогресса. Напомним, что несмотря на статистически значимую разницу положительных результатов, навык расшифровки снимков аутофлуоресценции не достиг максимального уровня после одноразового тематического обучения. Значит, при перерыве в обучении более трёх месяцев финансовые средства будут затрачены только на поддержание навыка на среднем уровне.

Вместе с тем регулярное ежемесячное краткосрочное обучение даёт прогресс практического навыка расшифровки визуализации аутофлуоресценции. Так, после первого обучения правильные результаты составляли $12,11 \pm 3,12$ снимка, после второго обучения через месяц – $13,22 \pm 1,76$ снимка ($t = -3,41; p = 0,001$), после третьего 6-часового обучения в следующем месяце – $14,40 \pm 1,81$ снимка ($t = -4,74; p < 0,001$). Прогноз этих показателей демонстрирует положительную динамику ($R^2 = 0,99$) и косвенно свидетельствует о результативности ежемесячного обучения для достижения максимального уровня навыка расшифровки снимков аутофлуоресценции в течение 8 месяцев. Определить реальные сроки обучения для формирования максимального уровня навыка расшифровки возможно при более длительном исследовании и в группе, численность которой соответствует исследованиям повышенной точности.

Необходимо отметить, что в настоящем исследовании не устранено влияние частоты применения метода аутофлуоресценции участниками исследования на практике. Частота практического использования метода аутофлуоресценции на практике повышает навык расшифровки снимков [25, 26]. Низкая частота положительных результатов расшифровки допускает суждение о редком использовании метода аутофлуоресценции врачами-стоматологами при оказании помощи в амбулаторных условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования дают право обозначить ориентиры для программ обучения с целью формирования навыка расшифровки снимков аутофлуоресценции слизистой полости рта у врачей-стоматологов. При организации обучения необходимо учитывать, что одноразовое тематическое обучение, независимо от его продолжительности, даёт улучшение навыка расшифровки снимков аутофлуоресценции только до среднего уровня. Прогресс навыка расшифровки снимков связан с регулярностью обучения, причём его периодичность должна быть ежемесячной. Методология настоящего исследования допускает поиск оптимальной продолжительности и периодичности обучения для формирования и поддержания навыка расшифровки снимков аутофлуоресценции у врачей иных специальностей.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Warnakulasuriya S, Cain N. Screening for oral cancer: Contributing to the debate. *J Investig Clin Dent*. 2011; 2(1): 2-9. doi: 10.1111/j.2041-1626.2010.00040.x
2. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: An overview of the literature. *J Oral Pathol Med*. 2008; 37(1): 1-10. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00579.x
3. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2007; 36(10): 575-580. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x
4. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol*. 2004; 31(6): 744-754. doi: 10.1053/j.seminoncol.2004.09.011
5. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, et al. Human papillomavirus and oral cancer: The International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95(23): 1772-1783. doi: 10.1093/jnci/djg107
6. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck*. 2020; 42(3): 539-555. doi: 10.1002/hed.26006
7. Sarradin V, Siegfried A, Uro-Coste E, Delord JP. Classification de l'OMS 2017 des tumeurs de la tête et du cou: Principales nouveautés et mise à jour des méthodes diagnostiques [WHO classification of head and neck tumours 2017: Main novelties and update of diagnostic methods]. *Bull Cancer*. 2018; 105(6): 596-602. (In French). doi: 10.1016/j.bulcan.2018.04.004
8. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Grandis J, Slootweg P. *WHO classification of head and neck tumours*, 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
9. Tanriver G, Soluk Tekkesin M, Ergen O. Automated detection and classification of oral lesions using deep learning to detect oral potentially malignant disorders. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(11): 2766. doi: 10.3390/cancers13112766
10. Farah CS, McCullough MJ. A pilot case control study on the efficacy of acetic acid wash and chemiluminescent illumination (ViziLite) in the visualisation of oral mucosal white lesions. *Oral Oncol*. 2007; 43(8): 820-824. doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.10.005
11. Rahman M, Chaturvedi P, Gillenwater AM, Richards-Kortum R. Low-cost, multimodal, portable screening system for early detection of oral cancer. *J Biomed Opt*. 2008; 13(3): 030502. doi: 10.1117/1.2907455
12. Кузьмина Э.М. *Стоматологическая заболеваемость населения России*. М.: МГМСУ; 2009.
13. Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissonei 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
14. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral Oncol*. 2011; 47(4): 274-277. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.02.001
15. Simonato LE, Tomo S, Miyahara GI, Navarro RS, et al. Fluorescence visualization efficacy for detecting oral lesions more prone to be dysplastic and potentially malignant disorders: A pilot study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017; 17: 1-4. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.10.010
16. Hanken H, Kraatz J, Smeets R, Heiland M, et al. The detection of oral pre-malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (VELscope™) – a single blinded clinical evaluation. *Head Face Med*. 2013; 9: 23. doi: 10.1186/1746-160X-9-23
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. Rana M, Zapf A, Kuehle M, Gellrich NC, Eckardt AM. Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: A prospective randomized diagnostic study. *Eur J Cancer Prev*. 2012; 21(5): 460-466. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32834fdb6d
19. Leuci S, Aria M, Nicolò M, Spagnuolo G, Warnakulasuriya K, Mignogna M.D. 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
20. Максимовская Л.Н., Абрамова М.Я., Маценуро 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.
21. Максимовская Л.Н. Реализация национальной программы онкоскрининга предраковых и онкологических заболеваний слизистой оболочки рта у населения Российской Федерации. *Стоматология*. 2019; 4(98): 44-47. doi: 10.17116/stomat20199804144
22. Абрамова М.Я. Обучающая технология практической подготовки для реализации госпрограммы скрининга предра-

ковых заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ. *Российская стоматология*. 2019; 2(1): 51-53.

23. Отдельнова К.А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях. *Сб. трудов 2-го ММИ*. 1980; 150(6): 18-22.

24. 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

25. Pavão Spaulonci G, Salgado de Souza R, Gallego Arias Pecorari V, Lauria Dib L. Oral cancer knowledge assessment: Newly graduated versus senior dental clinicians. *Int J Dent*. 2018; 2018: 9368918. doi: 10.1155/2018/9368918

26. 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

REFERENCES

1. Warnakulasuriya S, Cain N. Screening for oral cancer: Contributing to the debate. *J Investig Clin Dent*. 2011; 2(1): 2-9. doi: 10.1111/j.2041-1626.2010.00040.x

2. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: An overview of the literature. *J Oral Pathol Med*. 2008; 37(1): 1-10. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00579.x

3. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2007; 36(10): 575-580. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x

4. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol*. 2004; 31(6): 744-754. doi: 10.1053/j.seminoncol.2004.09.011

5. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, et al. Human papillomavirus and oral cancer: The International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95(23): 1772-1783. doi: 10.1093/jnci/djg107

6. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck*. 2020; 42(3): 539-555. doi: 10.1002/hed.26006

7. Sarradin V, Siegfried A, Uro-Coste E, Delord JP. Classification de l'OMS 2017 des tumeurs de la tête et du cou: Principales nouveautés et mise à jour des méthodes diagnostiques [WHO classification of head and neck tumours 2017: Main novelties and update of diagnostic methods]. *Bull Cancer*. 2018; 105(6): 596-602. (In French). doi: 10.1016/j.bulcan.2018.04.004

8. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Grandis J, Slootweg P. *WHO classification of head and neck tumours*, 4th ed. Lyon: IARC; 2017.

9. Tanriver G, Soluk Tekkesin M, Ergen O. Automated detection and classification of oral lesions using deep learning to detect oral potentially malignant disorders. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(11): 2766. doi: 10.3390/cancers13112766

10. Farah CS, McCullough MJ. A pilot case control study on the efficacy of acetic acid wash and chemiluminescent illumination (ViziLite) in the visualisation of oral mucosal white lesions. *Oral Oncol*. 2007; 43(8): 820-824. doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.10.005

11. Rahman M, Chaturvedi P, Gillenwater AM, Richards-Kortum R. Low-cost, multimodal, portable screening system for early detection of oral cancer. *J Biomed Opt*. 2008; 13(3): 030502. doi: 10.1117/1.2907455.

12. Kuzmina EM. *Dental morbidity of the population of Russia*. Moscow: MGMSU; 2009. (In Russ.).

13. 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

14. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral Oncol*. 2011; 47(4): 274-277. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.02.001

15. Simonato LE, Tomo S, Miyahara GI, Navarro RS, et al. Fluorescence visualization efficacy for detecting oral lesions more prone to be dysplastic and potentially malignant disorders: A pilot study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017; 17: 1-4. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.10.010

16. Hanken H, Kraatz J, Smeets R, Heiland M, et al. The detection of oral pre-malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (VELscope™) – a single blinded clinical evaluation. *Head Face Med*. 2013; 9: 23. doi: 10.1186/1746-160X-9-23

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. Rana M, Zapf A, Kuehle M, Gellrich NC, Eckardt AM. Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: A prospective randomized diagnostic study. *Eur J Cancer Prev*. 2012; 21(5): 460-466. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32834fdb6d

19. Leuci S., Aria M., Nicolò M., Spagnuolo G., Warnakulasuriya K., Mignogna M.D. 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

20. 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.).

21. Maksimovskaya LN, Abramova MY, Erk AA. Implementation of the national program of cancer screening of oral precancerous and oncological diseases in the Russian Federation. *Stomatologiya*. 2019; 98(4): 44-47. (In Russ.). doi: 10.17116/stomat20199804144

22. Abramova MYa. Educational technology of practical training for the implementation of the state program for screening of precancerous diseases of the oral mucosa and the red

border of the lips. *Rossiskaya stomatologia*. 2019; 2(1): 51-53. (In Russ.).

23. Otdelnova KA. Determination of the required number of observations in social and hygienic studies. *Sbornik trudov 2 MMI*. 1980; 150(6): 18-22. (In Russ.).

24. Rykhlevich AA, Sandakov YaP, Kochubey AV, Kochubey VV. The readiness of dentists to use the autofluorescence method. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 192-201. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.17

25. Pavão Spaulonci G, Salgado de Souza R, Gallego Arias Pecorari V, Lauria Dib L. Oral cancer knowledge assessment: Newly graduated versus senior dental clinicians. *Int J Dent*. 2018; 2018: 9368918. doi: 10.1155/2018/9368918

26. 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

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

НОВЫЙ МЕТОД ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕФОРМАЦИИ МАЛЫХ ПАЛЬЦЕВ СТОПЫ

Леонова С.Н.,
Усольцев И.В.,
Косарева М.А.

ФГБНУ «Иркутский научный центр
хирургии и травматологии» (664003,
г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Усольцев Иван Владимирович,
e-mail: ivu38@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Неудовлетворённость пациентов результатами хирургической коррекции деформаций малых пальцев стопы и недостатки известных способов, направленных на устранение бокового отклонения пальца в плюснефаланговом суставе, обусловили необходимость разработки нового хирургического метода.

Цель. Оценить ближайшие результаты использования нового хирургического метода лечения пациентов с отклонённой деформацией малых пальцев стопы.

Материалы и методы. Предложен метод оперативного лечения отклонённой деформации малых пальцев стопы. Метод включает проведение точной разметки линии остеотомии плюсневой кости по предварительно рассчитанным параметрам оптимального укорочения и смещения плюсневой кости, выполнение косой диафизарной остеотомии плюсневой кости, смещение её дистальной части по плоскости остеотомии.

По предложенному методу было прооперировано 9 пациентов, у которых имелся синдром неригидной молоткообразной деформации второго пальца стопы с боковым отклонением пальца в плюснефаланговом суставе. У всех пациентов деформация второго пальца стопы была сопряжённой с hallux valgus.

Результаты. В результате применения предложенного метода удалось добиться коррекции деформации, устранить боковое отклонение второго пальца в плюснефаланговом суставе, восстановить конгруэнтность в суставе, достигнуть консолидации костных фрагментов без потери коррекции, улучшить внешний вид и функцию стопы. Через 3 месяца после операции было определено статистически значимое улучшение оценки по шкале AOFAS LMIS, которая составила $94,5 \pm 4,64$ балла, что позволило говорить о достижении хорошего функционального результата лечения. Пациенты отмечали возможность носить стандартную обувь, осуществлять свою трудовую деятельность, заниматься физической культурой, были удовлетворены полученным результатом.

Заключение. Использование предложенного нового хирургического метода при отклонённой деформации малых пальцев стопы позволяет выполнить коррекцию деформации, устранить боковое отклонение пальца, купировать болевой синдром, добиться хорошего косметического и функционального результата, получить возможность носить стандартную обувь.

Ключевые слова: вальгусное отклонение первого пальца стопы, деформация малых пальцев стопы, молоткообразная деформация пальцев стопы, остеотомия плюсневой кости

Статья поступила: 19.05.2021
Статья принята: 27.09.2021
Статья опубликована: 17.11.2021

Для цитирования: Леонова С.Н., Усольцев И.В., Косарева М.А. Новый метод хирургической коррекции деформации малых пальцев стопы. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 167-177. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.16

NEW METHOD OF SURGICAL CORRECTION OF LESSER TOES DEFORMITY

Leonova S.N.,
Usoltsev I.V.,
Kosareva M.A.

Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk
664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Ivan V. Usoltsev,
e-mail: ivu38@mail.ru

ABSTRACT

Background. Patients' dissatisfaction with the results of surgical correction of lesser toes deformities, the shortcomings of methods aimed at eliminating the lateral deviation of the toe in the metatarsophalangeal joint necessitated the development of a new surgical method.

The aim. To evaluate short-term results of the new surgical method for the treatment of patients with lesser toes deformity, accompanied with deviation of the toe.

Materials and methods. A method of surgical treatment of deviated deformity of the small toes is proposed. The method includes precise marking of the metatarsal osteotomy line according to the previously calculated parameters of optimal shortening and displacement of the metatarsal bone, performing oblique diaphyseal osteotomy of the metatarsal bone, displacing its distal part along the osteotomy plane. According to the proposed method, nine patients were operated on who had a syndrome of nonrigid hammer-like deformity of the second toe with lateral deviation of the toe in the metatarsophalangeal joint. In all patients, the deformity of the second toe was associated with hallux valgus.

Results. As a result of the application of the proposed method, it was possible to achieve deformity correction, eliminate the lateral deviation of the second toe in the metatarsophalangeal joint, restore congruence in the joint, achieve consolidation of bone fragments without loss of correction, and improve the appearance and function of the foot. Three months after the operation, a statistically significant improvement was determined, according to the AOFAS LMIS scale, having reached 94.5 ± 4.64 points, which made it possible to speak about the achievement of a good functional result of treatment. Patients noted the opportunity to wear standard footwear, to carry out their labor activity, to engage in physical culture, were satisfied with the result.

Conclusion. The use of the proposed new surgical method for deflected deformity of the lesser toes makes it possible to correct the deformity, eliminate lateral deviation of the toe, relieve pain syndrome, achieve a good cosmetic and functional result, restoring the patients' ability to wear standard shoes.

Key words: hallux valgus, lesser toes deformity, hammer toe deformity, metatarsal osteotomy

Received: 19.05.2021
Accepted: 27.09.2021
Published: 17.11.2021

For citation: Leonova S.N., Usoltsev I.V., Kosareva M.A. New method of surgical correction of lesser toes deformity. *Acta biomechanica scientifica*. 2021; 6(5): 167-177. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.16

ВВЕДЕНИЕ

Возникающие при поперечном плоскостопии деформации малых пальцев стопы характеризуются своими разнообразными проявлениями и являются одной самых частых причин обращения к хирургу [1]. Среди причин, которые приводят к деформации малых пальцев стопы, чаще всего выделяют ношение неправильной обуви, травмы, генетику, воспалительный артрит, нервно-мышечные и метаболические заболевания, а также поражение среднего и заднего отдела стопы [2, 3]. Нередко деформация малых пальцев стопы сочетается с вальгусным отклонением перового пальца [4], а зачастую является его следствием [5]. Социальная значимость данной патологии обусловлена тем, что чаще остальных ей страдают пациенты пожилого и старческого возраста, среди которых частота встречаемости может достигать 87 % [6]. Пожилые люди с деформацией малых пальцев стопы имеют более низкие показатели качества жизни, связанные со здоровьем стоп, независимо от пола [7], что в свою очередь ведёт к повышенному риску падений, который может достигать 75 % [8]. Низкая эффективность консервативного лечения обуславливает высокую частоту хирургии по данному поводу: так, почти четверти пациентов, перенёвших операцию на переднем отделе стопы, также выполняли вмешательства на малых пальцах стопы [9]. Высокая частота сопутствующих операций для коррекции деформаций малых пальцев стопы с точки зрения возникновения осложнений и окончательного восстановления все ещё остаётся предметом споров [10].

В силу анатомо-функциональных особенностей малый палец может деформироваться в плюснефаланговом суставе, в межфаланговом суставе, в продольной и/или поперечной (плантарной) плоскости. В поперечной плоскости может возникать медиальное или латеральное отклонение проксимальной фаланги пальца относительно плюсневой кости [11]. При латеральном отклонении пальца используются термины «вальгусное отклонение», «отводящая деформация» [12], при медиальном отклонении пальца встречаются формулировки «варусная» или «варусно-молоткообразная деформация» [13]. Неоднократно предпринимались попытки систематизировать многообразие вариантов деформации малых пальцев стопы, однако, по мнению некоторых авторов, это лишь создавало путаницу в международных ортопедических и подиатрических сообществах с точки зрения согласия по этим названным деформациям и вариантам лечения [14]. На наш взгляд, для более точного понимания вида патологии деформация малого пальца стопы, сопровождающаяся варусным или вальгусным отклонением пальца в плюснефаланговом суставе, может быть охарактеризована общим термином «отклонённая деформация».

На сегодняшний день нет единого мнения относительно наиболее подходящего хирургического алгоритма для коррекции деформации малых пальцев стопы. Скорее всего, одной из причин этого может быть широкий разброс в определениях деформаций и показаний к лечению. [10]. Хирургическая коррекция часто вы-

полняется с различными вариантами поскольку у каждого хирурга есть свои собственные предпочтения наряду с общим отсутствием консенсуса в отношении лечения и классификации [1, 3].

По имеющимся данным, до 22 % пациентов с деформациями малых пальцев стопы не удовлетворены результатами хирургических вмешательств [15]. Это во многом обусловлено наличием послеоперационных остаточных деформаций (боковое и тыльное отклонение пальца) и рецидивов.

Для исправления отклонённых деформаций малых пальцев стопы предложены хирургические вмешательства на сухожильно-капсульном аппарате и на костной ткани. Известны методы транспозиции сухожилия короткого разгибателя пальца стопы, позволяющие выполнить коррекцию отводящей деформации [12, 16, 17]. Однако при создании натяжения в зоне плюснефалангового сустава после транспозиции сухожилий возможно образование контрактуры данного сустава, а при несостоятельности швов, разрывах и отрывах сухожилий от мест их крепления вероятным является развитие рецидивов деформации.

При комбинации молоткообразной деформации с варусным или вальгусным отклонением пальца стопы предложены отдельные виды остеотомий плюсневых костей, которые позволяют произвести коррекцию молоткообразной деформации и бокового отклонения малого пальца стопы. Одним из недостатков использования клиновидной [18] и поперечной остеотомии [19] является то, что в данных способах не приводятся предварительные индивидуальные расчёты величин, на которые нужно укоротить и сместить плюсневую кость для устранения деформации пальца стопы. Итогом операции могут явиться неустранённое боковое отклонение малого пальца, рецидив деформации, переходная метатарзалгия, дисконгруэнтность в плюснефаланговом суставе. Второй вид остеотомии [13] может оказаться неэффективным из-за невозможности выполнения ступенчатого запила на плюсневой кости, связанной с её малыми размерами, остеопоротическими или склеротическими изменениями костной ткани.

Для устранения бокового отклонения в плюснефаланговом суставе деформированного малого пальца стопы используются модифицированные варианты известной и широко применяемой методики остеотомии Вейля (Weil) [20, 21].

Неудовлетворённость пациентов результатами хирургического лечения деформаций малых пальцев стопы, недостатки известных способов, направленных на устранение бокового отклонения пальца в плюснефаланговом суставе, обусловили необходимость разработки нового хирургического метода.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить ближайшие результаты использования нового хирургического метода лечения пациентов с отклонённой деформацией малых пальцев стопы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ) в 2020–2021 гг. было пролечено 9 пациентов с синдромом неригидной молоткообразной деформации второго пальца стопы, сопряжённым с вальгусным отклонением первого пальца (*hallux valgus*). Деформация второго пальца сопровождалась боковым отклонением пальца в плюснефаланговом суставе. В 2 случаях имело место вальгусное отклонение второго пальца, в 7 случаях – варусное. Среди пациентов преобладали женщины (77,8 %), средний возраст пациентов составил $56,5 \pm 6,72$ года (от 39 до 65 лет).

Перед оперативным лечением и в послеоперационном периоде проводилось клинико-рентгенологическое обследование пациентов.

При оперативном лечении у 9 пациентов выполнялась коррекция деформации первого и второго пальцев только на одной стопе. Коррекция *hallux valgus* производилась по авторской технологии [22]. Для устранения деформации второго пальца стопы использовался новый метод (заявка на изобретение № 2021109386 «Способ хирургического лечения деформации малых пальцев стопы», приоритет от 05.04.2021), который заключался в следующем.

Перед оперативным лечением производят расчёт разработанным методом по рентгенограммам величин, на которые необходимо выполнить оптимальное укорочение и смещение плюсневой кости после её остеотомии [13]. Параметр оптимального укорочения (ОУ) плюсневой

кости рассчитывают, ориентируясь на самую дистальную точку плюсневой кости и самую проксимальную точку проксимальной фаланги пальца. При расчете оптимального бокового смещения (ОБС) плюсневой кости учитывают центры суставных поверхностей головки плюсневой кости и основания проксимальной фаланги пальца (рис. 1).

После произведённых расчётов проводят оперативное вмешательство под спинномозговой анестезией. Накладывают турникет на нижнюю треть бедра после обескровливания конечности. Выполняют тыльный продольный доступ к дистальной части диафиза плюсневой кости, соединяющейся с деформированным пальцем. На передне-боковой поверхности плюсневой кости (рис. 2а, 1) со стороны, противоположной боковому отклонению пальца (2), отмечают первую точку (3), отступив 0,5 см от шейки плюсневой кости (4) проксимально, и вторую точку (5), отступив от первой точки проксимально на расстояние, равное величине ОУ плюсневой кости. От второй точки на плюсневой кости проводят линию (6) перпендикулярно к продольной оси (7) плюсневой кости и на этой линии отмечают третью точку (8), отступив от второй точки на расстояние, равное величине ОБС плюсневой кости. Затем от первой точки через третью точку проводят косую линию (9) в проксимальном направлении до противоположной передне-боковой поверхности плюсневой кости для выполнения остеотомии.

По этой линии выполняют косую диафизарную остеотомию плюсневой кости, при этом полотно пилы направляют от тыла к подошве стопы перпендикулярно тыльной

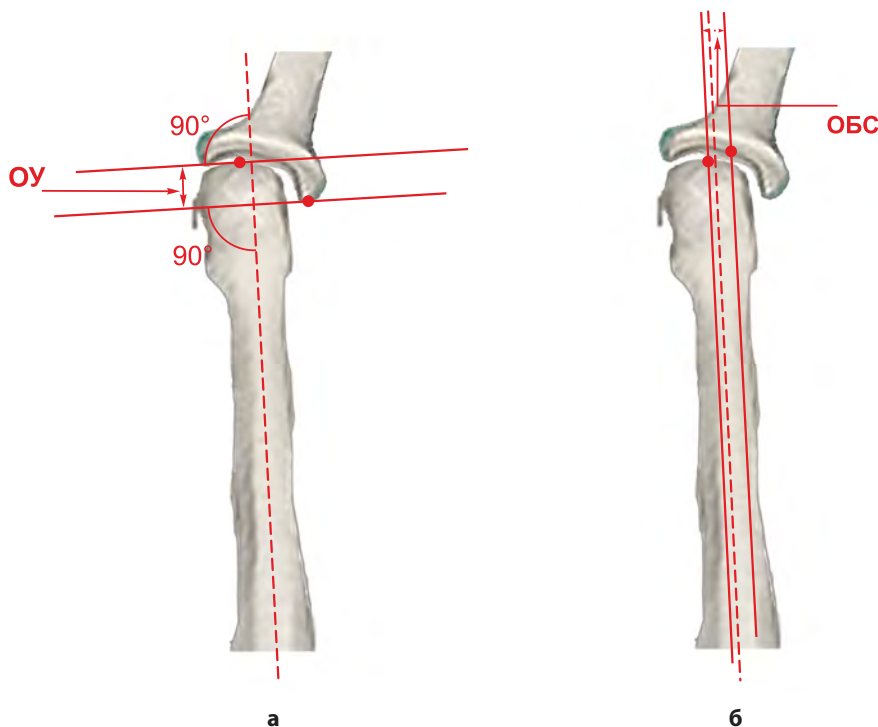


РИС. 1.

Схема расчёта величин оптимального укорочения и смещения плюсневой кости: **а** – определение оптимального укорочения (ОУ) плюсневой кости; **б** – определение оптимального бокового смещения (ОБС) плюсневой кости

FIG. 1.

The calculating scheme of the optimal shortening and displacement of the metatarsal bone: **a** – optimal shortening (OU) of the metatarsal bone; **b** – optimal lateral displacement (OBS) of the metatarsal bone

поверхности плюсневой кости. Дистальную часть плюсневой кости смещают по плоскости остеотомии проксимально до сопоставления первой и третьей точек (рис. 2б). Такое положение (10) дистальной части плюсневой кости относительно проксимальной части является оптимальным для выполнения коррекции деформации пальца.

При остаточном тыльном отклонении малого пальца стопы в плюснефаланговом суставе, которое определяется интраоперационно путём имитации статической нагрузки на передний отдел стопы, смещают дистальную часть плюсневой кости на 2–3 мм к тылу по плоскости остеотомии, восстанавливая конгруэнтность в плюснефаланговом суставе. Выполняют фиксацию костных фрагментов канюлированным винтом в косом проксимальном направлении к боковой поверхности плюсневой кости (рис. 2в, 11).

Была проведена оценка ближайших результатов хирургического лечения пациентов, у которых послеоперационный срок наблюдения достиг 3 месяцев. Полученные результаты лечения деформации малых пальцев стопы были оценены по шкале Американской ассоциации хирургии стопы и голеностопного сустава, адаптированной к малым пальцам стопы (AOFAS LMIS,

American Orthopaedic Foot and Ankle Society lesser metatarsophalangeal-interphalangeal scale) [23], согласно которой определяют клинко-функциональные параметры стопы (боль, функция, ось луча). Также учитывали показатели, характеризующие неблагоприятные исходы хирургического лечения: боковое отклонение второго пальца стопы в плюснефаланговом суставе; переходную метатарзалгию под головкой третьей плюсневой кости; рецидив деформации; удовлетворённость пациентов результатами лечения.

Данное исследование выполняется в рамках НИР № 067, запланированной в ИНЦХТ на 2020–2022 гг., в соответствии «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 было одобрено локальным комитетом по этике ИНЦХТ (протокол № 5 от 15.07.2020).

Для сравнения дооперационных и послеоперационных результатов лечения пациентов была выполнена статистическая обработка полученных данных при по-

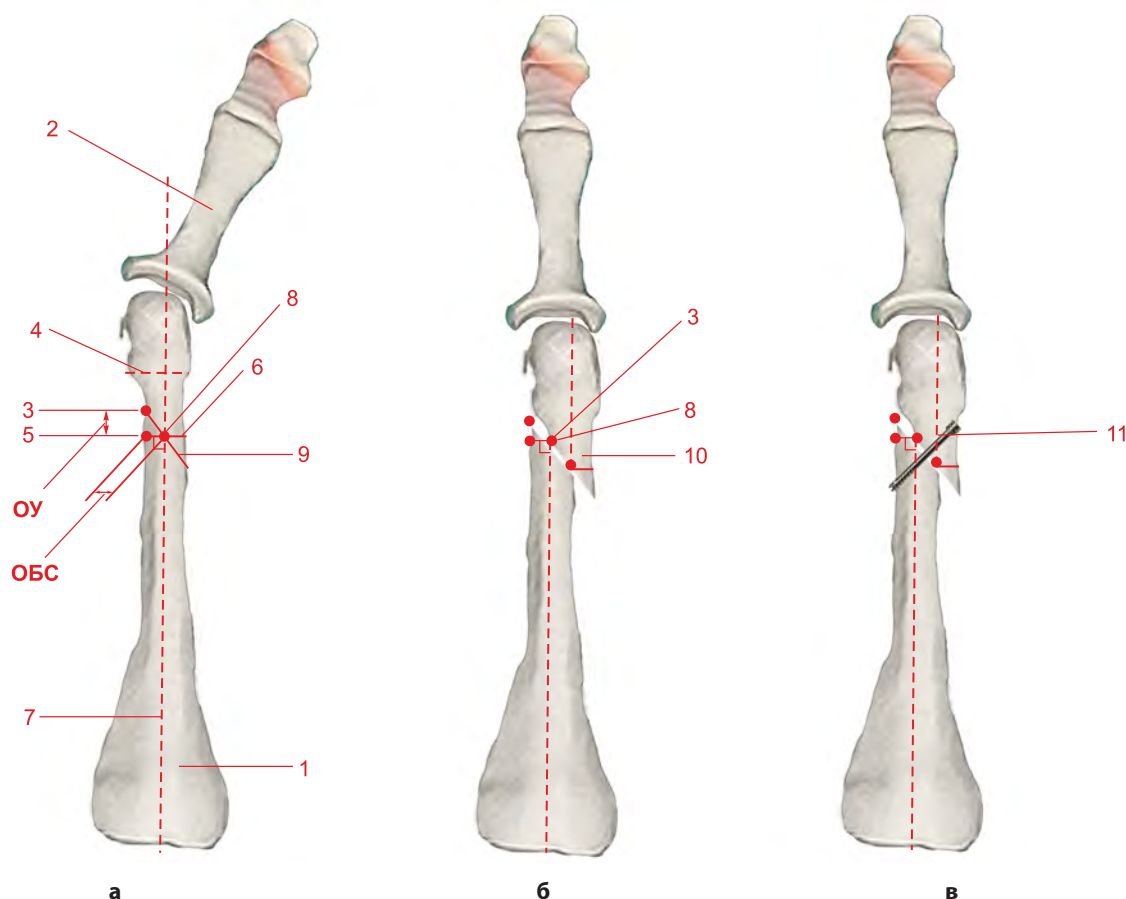


РИС. 2.

Схема разметки точек и линий на плюсневой кости: **а** – схема определения линии остеотомии плюсневой кости; **б** – схема смещения дистальной части плюсневой кости; **в** – схема фиксации винтом сопоставленных фрагментов плюсневой кости

FIG. 2.

The scheme of marking points and lines on the metatarsal bone: **а** – the osteotomy line; **б** – the distal part displacement of the metatarsal bone; **в** – screw fixation

мощи стандартных программ статистического анализа Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., США). При анализе использовали критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были оценены ближайшие результаты хирургического лечения 9 пациентов. Исходом коррекции деформации первого пальца стопы у всех пациентов явилось полное устранение hallux valgus и отсутствие рецидивов деформации. Все пациенты были удовлетворены результатами коррекции деформации первого пальца.

В результате проведённого лечения деформации второго пальца стопы удалось добиться её коррекции, устранить боковое отклонение и восстановить конгруэнтность в плюснефаланговом суставе, достигнуть консолидации костных фрагментов без потери коррекции, улучшить внешний вид и функцию стопы. Через 3 месяца после операции пациенты отмечали отсутствие боли в переднем отделе стопы, под головками плюсневых костей в покое и при ходьбе, возможность носить стандартную обувь, осуществлять свою трудовую деятельность, заниматься физической культурой, были удовлетворены полученным результатом.

При оценке результатов коррекции деформации второго пальца стопы по шкале AOFAS LMIS было определено статистически значимое увеличение средней оценки с 56,5 балла перед операцией до 94,5 балла через 3 месяца после операции ($p < 0,01$), что является показателем статистически значимого улучшения функционального состояния стопы (табл. 1). В 44,45 % случаев были получены отличные функциональные результаты (95–100 баллов), в 44,45 % – хорошие (75–94 балла), в 11,1 % – удовлетворительные (51–74 балла). Использование нового хирургического метода лечения позволило достигнуть отличных и хороших функциональных результатов в 88,9 % случаев. У всех 9 пациентов не было отмечено послеоперационных инфекционных, тромботических, репаративных осложнений.

Через 3 месяца после проведённого оперативного лечения с использованием предложенного метода в 1 случае наблюдалось тыльное отклонение второго пальца стопы в плюснефаланговом суставе, что было связано с недостаточным смещением дистального фрагмента плюсневой кости к тылу стопы во время операции. За период наблюдения не было выявлено бокового отклонения второго пальца стопы в плюснефаланговом суставе, переходных метатарзалгий, рецидивов деформации второго пальца стопы. Все пациенты были удовлетворены функциональным и косметическим результатом проведённого оперативного лечения.

Анализ результатов коррекции отклонённой деформации второго пальца стопы показал безопасность и эффективность нового хирургического метода.

Предложенный хирургический метод поясняется клиническим примером лечения пациента.

Пациентом было дано добровольное информированное согласие на публикацию клинического примера.

Клинический пример

Пациент А., 61 год. Основной диагноз: Левостороннее поперечно-продольное плоскостопие II–III степени. Hallux valgus 3-й степени. Метатарзалгия. Синдром неригидной молоткообразной деформации второго пальца стопы с варусным отклонением в плюснефаланговом суставе.

Течение и проявление заболевания. Страдает в течение 10 лет, когда появились нарастающая деформация в области первого плюснефалангового сустава и отклонение первого пальца левой стопы кнаружи. Затем появилась деформация второго пальца левой стопы. Постепенно деформация пальцев стопы прогрессировала, возник болевой синдром в переднем отделе левой стопы, который усилился за последние три года. Клинически у пациента имела грубая деформация первого и второго пальцев (синдром «перекрещенных» пальцев). Пассивные движения в суставах второго пальца были сохранены. Нестабильность во втором плюснефаланговом суставе соответствовала G1 по Hamilton – Thompson. На подошвенной поверхности левой стопы сформировался болезненный натоптыш в проекции головки второй плюсневой кости. Пациент ограничен в передвижении из-за болевого синдрома в переднем отделе левой стопы, резко усиливающегося при ходьбе, и невозможности носить стандартную обувь ввиду выраженной деформации первого и второго пальца стопы (рис. 3). Количество баллов по шкале AOFAS LMIS до операции – 52.



РИС. 3.

Пациент А. Фото левой стопы до операции

FIG. 3.

Patient A. Pre-operation photo of the left foot

Учитывая имеющуюся у пациента деформацию, была предложена и выполнена хирургическая коррекция. Перед оперативным лечением была выполнена рентгенография левой стопы в двух проекциях в натуральную величину, что позволило установить точный диагноз, определить хирургическую тактику и произвести необходимые расчёты (рис. 4).

Для коррекции деформации второго пальца по рентгенограмме стопы в прямой проекции произвели расчёт параметров оптимального укорочения и оптимального бокового смещения второй плюсневой кости, которые составили соответственно 4 мм и 3 мм.

Оперативное вмешательство провели под спинномозговой анестезией, под жгутом. Сначала выполнили коррекцию hallux valgus, затем произвели коррекцию



РИС. 4.

Пациент А. Рентгеновский снимок левой стопы до операции: **а** – прямая проекция; **б** – боковая проекция

FIG. 4.

Patient A. X-ray of the left foot of before the surgery: **a** – AP projection; **б** – lateral projection



РИС. 5.

Пациент А. Рентгенограмма в прямой проекции (**а**) и фото (**б**) левой стопы после операции

FIG. 5.

Patient A. AP X-ray (**a**) and photo (**б**) of the left foot after the surgery

деформации второго пальца левой стопы предложенным методом (рис. 5).

Проведённая реконструктивная операция позволила устранить деформацию первого и второго пальцев стопы. С первых суток после операции пациенту были назначены ЛФК, активизация с ходьбой в ортопедическом ботинке без дополнительной опоры. Перевязки послеоперационных ран выполнялись ежедневно. На 5-е сутки после операции пациент был переведён на амбулаторный этап лечения с подробными рекомендациями. Ходьба в ортопедическом ботинке продолжалась в течение 4 недель после операции. Затем, после выполнения контрольной рентгенографии костей стопы в 2 проекциях и осмотра, иммобилизация ботинком была прекращена.

перационных ран выполнялись ежедневно. На 5-е сутки после операции пациент был переведён на амбулаторный этап лечения с подробными рекомендациями. Ходьба в ортопедическом ботинке продолжалась в течение 4 недель после операции. Затем, после выполнения контрольной рентгенографии костей стопы в 2 проекциях и осмотра, иммобилизация ботинком была прекращена.



а

РИС. 6.

Пациент А. Фото левой стопы через 3 месяца после операции: **а** – внешний вид сверху; **б** – внешний вид при подъёме на носки



б

FIG. 6.

Patient A. Post-operation photo of the left foot 3 months after the surgery: **а** – external view; **б** – tiptoes view



а

РИС. 7.

Пациент А. Рентгеновский снимок левой стопы через 3 месяца после операции: **а** – прямая проекция; **б** – боковая проекция



б

FIG. 7.

Patient A. Post-operation X-ray of the left foot 3 months after the surgery: **а** – AP projection; **б** – lateral projection

Послеоперационные раны зажили без осложнений. Разрешена полная нагрузка на передний отдел стопы, проведён курс лимфодренажного массажа и физиопроцедур.

Контрольный осмотр проведён через 3 месяца. Пациент передвигается с полной нагрузкой на обе нижние конечности в стандартной обуви, не хромает. При осмотре левой стопы деформации пальцев нет, отёка нет, послеоперационные рубцы без воспалительных проявлений (рис. 6а).

Боли и болезненности на тыльной и подошвенной поверхностях левой стопы нет, движения в суставах пальцев стопы не ограничены, безболезненные. При подъёме на носки левой стопы боли нет, все пальцы имеют плотный контакт с опорной поверхностью (рис. 6б). Количество баллов по шкале AOFAS LMIS после операции – 95.

На контрольных снимках левой стопы визуализируются удовлетворительная консолидация костных фрагментов, конгруэнтность в плюснефаланговых суставах, отсутствие рецидива деформации. Соотношение длин второй и третьей плюсневых костей было приемлемым (длина третьей плюсневой кости не превосходит длину второй) (рис. 7).

Пациент полностью удовлетворён результатом проведённого лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Применение предложенного хирургического метода позволяет провести коррекцию деформации малого пальца стопы, сопровождающейся боковым отклонением пальца в плюснефаланговом суставе. При выполнении оптимального укорочения плюсневой кости и её оптимального смещения в сторону наклона пальца достигается устранение бокового отклонения пальца.

Одним из преимуществ данного способа является упрощение выполнения операции за счёт проведения точной разметки линии остеотомии плюсневой кости по предварительно рассчитанным величинам оптимального укорочения и смещения плюсневой кости. Остеотомию плюсневой кости проводят по точно намеченной линии, не определяя угол, под которым выполняют косую остеотомию, и не испытывая трудности соблюдения данного угла при выполнении остеотомии. Достаточно просто выполняется смещение дистального отдела плюсневой кости проксимально по плоскости остеотомии на необходимое расстояние.

Другим преимуществом служит снижение травматичности операции и осложнений. При выполнении диафизарной остеотомии плюсневой кости и фиксации костных фрагментов винтом не производится вмешательства на плюснефаланговом суставе, не травмируется суставной хрящ головки плюсневой кости, что способствует оптимизации репаративного процесса, восстановлению функции плюснефалангового сустава и снижению риска послеоперационных осложнений (некроз головки плюсневой кости, несращение кости, контрактура сустава, артроз).

Проведение по предварительно выполненным расчётам точной разметки точек и линий на плюсневой кости во время операции позволяет произвести оптимальное укорочение и оптимальное боковое смещение плюсневой кости, чтобы устранить боковое отклонение пальца в плюснефаланговом суставе, улучшить его функцию и избежать рецидива деформации.

Смещение дистальной части плюсневой кости к тылу по плоскости остеотомии позволяет устранить тыльное отклонение проксимальной фаланги малого пальца стопы, разгрузить подголовчатое пространство и устранить метатарзалгию.

Кроме того, важно отметить, что предложенный метод обладает широкими возможностями применения в повседневной практике, позволяя устранять деформацию малых пальцев стопы сразу в двух плоскостях.

Основой для получения положительного результата лечения пациента является комплексная оценка и клинических и рентгенологических проявлений патологии. Мы согласны, что наличие только рентгенологического несоответствия длин плюсневых костей при отсутствии клинических проявлений не является поводом для шаблонной хирургической нормализации параметров переднего отдела стопы [24].

Полученные результаты исследования являются промежуточными, но обнадеживающими, что даёт основание для продолжения исследования в данном направлении с увеличением количества пациентов, сроков наблюдения, а также включением в исследование группы клинического сравнения для объективизации доказательности эффективности предлагаемого нового метода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование предложенного хирургического метода при отклонённой деформации малых пальцев стопы позволяет выполнить коррекцию деформации, устранить боковое отклонение пальца, купировать болевой синдром, добиться хороших косметического и функционального результатов, получить возможность носить стандартную обувь.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weyandt Z, Capuzzi M, McGlone W, Bernatsky A, Ford T. Lesser toe deformity classification: A simplified approach with treatment influence. *Foot (Edinb)*. 2021; 48: 101819. doi: 10.1016/j.foot.2021.101819
2. Shirzad K, Kiesau CD, DeOrio JK, Parekh SG. Lesser toe deformities. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011; 19(8): 505-514. doi: 10.5435/00124635-201108000-00006

3. Frey-Ollivier S, Catena F, Hélix-Giordanino M, Piclet-Legré B. Treatment of flexible lesser toe deformities. *Foot Ankle Clin.* 2018; 23(1): 69-90. doi: 10.1016/j.fcl.2017.10.002
4. Coughlin MJ. Lesser toe deformities. In: Coughlin MJSC, Anderson RB (eds). *Mann's surgery of the foot and ankle*; 9th ed. 2014: 322-424.
5. Stainsby GD. Pathological anatomy and dynamic effect of the displaced plantar plate and the importance of the integrity of the plantar plate-deep transverse metatarsal ligament tie-bar. *Ann R Coll Surg Engl.* 1997; 79(1): 58-68.
6. Rodríguez-Sanz D, Tovaruela-Carrión N, López-López D, Palomo-López P, Romero-Morales C, Navarro-Flores E, et al. Foot disorders in the elderly: A mini-review. *Dis Mon.* 2018; 64(3): 64-91. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.08.001
7. López-López D, Martínez-Vázquez M, Losa-Iglesias ME, Calvo-Lobo C, Rodríguez-Sanz D, Palomo-López P, et al. Foot health-related quality of life among elderly with and without lesser toe deformities: A case-control study. *Patient Prefer Adherence.* 2018; 12: 251-255. doi: 10.2147/PPA.S152269
8. Menz HB, Lord SR. The contribution of foot problems to mobility impairment and falls in community-dwelling older people. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49(12): 1651-1656.
9. Saro C, Bengtsson AS, Lindgren U, Lindgren U, Adami J, Blomqvist P, et al. Surgical treatment of hallux valgus and forefoot deformities in Sweden: a population-based study. *Foot Ankle Int.* 2008; 29: 298-304. doi: 10.3113/FAI.2008.0298
10. Nieto-García E, Ferrer-Torregrosa J, Ramírez-Andrés L, Nieto-González E, Martínez-Nova A, Barrios C. The impact of associated tenotomies on the outcome of incomplete phalangeal osteotomies for lesser toe deformities. *J Orthop Surg Res.* 2019; 14(1): 308. doi: 10.1186/s13018-019-1353-0
11. Fundamental conditions and procedures. In: Banks AS, Downey MS, Martin DE, Miller SJ (eds.). *McClamry's comprehensive textbook of foot and ankle surgery*; 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 203-480.
12. Гуди С.М., Епишин В.В., Пахомов И.А., Кузнецов В.В., Самохин А.Г., Дрантусов С.О. Пластика медиального капсулолигаментарного комплекса второго плюснефалангового сустава при лечении статических деформаций стопы. *Гений ортопедии.* 2019; 25(4): 468-473. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-468-473
13. Усольцев И.В., Леонова С.Н. *Способ хирургического лечения деформации пальцев стопы*: Пат. 2745055 Рос. Федерация; МПК7 А61 В17/56; заявитель и патентообладатель ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». № 2018108731; заявл. 12.03.2018; опубл. 15.07.2019; Бюл. № 20.
14. Schrier JC, Verheyen CC, Louwerens JW. Definitions of hammer toe and claw toe: An evaluation of the literature. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2009; 99(3): 194-197. doi: 10.7547/0980194
15. Albright RH, Hassan M, Randich J, O'Keefe R, Klein EE, Weil L Jr, et al. Risk factors for failure in hammertoe surgery. *Foot Ankle Int.* 2020; 41(5): 562-571. doi: 10.1177/1071100720904931
16. Kaz AJ, Coughlin MJ. Extensor digitorum brevis transfer and Weil osteotomy for crossover second toe. *Foot Ankle Surg.* 2010; 9(1): 32-36. doi: 10.1097/BTF.0b013e3181d11c14
17. Scott JE, Young E, Endo Yo, Do H, Deland JT. Correction of multiplanar deformity of the second toe with metatarsophalangeal release and extensor brevis reconstruction. *Foot Ankle Int.* 2016; 34(6): 792-799. doi: 10.1177/1071100713475433
18. Кетов М.С., Процко В.Г., Загородний Н.В., Кетова Д.В., Тадж А.А. *Способ устранения неригидных молоткообразных деформаций 2, 3, 4 пальцев при поперечном плоскостопии*: Пат. 2610335 Рос. Федерация; МПК7 А61 В17/00; заявитель и патентообладатель М.С. Кетов, В.Г. Процко, Н.В. Загородний. № 2016102039; заявл. 22.01.2016; опубл. 09.02.2017; Бюл. № 4.
19. Киреев С.И., Процко В.Г., Загородний Н.В., Киреев В.С. *Способ хирургической коррекции дивергентной молоткообразной деформации пальцев стопы*: Пат. 2744624 Рос. Федерация; МПК А61 В17/56; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. № 2020115916; заявл. 15.05.2020; опубл. 12.03.2021; Бюл. № 8.
20. Downey SM, McGlamry MC, Spizzirri SA. Transverse plane digital deformities. In: McGlamry ED, Southerlan JT (eds.). *McGlamry's comprehensive textbook of foot and ankle surgery*, 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012: 202-223.
21. Devos Bevernage B, Deleu PA, Leemrijse T. The translating Weil osteotomy in the treatment of an overriding second toe: A report of 25 cases. *Foot Ankle Surg.* 2010; 16(4): 153-158. doi: 10.1016/j.fas.2009.08.003
22. Леонова С.Н., Усольцев И.В. *Способ оперативного лечения вальгусного отклонения первого пальца стопы: медицинская технология*. Иркутск: ИНЦХТ; 2016: 20.
23. Phillips AJ, Corey SV. Power instrument skills. In: McGlamry ED, Banks AS, Downey MS (eds). *Comprehensive textbook of foot surgery*; 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1992: 72-101.
24. Корж Н.А., Прозоровский Д.В., Романенко К.К. Современные рентгеноанатомические параметры в диагностике поперечно-распластанной деформации переднего отдела стопы. *Травма.* 2009; 10(4): 444-449.

REFERENCES

1. Weyandt Z, Capuzzi M, McGlone W, Bernatsky A, Ford T. Lesser toe deformity classification: A simplified approach with treatment influence. *Foot (Edinb).* 2021; 48: 101819. doi: 10.1016/j.foot.2021.101819
2. Shirzad K, Kiesau CD, DeOrio JK, Parekh SG. Lesser toe deformities. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011; 19(8): 505-514. doi: 10.5435/00124635-201108000-00006
3. Frey-Ollivier S, Catena F, Hélix-Giordanino M, Piclet-Legré B. Treatment of flexible lesser toe deformities. *Foot Ankle Clin.* 2018; 23(1): 69-90. doi: 10.1016/j.fcl.2017.10.002
4. Coughlin MJ. Lesser toe deformities. In: Coughlin MJSC, Anderson RB (eds). *Mann's surgery of the foot and ankle*; 9th ed. 2014: 322-424.
5. Stainsby GD. Pathological anatomy and dynamic effect of the displaced plantar plate and the importance of the integrity of the plantar plate-deep transverse metatarsal ligament tie-bar. *Ann R Coll Surg Engl.* 1997; 79(1): 58-68.
6. Rodríguez-Sanz D, Tovaruela-Carrión N, López-López D, Palomo-López P, Romero-Morales C, Navarro-Flores E, et al. Foot disorders in the elderly: A mini-review. *Dis Mon.* 2018; 64(3): 64-91. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.08.001
7. López-López D, Martínez-Vázquez M, Losa-Iglesias ME, Calvo-Lobo C, Rodríguez-Sanz D, Palomo-López P, et al. Foot health-

related quality of life among elderly with and without lesser toe deformities: A case-control study. *Patient Prefer Adherence*. 2018; 12: 251-255. doi: 10.2147/PPA.S152269

8. Menz HB, Lord SR. The contribution of foot problems to mobility impairment and falls in community-dwelling older people. *J Am Geriatr Soc*. 2001; 49(12): 1651-1656.

9. Saro C, Bengtsson AS, Lindgren U, Lindgren U, Adami J, Blomqvist P, et al. Surgical treatment of hallux valgus and forefoot deformities in Sweden: a population-based study. *Foot Ankle Int*. 2008; 29: 298-304. doi: 10.3113/FAI.2008.0298

10. Nieto-García E, Ferrer-Torregrosa J, Ramírez-Andrés L, Nieto-González E, Martínez-Nova A, Barrios C. The impact of associated tenotomies on the outcome of incomplete phalangeal osteotomies for lesser toe deformities. *J Orthop Surg Res*. 2019; 14(1): 308. doi: 10.1186/s13018-019-1353-0

11. Fundamental conditions and procedures. In: Banks AS, Downey MS, Martin DE, Miller SJ (eds.). *McClamry's comprehensive textbook of foot and ankle surgery*; 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 203-480.

12. Gudy SM, Epishin VV, Pakhomov IA, Kuznetsov VV, Samokhin AG, Drantusov SO. Medial capsulo-ligamentous complex plasty of the second metatarsophalangeal joint in the treatment of static foot deformities. *Genij Ortopedii*. 2019; 25(4): 468-473. (In Russ.). doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-468-473

13. Usoltsev IV, Leonova SN. *Method for the surgical treatment of deformities of the toes*: Patent N 2745055 of the Russian Federation. 2019; (20). (In Russ.).

14. Schrier JC, Verheyen CC, Louwerens JW. Definitions of hammer toe and claw toe: An evaluation of the literature. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2009; 99(3): 194-197. doi: 10.7547/0980194

15. Albright RH, Hassan M, Randich J, O'Keefe R, Klein EE, Weil L Jr, et al. Risk factors for failure in hammertoe surgery. *Foot Ankle Int*. 2020; 41(5): 562-571. doi: 10.1177/1071100720904931

16. Kaz AJ, Coughlin MJ. Extensor digitorum brevis transfer and Weil osteotomy for crossover second toe. *Foot Ankle Surg*. 2010; 9(1): 32-36. doi: 10.1097/BTF.0b013e3181d11c14

17. Scott JE, Young E, Endo Yo, Do H, Deland JT. Correction of multiplanar deformity of the second toe with metatarsophalangeal release and extensor brevis reconstruction. *Foot Ankle Int*. 2016; 34(6): 792-799. doi: 10.1177/1071100713475433

18. Ketov MS, Protsko VG, Zagorodny NV, Ketova DV, Tadzh AA. *Method of elimination of non-rigid hammer-like deformities of 2nd, 3rd, 4th fingers with transverse flat feet*: Patent N 2610335 of the Russian Federation. 2017; (4). (In Russ.).

19. Kireev SI, Protsko VG, Zagorodny NV, Kireev VS. *Method for surgical correction of divergent hammer-like deformity of toes*: Patent N 2744624 of the Russian Federation. 2021; (8). (In Russ.).

20. Downey SM, McGlamry MC, Spizzirri SA. Transverse plane digital deformities. In: McGlamry ED, Southerlan JT (eds.). *McGlamry's comprehensive textbook of foot and ankle surgery*, 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012: 202-223.

21. Devos Bevernage B, Deleu PA, Leemrijse T. The translating Weil osteotomy in the treatment of an overriding second toe: A report of 25 cases. *Foot Ankle Surg*. 2010; 16(4): 153-158. doi: 10.1016/j.fas.2009.08.003

22. Leonova SN, Usoltsev IV. *Method of surgical treatment of hallux valgus of the first toe*: medical technology. Irkutsk: Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; 2016: 20. (In Russ.).

23. Phillips AJ, Corey SV. Power instrument skills. In: McGlamry ED, Banks AS, Downey MS (eds.). *Comprehensive textbook of foot surgery*; 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1992: 72-101.

24. Korzh NA, Prozorovsky DV, Romanenko KK. Modern X-ray anatomical parameters in the diagnosis of transversely spread deformity of the forefoot. *Trauma*. 2009; 10(4): 444-449. (In Russ.).

Сведения об авторах

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, <https://orcid.org/0000-0003-3675-6355>

Усольцев Иван Владимирович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: ivu38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4175-8403>

Косарева Мария Анатольевна – младший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: mary.good.mary@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0530-3409>

Information about the authors

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, <https://orcid.org/0000-0003-3675-6355>

Ivan V. Usoltsev – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: ivu38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4175-8403>

Maria A. Kosareva – Junior Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: mary.good.mary@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0530-3409>

ТРАНСПОЗИЦИЯ СУХОЖИЛИЯ ШИРОЧАЙШЕЙ МЫШЦЫ СПИНЫ В СОЧЕТАНИИ С ПЛАСТИКОЙ ПРОКСИМАЛЬНОЙ КАПСУЛЫ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА АУТОТРАНСПЛАНТАТОМ СУХОЖИЛИЯ ДЛИННОЙ МАЛОБЕРЦОВОЙ МЫШЦЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МАССИВНЫМИ РАЗРЫВАМИ ВРАЩАТЕЛЬНОЙ МАНЖЕТЫ ПЛЕЧА, ПРОКСИМАЛЬНЫМ ВЫВИХОМ ГОЛОВКИ ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

**Меньшова Д.В.,
Пономаренко Н.С.,
Куклин И.А.**

ФГБНУ «Иркутский научный центр
хирургии и травматологии» (664003,
г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Меньшова Дарья Васильева,
e-mail: iscst@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Разрывы вращательной манжеты плеча у пациентов старше 45 лет являются одной из основных причин боли и дисфункции плечевого сустава. По данным литературы, частота сочетания повреждений вращательной манжеты плеча с передним вывихом головки плечевой кости составляет 61 %. Нарушение целостности дельтовидной мышцы в сочетании с массивными разрывами вращательной манжеты плеча приводит к нарушению биомеханики плечевого сустава. При попытке пациента выполнить любые активные движения возникают динамическая нестабильность, проксимальный вывих, передне-верхняя дислокация головки плечевой кости. В литературе описаны различные хирургические методы, такие как частичное восстановление вращательной манжеты, мышечно-сухожильные трансферы, пластика проксимальной капсулы плечевого сустава, реверсное эндопротезирование. В своей статье мы представляем успешный клинический пример лечения пациента с застарелым массивным повреждением сухожилий вращательной манжеты правого плечевого сустава в сочетании с повреждением проксимальной капсулы плечевого сустава, вывихом головки правой плечевой кости, гипотрофией передней порции дельтовидной мышцы. Пациенту выполнено оперативное лечение: транспозиция сухожилия широчайшей мышцы спины в сочетании с пластикой проксимальной капсулы плечевого сустава аутооттрансплантатом сухожилия длинной малоберцовой мышцы. Данный способ позволяет восстановить конгруэнтность в плечевом суставе и функцию повреждённой конечности при тяжёлых множественных повреждениях структур плечевого сустава.

Ключевые слова: разрыв, вращательная манжета плеча, хирургическое лечение, транспозиция сухожилия широчайшей мышцы спины, проксимальный вывих

Для цитирования: Меньшова Д.В., Пономаренко Н.С., Куклин И.А. Транспозиция сухожилия широчайшей мышцы спины в сочетании с пластикой проксимальной капсулы плечевого сустава аутооттрансплантатом сухожилия длинной малоберцовой мышцы при лечении пациентов с массивными разрывами вращательной манжеты плеча, проксимальным вывихом головки плечевой кости (клинический случай). *Acta biomeдика scientifica*. 2021; 6(5): 178-183. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.17

Статья получена: 20.06.2021
Статья принята: 07.10.2021
Статья опубликована: 17.11.2021

LATISSIMUS DORSI TENDON TRANSPOSITION COMBINED WITH SHOULDER JOINT PROXIMAL CAPSULE PLASTY WITH PERONEAL LONGUS TENDON AUTOGRAFT IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MASSIVE ROTATOR CUFF RUPTURES AND PROXIMAL DISLOCATION OF THE HUMERUS HEAD (CLINICAL CASE)

**Menshova D.V.,
Ponomarenko N.S.,
Kuklin I.A.**

Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk
664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Darya V. Menshova,
e-mail: menshovadar@yandex.ru

ABSTRACT

The frequency of rotator cuff injuries in people over 45 years of age is 25.6–50 %, and 40 % of these injuries are massive. Shoulder rotator cuff injury causes disorders in biomechanics of the shoulder joint such as anterior-superior dislocation of the humeral head. Injury of the deltoid muscle combined with a massive rupture of the rotator cuff causes proximal dislocation of the humeral head during any active movement. In the treatment of these cases, surgical methods of treatment are used, such as transposition of the latissimus dorsi muscle, proximal capsule plasty, and reverse shoulder arthroplasty. We present a successful clinical case of treatment of a patient with chronic massive injury of the right shoulder joint rotator cuff tendons in combination with the injury of shoulder joint proximal capsule, dislocation of the right humerus head, and hypotrophy of the anterior portion of the deltoid muscle. We performed transposition of the latissimus dorsi tendon in combination with shoulder joint proximal capsule plasty with an autograft of the peroneal longus tendon. The check-up X-rays show that the dislocation of the right shoulder joint was eliminated. In the early postoperative period, the patient started physiotherapy exercises of the operated limb using abduction pillow. By the 7th day after surgery, the abduction of the operated limb reached 70°. The described surgical technique allows to restore congruence in the shoulder joint and the function of the injured limb in severe multiple injuries of the shoulder joint structures.

Key words: rupture, rotator cuff, surgical treatment, transposition of the latissimus dorsi muscle, proximal dislocation

For citation: Menshova D.V., Ponomarenko N.S., Kuklin I.A. Latissimus dorsi tendon transposition combined with shoulder joint proximal capsule plasty with peroneal longus tendon autograft in the treatment of patients with massive rotator cuff ruptures and proximal dislocation of the humerus head (clinical case). *Acta biomechanica scientifica*. 2021; 6(5): 178-183. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.17

Received: 20.06.2021
Accepted: 07.10.2021
Published: 17.11.2021

Разрывы вращательной манжеты плеча – одна из распространённых причин боли и дисфункции плечевого сустава. У пациентов в возрасте от 45 лет частота разрывов достигает 25,6–50 %. По данным некоторых авторов, большие и массивные разрывы составляют 40 % от всех повреждений вращательной манжеты [1]. Gumina и Postacchini сообщают о 61 % случаев повреждения вращательной манжеты плеча в сочетании с передним вывихом головки плечевой кости у пациентов пожилого возраста. Ro et al. исследовали осложнения рецидивирующих вывихов плеча у пациентов возрастной группы старше 40 лет и отметили в 18 % повреждение вращательной манжеты плеча, 8 % из которых полнослойные повреждения [2].

Нарушение целостности вращательной манжеты плеча приводит к передне-верхней дислокации головки плечевой кости, что приводит к нарушению биомеханики плечевого сустава.

Массивные разрывы вращательной манжеты в сочетании с нарушением целостности дельтовидной мышцы приводят к динамической нестабильности головки плечевой кости, проксимальному вывиху головки плечевой кости, передне-верхняя дислокация головки плечевой кости возникает при попытке пациента выполнить любые активные движения в плечевом суставе [3]. На рентгенограммах плечевого сустава индикаторами разрывов служат: сокращение интервала между головкой плечевой кости и акромионом – акромио-плечевой интервал (АПИ), нарушение целостности большого бугорка плечевой кости. Впервые акромио-плечевой интервал на рентгенограммах описал Golding. В норме данный интервал оставляет 7–14 мм [4]. Weiner и Маснаб в своём исследовании подтвердили, что при разрывах вращательной манжеты плеча акромио-плечевой интервал составляет менее 6–7 мм. Данные исследования свидетельствовали о разрывах манжеты, но были недостаточны, не указывали на размер и тяжесть разрыва и подтверждались только хирургически. В 1990 г. Namada et al. впервые описали рентгенологические изменения плечевого сустава при массивных разрывах вращательной манжеты. Основана классификация на изменении акромио-плечевого интервала: I степень – АПИ > 6 мм; II – АПИ < 5 мм; III – вогнутая деформация акромиона; IV – вертлужная впадина сужена; V – коллапс головки плечевой кости [5].

Диагноз разрыва вращательной манжеты плеча нельзя установить только на основании рентгенологической картины. Более информативным исследованием является МРТ плечевого сустава. МРТ-исследование позволяет точно установить степень ретракции повреждённого сухожилия и степень мышечной дегенерации. На основании совокупности клинико-рентгенологического обследования возможно определяться с хирургической тактикой лечения пациентов. В литературе описаны различные хирургические методы, такие как частичное восстановление вращательной манжеты, мышечно-сухожильные трансферы, пластика проксимальной капсулы плечевого сустава, реверсное эндопротезирование. В своей статье мы представляем успешный кли-

нический пример лечения пациента с застарелым повреждением сухожилий вращательной манжеты правого плечевого сустава, проксимальным подвывихом головки плечевой кости.

В марте 2021 г. в клинику ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» поступил пациент М., 65 лет, с жалобами на боль и передне-верхнюю нестабильность правого плечевого сустава (рис. 1). Выраженность боли по визуально-аналоговой шкале – 80 мм.



РИС. 1.

Пациент М. Фото при поступлении: проксимальный вывих головки правой плечевой кости

FIG. 1.

Patient M. Photo at the admission to the hospital: proximal dislocation of the right humerus head

Anamnesis morbi: травма получена 23.03.2020 в результате падения с высоты собственного роста на правое плечо. Обратился в клинику по месту жительства, где был диагностирован передний вывих правой плечевой кости. Произведено закрытое вправление вывиха, гипсовая иммобилизация, на контрольных рентгенограммах вывих сохраняется. 11.11.2020 пациенту выполнена операция: открытое вправление правой плечевой кости, тенodes сухожилия длинной головки двуглавой мышцы правого плеча. В течение двух месяцев осуществлялась иммобилизация правой верхней конечности ортезом типа Дезо. После снятия иммобилизации пациента продолжали беспокоить болевой синдром, чувство нестабильности, ограничение движений правого плечевого сустава. Впоследствии сформировался дефект пе-

редне-верхней капсулы плечевого сустава. Пациент госпитализирован в травматолого-ортопедическое отделение с диагнозом: Застарелое массивное повреждение сухожилий вращательной манжеты правого плечевого сустава. Проксимальный вывих головки правой плечевой кости. Комбинированная контрактура правого плечевого сустава. Болевой синдром.

Status localis: пациент активен, иммобилизация правой верхней конечности отсутствует. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Отмечается выраженная гипотрофия мягких тканей в области правого плечевого сустава. Пальпация правого плечевого сустава болезненная. Симптомы Леклерка, Jobe, Walch, тест падающей руки положительны. По передней поверхности правого плечевого сустава имеется послеоперационный рубец длиной 7 см без признаков воспаления.

Объём движения в правом плечевом суставе: сгибание/разгибание – 10/0/10, отведение/приведение – 10/0/10, наружная/внутренняя ротация – 30/0/30.

Объём движения в левом плечевом суставе: сгибание/разгибание – 65/0/35, отведение/приведение – 90/0/10, наружная/внутренняя ротация – 55/0/90 (рис. 2).

Нейрососудистых нарушений в дистальном отделе правой верхней конечности нет.



РИС. 2.

Пациент М. Фото при поступлении: объём движений в правом плечевом суставе

FIG. 2.

Patient M. Photo at the admission to the hospital: range of motion in the right shoulder joint

Данные рентгенографии правого плечевого сустава (рис. 3): костно-хрящевой дефект головки правой плечевой кости. Остеоартроз правого плечевого сустава, ключично-акромиального сочленения 2-й степени. Проксимальный вывих головки правой плечевой кости. Консолидированный в неправильном положении перелом средней трети диафиза правой ключицы. Металлоконструкция. Регионарный остеопороз.



РИС. 3.

Пациент М. Рентгенограмма правого плечевого сустава при поступлении

FIG. 3.

Patient M. X-ray of the right shoulder joint at the admission to the hospital

Исходя из полученных результатов клинического осмотра, инструментальных исследований, анамнеза установлен клинический диагноз: застарелое массивное повреждение сухожилий вращательной манжеты правого плечевого сустава. Проксимальный вывих головки правой плечевой кости. Консолидированный в неправильном положении перелом средней трети диафиза правой ключицы. Металлоконструкция. Остеоартроз правого плечевого сустава, ключично-акромиального сочленения 2-й степени. Регионарный остеопороз. Комбинированная контрактура правого плечевого сустава. Болевой синдром. Пациенту предложено хирургическое лечение: транспозиция сухожилия широчайшей мышцы спины в сочетании с пластикой проксимальной капсулы плечевого сустава аутооттрансплантатом сухожилия длинной малоберцовой мышцы.

В асептических условиях, под проводниковой анестезией, в положении пациента «на боку», линейным разрезом длиной 5,0 см осуществлён доступ к правому плечевому суставу. Отмечается разрыв сухожилий надостной, подостной мышц III стадии по Patte, без возможности адаптации на инсерционную площадку головки плечевой кости (рис. 4).



РИС. 4.

Пациент М. Интраоперационное фото: массивное повреждение сухожилий вращательной манжеты плеча III стадии по Patte

FIG. 4.

Patient M. Intraoperative photo: massive injury of the rotator cuff tendons, Patte stage III

При помощи костного шейвера освежена инсерционная площадка сухожилия надостной мышцы на головке плечевой кости до «кровоав росы», в большом бугорке выполнен слепой канал сверлом 4,5 мм на глубину 3,0 см.

Из отдельного доступа линейной формы, по задне-подмышечной линии длиной 5 см, осуществлена мобилизация сухожилия широчайшей мышцы спины, которое отсечено от плечевой кости, прошито нитью полиэстер № 6. В поддельтовидном пространстве сформирован канал, через который выполнена транспозиция широчайшей мышцы спины на головку плечевой кости и его сухожилие внедрено в ранее сформированный канал в головке плечевой кости, фиксировано чрескостными швами.

Из отдельного доступа в нижней трети голени, длиной 2,0 см, осуществлён забор ½ сухожилия длинной малоберцовой мышцы, рана обработана антисептиком, ушита послойно асептическая повязка. В проекции 1 часа в гленоид установлен якорный фиксатор SutureTak Suture Anchor, 2,8 × 11,7 мм, сухожильный аутооттрансплантат сухожилия малоберцовой мышцы подшит к якорному фиксатору, стабильно. В головке плечевой кости при помощи сверла 4,5 мм выполнены сквозные каналы, в которые дважды проведён сухожильный аутооттрансплантат сухожилия малоберцовой мышцы, далее аутооттрансплантат подшит в передне-верхнем и переднем направлении, прошит в натяжении чрескостными швами нитью полиэстер № 6, стабильно. Контроль объёма движений полный, передне-верхняя люксация головки плечевой кости отсутствует (рис. 5).

Плечевой сустав промыт физиологическим раствором, гемостаз по ходу операции. Швы на кожу. Асептическая повязка с раствором этилового спирта 70 %. Правая

верхняя конечность фиксирована на отводящей шине. В послеоперационном периоде проводится профилактика тромбоэмболических осложнений.

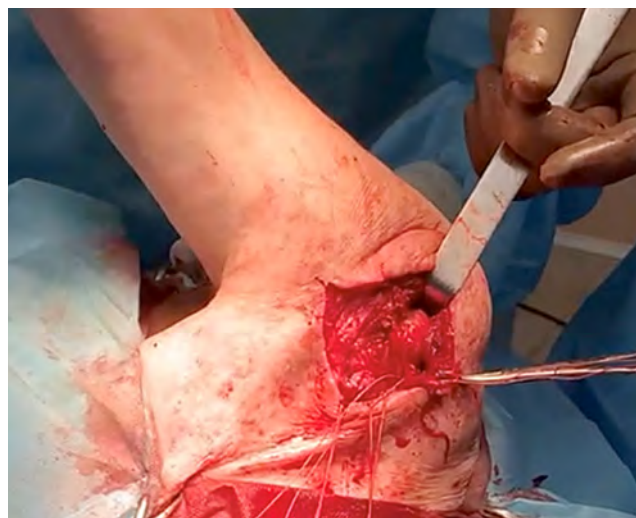


РИС. 5.

Пациент М. Интраоперационное фото: отсутствие передне-верхней люксации головки плечевой кости при отведении руки

FIG. 5.

Patient M. Intraoperative photo: absence of anteroposterior luxation of the humerus head when the arm is abducted

Послеоперационные данные рентгенографии правого плечевого сустава (рис. 6): костно-хрящевой дефект головки правой плечевой кости. Остеоартроз правого плечевого сустава, ключично-акромиального сочленения 2-й степени. Консолидированный в неправильном положении перелом средней трети диафиза правой ключицы. Металлоконструкция. Регионарный остеопороз.

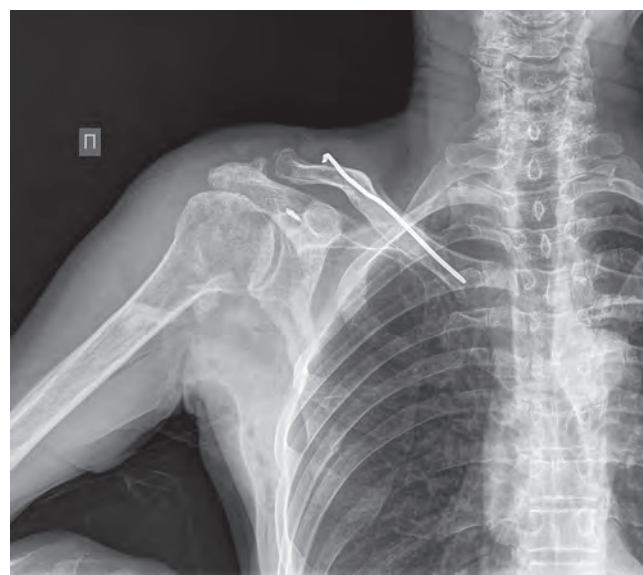


РИС. 6.

Пациент М. Послеоперационная рентгенограмма правого плечевого сустава

FIG. 6.

Patient M. Postoperative X-ray of the right shoulder joint

На вторые сутки пациент приступил к активной гимнастике оперированной конечности на отводящей подушке. К 7-м суткам после оперативного лечения пациент достиг отведения в плечевом суставе до 70° (рис. 7).



РИС. 7.
Пациент М. Послеоперационное фото, 7-е сутки после операции: объём движений в оперированной конечности

FIG. 7.
Patient M. Postoperative photo, 7th day after surgery: range of motion in the operated limb

Сведения об авторах

Меньшова Дарья Васильева – аспирант, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: menschovadar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1471-2482>

Пonomarenko Николай Сергеевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: Ponomarenko-ns@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6210-3492>

Куплин Игорь Александрович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: iscst@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4733-9178>

Information about the authors

Darya V. Menshova – Postgraduate, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: menshovadar@vandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1471-2482>

Nikolay S. Ponomarenko – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Scientific Clinical Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: Ponomarenko-ns@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6210-3492>

Igor A. Kuklin – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Scientific Clinical Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: iscst@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4733-9178>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Транспозиция сухожилия широчайшей мышцы спины в сочетании с пластикой проксимальной капсулы плечевого сустава аутотрансплантатом сухожилия длинной малоберцовой мышцы является одним из методов хирургического лечения, позволяющим восстановить конгруэнтность в плечевом суставе и восстановить функцию повреждённой конечности при тяжёлых множественных повреждениях структур плечевого сустава.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rho JY, Kwon YS, Choi S. Current concepts and recent trends in arthroscopic treatment of large to massive rotator cuff tears: A review. *Clin Shoulder Elb.* 2019; 22(1): 50-57. doi: 10.5397/cise.2019.22.1.50
2. Ji X, Ye L, Hua Y, Zhou X. Rotator cuff repair improves clinical function and stability in patients older than 50 years with anterior shoulder dislocations and massive rotator cuff tears. *Orthop J Sports Med.* 2020; 8(12): 2325967120969213. doi: 10.1177/2325967120969213
3. Taniguchi N, D'Lima DD, Suenaga N, Ishida Y, Lee D, Goya I, et al. Translation of the humeral head scale is associated with success of rotator cuff repair for large-massive tears. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017; 18(1): 511. doi: 10.1186/s12891-017-1874-9
4. Park SH, Choi CH, Yoon HK, Ha JW, Lee C, Chung K. What can the radiological parameters of superior migration of the humeral head tell us about the reparability of massive rotator cuff tears? *PLoS One.* 2020; 15(4): e0231843. doi: 10.1371/journal.pone.0231843
5. Brolin TJ, Updegrave GF, Horneff JG. Classifications in brief: Hamada classification of massive rotator cuff tears. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475(11): 2819-2823. doi: 10.1007/s11999-017-5340-7

ФТИЗИАТРИЯ PHTHISIOLOGY

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ (TNF- α) ДЛЯ РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА БРЮШИНЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Плоткин Д.В.^{1,2},
Виноградова Т.И.³,
Решетников М.Н.¹,
Зюзя Ю.Р.¹,
Оковитый С.В.⁴,
Синицын М.В.¹,
Гайтукаев В.Р.⁵,
Родоман Г.В.²,
Богородская Е.М.¹,
Яблонский П.К.³

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения г. Москвы» (107014, г. Москва, ул. Стромынка, 10, Россия)

² ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Россия)

³ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4, Россия)

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А, Россия)

⁵ ООО «ОЛЛА-МЕД» (105554, г. Москва, ул. 9-я Парковая, 8А, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Плоткин Дмитрий Владимирович,
e-mail: kn13@list.ru

РЕЗЮМЕ

Туберкулёз в настоящее время рассматривается как группа заболеваний, объединённых одним этиологическим фактором. Патогенез отдельных локализаций туберкулёзного воспаления, в частности туберкулёз брюшины, ещё недостаточно изучен. Роль цитокиновых механизмов в развитии заболевания и формировании нестерильного иммунитета требует дальнейших экспериментальных исследований, в частности создания воспроизводимой модели на лабораторных животных.

Цель исследования: изучить влияние TNF- α на развитие туберкулёза серозного покрова брюшной полости, а также оценить возможность моделирования туберкулёзного перитонита у лабораторных животных с помощью инфликсимаба.

Материалы и методы. Исследования проведены на 18 кроликах-самцах, которым моделировали туберкулёз брюшины с помощью внутрибрюшного введения суспензии *Mycobacterium tuberculosis*. Десяти кроликам экспериментальной группы за сутки до инфицирования вводили внутривенно раствор инфликсимаба и внутрибрюшинно железа (III) гидроксид сахарозный комплекс.

Результаты. У животных контрольной группы туберкулёз либо не развивался, либо в трети случаев поражал только лёгочную паренхиму, при этом преобладали пролиферативные процессы. У животных с инактивированным TNF- α , напротив, в 100 % наблюдений обнаруживали туберкулёзный перитонит с содружественным поражением лёгких и преобладанием альтеративных казеозных процессов.

Заключение. Созданная модель туберкулёзного перитонита показывает ведущую роль TNF- α в активации макрофагов, а также в привлечении клеток к месту инфекции. Это первичный сигнал, необходимый для формирования и устойчивости гранулём, поскольку нейтрализация этого цитокина приводит к потере контроля над инфекцией и разрушению гранулёмы с развитием деструктивного туберкулёза в серозном покрове брюшной полости.

Ключевые слова: туберкулёзный перитонит, кролик, фактор некроза опухолей, модель туберкулёзного перитонита, инфликсимаб

Для цитирования: Плоткин Д.В., Виноградова Т.И., Решетников М.Н., Зюзя Ю.Р., Оковитый С.В., Синицын М.В., Гайтукаев В.Р., Родоман Г.В., Богородская Е.М., Яблонский П.К. Патогенетическая роль фактора некроза опухолей (TNF- α) для развития туберкулёза брюшины в эксперименте. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 184-195. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.18

Статья получена: 19.07.2021

Статья принята: 05.10.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

PATHOGENETIC ROLE OF TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF- α) FOR THE DEVELOPMENT OF PERITONEAL TUBERCULOSIS IN AN EXPERIMENT

Plotkin D.V.^{1,2},
Vinogradova T.I.³,
Reshetnikov M.N.¹,
Zyuzya Yu.R.¹,
Okovityi S.V.⁴,
Sinitsyn M.V.¹,
Gaitukaev V.R.⁵,
Rodoman G.V.²,
Bogorodskaya E.M.¹,
Yablonskiy P.K.³

¹ Moscow Research and Clinical Center for TB Control, Moscow Healthcare Department (Stromynka str. 10, Moscow 107014, Russian Federation)

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Ostrovityanova str. 1, Moscow 117997, Russian Federation)

³ Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Ligovsky ave. 2-4, St. Petersburg 191036, Russian Federation)

⁴ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Professora Popova str. 14, lit. A, St. Petersburg 197376, Russian Federation)

⁵ OLLA-MED Company (9-ya Parkovaya str. 8A, Moscow 105554, Russian Federation)

Corresponding author:
Dmitriy V. Plotkin,
e-mail: kn13@list.ru

ABSTRACT

Currently tuberculosis is considered as a group of diseases united by one etiological factor. The pathogenesis of certain localizations of tuberculous inflammation, in particular peritoneum tuberculosis, hasn't been sufficiently studied. The role of cytokine mechanisms in the development of the disease and the elaboration of non-sterile immunity requires further experimental studies, in particular the creation of a reproducible model on laboratory animals.

The aim: to study the effect of TNF- α on the development of tuberculosis of the serous coat of the abdominal cavity, as well as to evaluate the possibility of modeling tuberculous peritonitis in laboratory animals using infliximab.

Materials and methods. The studies were conducted on 18 male rabbits, which were simulated peritoneal tuberculosis by intra-abdominal administration of a suspension of *Mycobacterium tuberculosis*. 10 rabbits of the experimental group were intravenously injected with an infliximab solution and an iron (III) hydroxide sucrose complex intraperitoneally a day before infection.

Results. In the control group of animals, tuberculosis either didn't develop, or in a third of cases it affected only the pulmonary parenchyma, while proliferative processes prevailed. On the contrary, in animals with inactivated TNF- α , in 100 % of observations, tuberculous peritonitis was detected with associated lung damage and the predominance of alternative caseous processes.

Conclusion. The created model of tuberculous peritonitis shows the leading role of TNF- α in the activation of macrophages, as well as in attracting cells to the site of infection. This is the primary signal necessary for the formation and stability of granulomas since the neutralization of this cytokine leads to a loss of control over the infection and the destruction of the granuloma with the development of destructive tuberculosis in the serous coat of the abdominal cavity.

Key words: tuberculous peritonitis, rabbit, tumor necrosis factor, model of tuberculous peritonitis, infliximab

For citation: Plotkin D.V., Vinogradova T.I., Reshetnikov M.N. Zyuzya Yu.R., Okovityi S.V., Sinitsyn M.V., Gaitukaev V.R., Rodoman G.V., Bogorodskaya E.M., Yablonskiy P.K. Pathogenetic role of tumor necrosis factor (TNF- α) for the development of peritoneal tuberculosis in an experiment. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 184-195. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.18

Received: 19.07.2021
Accepted: 05.10.2021
Published: 17.11.2021

Проблема борьбы с туберкулёзом побуждает исследователей к дальнейшему изучению патогенетических особенностей этой древнейшей инфекции и иммунологических механизмов, направленных на элиминацию патогена из организма.

Более половины случаев туберкулёза в мире вызваны пробуждением «спящих» *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), секвестрированных в многоклеточных структурах, называемых гранулёмами. Особое место в формировании противотуберкулёзного иммунитета играет фактор некроза опухолей альфа (tumor necrosis factor alpha – TNF-α) [1–4].

TNF-α – это мультисигнальный цитокин, который регулирует основные процессы апоптоза, активации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Повышение концентрации TNF-α является основным сигналом для активации макрофагов и, в сочетании с IFN-γ, он напрямую инициирует образование многоядерных клеток гранулёмы [5–7]. Кроме того, TNF-α служит непосредственным индуктором апоптоза иммунокомпетентных клеток, при разрушении которых происходит повторное инфицирование за счёт высвобождения МБТ [5, 7, 8]. Также, TNF-α вовлекается в иммунопатогенез широкого спектра заболеваний, включая септический шок, злокачественные новообразования, алиментарную кахексию, ревматоидный артрит и аутоиммунные воспалительные заболевания кишечника [8, 9]. Однако важно отметить, что различные концентрации TNF-α приводят к различным физиологическим последствиям. Так, высокие концентрации TNF-α индуцируют появление шокоподобных симптомов, в то время как длительное воздействие низких концентраций TNF-α может привести к кахексии [9, 10]. TNF-α, благодаря стимуляции продукции хемокинов (CCL-2, -3, -4, -5, -8), а также экспрессии молекул адгезии эндотелиальных клеток (CD54), играет решающую роль в рекрутинге иммунокомпетентных клеток, что приводит к целенаправленному накоплению мононуклеаров в очаге воспаления [11].

Подавление TNF-α-зависимых механизмов может приводить к угнетению противотуберкулёзной защиты организма. Так, по данным литературы, множество вновь выявленных случаев генерализованного и внелёгочного туберкулёза связано с применением генно-инженерных биологических препаратов, таких, как моноклональные антитела к TNF-α [10]. Наиболее ранним и изученным из таких соединений является инфликсимаб. Он представляет собой химерное (75 % человеческое, 25 % мышинное) моноклональное антитело с высокой аффинностью связывания как с мономерным, так и с тримерным TNF-α [11, 12]. Препарат угнетает трансмембранный TNF-α, что может приводить к апоптозу моноцитов через каспазо-зависимые механизмы [13, 14].

Первые сообщения о применении ингибиторов TNF-α при моделировании туберкулёза лёгких появились более 20 лет назад. В литературе описаны исследования по изучению влияния TNF-α на развитие первичного лёгочного туберкулёза у мышей при аэрогенном и внутривенном способах заражения. Опубликованные результаты говорят о генерализованной тубер-

кулёзной инфекции, приводящей к смерти животных в течение первых двух месяцев после инфицирования [15]. В работах о влиянии инфликсимаба на развитие лёгочной и острой туберкулёзной инфекции у нечеловеческих приматов также описаны случаи поражения лёгких, лимфатических узлов и паренхиматозных органов брюшной полости после ингаляционного способа заражения, что косвенно подтверждает значение TNF-α в генерализации туберкулёза с развитием его внелёгочных форм [16–18]. Однако ни в одном из опубликованных исследований не говорится о поражении серозного покрова брюшной полости или кишечника у модельных животных. В то же время в стационарах РФ, Средней Азии, Южной Америки, Китая и Индии туберкулёз брюшины не является редкой патологией и встречается в каждом шестом случае внелёгочного туберкулёза [19, 20]. Изучение патогенетических механизмов этой локализации туберкулёза является актуальной проблемой, направленной на дальнейшее совершенствование её диагностики и лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние TNF-α и его ингибитора (инфликсимаба) на развитие туберкулёза серозного покрова брюшной полости с помощью создания экспериментальной модели туберкулёзного перитонита у лабораторных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 18 кроликах-самцах породы «Советская шиншилла» массой 2,60–3,25 кг, полученных из ФГУП ПЛЖ «Рапполово». Все манипуляции проводили в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 170», а также руководствуясь ГОСТ 33216-2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами» [21]. На проведение эксперимента было получено разрешение локального этического комитета ФГБУ «СПб НИИФ МЗ РФ» № 73.

Для выполнения работы использовали животных без внешних признаков заболевания, прошедших двухнедельный карантинный режим в условиях сертифицированного вивария ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России. Животные содержались в одинаковых условиях, на стандартном пищевом и водном режиме.

Все животные были одного возраста и были получены из питомника одновременно. Кроликов разделили на две группы: экспериментальную и контрольную. Экспериментальную группу составили 10 кроликов, которым за сутки до внутрибрюшинного заражения культурой МБТ однократно внутривенно вводили инфликсимаб (ЗАО БИОКАД, Россия) из расчёта 16 мг/кг [22]. Поми-

мо ингибитора TNF- α всем животным экспериментальной группы за час до заражения проводили внутрибрюшинную инъекцию 5 мл раствора «железа (III) гидроксид сахарозный комплекс» (АО ФАРМАСИНТЕЗ, Россия) – для инактивации перитонеальных макрофагов, путём «перегрузки железом» [23]. Кроликам контрольной группы (8 животных) вводили эквивалентное количество физиологического раствора NaCl.

Туберкулёзный перитонит у всех животных обеих групп моделировали путём интраперитонеальной инокуляции суспензии трёхнедельной культуры МБТ, содержащей 10^6 КОЕ (колониеобразующих единиц) в 6 мл геля гидроокиси алюминия. В качестве заражающей культуры использовали лиофилизированный

стандартный лекарственно чувствительный лабораторный штамм МБТ – *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (TBC # 1/47, источник – Институт гигиены и эпидемиологии, Прага, 1976 г.), полученный 07.08.2013 из ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава РФ. Дизайн эксперимента представлен на рисунке (рис. 1).

После инфицирования осуществляли: наблюдение за поведением животных, а также проводили внутрикожные пробы с антигеном туберкулёзным рекомбинантным (АТР) для подтверждения развития туберкулёзной инфекции (до заражения и на 30-е сутки после) [24]. Выведение животных из эксперимента осуществляли на 45-е сутки от момента заражения с использовани-

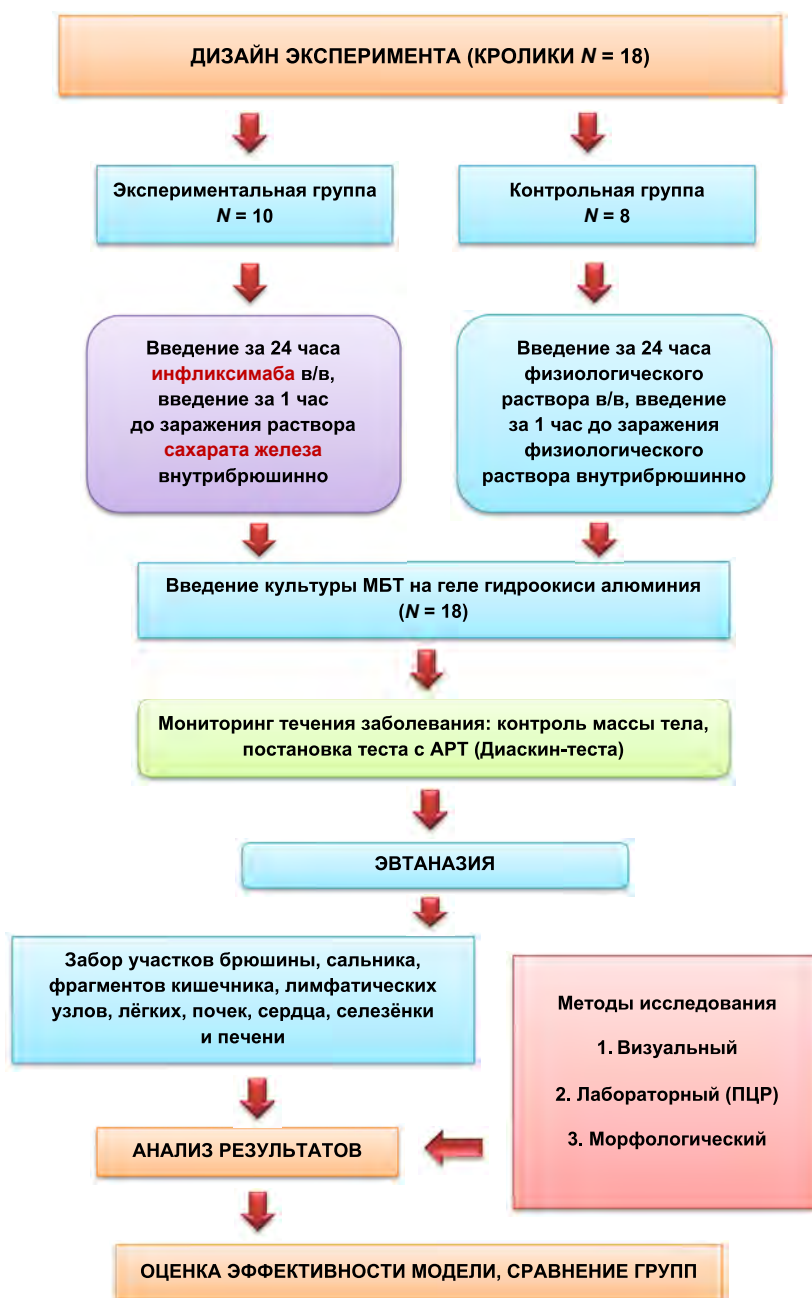


РИС. 1.
Дизайн исследования

FIG. 1.
Research design

ем тиопентала натрия (250 мг) и пипекурония бромидом (1 мг) внутривенно.

При проведении аутопсии оценивали наличие выпота в серозных полостях, бугорковые образования на серозных покровах печени, селезёнки, кишечника, лёгких, а также форму и величину внутригрудных и внутрибрюшных лимфатических узлов, размеры и структуру почек. Выполняли многоцентровую биопсию брюшины и забирали материал для гистологического исследования париетальной брюшины, печени, почек, селезёнки, лёгких, сердца и лимфатических узлов.

Помимо стандартного гистологического исследования с окраской гематоксилином и эозином, использовали окрашивание по Ван Гизону (для идентификации коллагеновых волокон) и выполняли бактериоскопическое исследование анализируемого материала с окраской тканей по Цилю – Нильсену (для обнаружения кислотоустойчивых микобактерий) в препарате.

Для определения ДНК МБТ в тканях брюшины и сальника проводили молекулярно-генетическое тестирование методом ПЦР.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При наблюдении за лабораторными животными контрольной группы у всех кроликов не зарегистрировано изменений поведенческих реакций, за время эксперимента отмечалось увеличение массы тела в среднем на 350–380 г. При постановке теста с АРТ реакция оценивалась как гиперергическая у всех животных данной группы.

Напротив, в экспериментальной группе у всех кроликов в первую неделю после инфицирования отмечалась гиподинамия, отсутствие нормального аппетита, и достоверно регистрировалось снижение массы тела в среднем на 75–110 г (медиана – 84 г). Однако в последующие 35 дней отмечена положительная динамика с восстановлением обычной двигательной активности, увеличением массы тела и нормализацией аппетита, реакция с АРТ также оценивалась как гиперергическая у всех кроликов экспериментальной группы.

Результаты проведённой аутопсии и гистологического исследования материала показали коренные отличия развития заболевания в обеих группах. Так, в контрольной группе животных к середине 7-й недели от момента внутрибрюшинного заражения со стороны серозных оболочек и паренхиматозных органов брюшной полости, кишечника, почек и сердца не удалось выявить изменений, характерных для туберкулёзного воспаления. Детекция ДНК МБТ методом ПЦР фрагментов брюшины и сальника констатировала отрицательный результат.

При этом у трёх животных контрольной группы (37,5 %) отмечены чёткие признаки туберкулёза лёгких с различной степенью выраженности и организации воспаления. В двух случаях (25 %) мы отметили преобладание пролиферативных реакций в виде фокусов из нечётких сливающихся макрофагальных гранулём с небольшими участками казеозных некрозов, ателектазами и реак-

тивным продуктивным васкулитом. Плевра в проекции очагов туберкулёзного воспаления была утолщена, отёчна и слоиста, с выраженной мононуклеарной инфильтрацией. При окраске по Цилю – Нильсену выявлены отдельные микроколонии кислотоустойчивых микобактерий. Инкапсуляции очагов казеозного некроза при окраске по Ван Гизону не найдено (рис. 2, 3).



РИС. 2.
Макропрепарат. Лёгкие кролика контрольной группы. Туберкулёзное воспаление

FIG. 2.
Macropreparation. The lungs of a rabbit of the control group. Tuberculous inflammation

У одного из животных этой группы (12,5 %) выявлен туберкулёз лёгких в фазе прогрессирования, с формированием обширных казеозных очагов без признаков инкапсуляции, с лейкоцитарной инфильтрацией некротических масс и слабой перифокальной гранулематозной реакцией. Признаков организации в очаге туберкулёзного воспаления не найдено (окраска по Ван Гизону). При окраске по Цилю – Нильсену также выявлены кислотоустойчивые микобактерии.

При проведении аутопсии у всех 10 животных контрольной группы присутствовали макроскопические признаки туберкулёзного перитонита: желтоватый серозный выпот в брюшной полости объёмом до 5–6 мл, множественные бугорки-диссемины на париетальной и висцеральной брюшине размерами 2–6 мм в диаметре, полиморфный спаечный процесс. При гистологическом исследовании фрагментов серозного покрова, большого сальника и брыжейки тонкой кишки были выявлены макрофагальные гранулёмы с единичными гигантскими многоядерными клетками (аналоги клеток Пирогова – Лангханса), а также обширные очаги казеозного некроза с перифокальной макрофагальной и лимфоцитарной инфильтрацией (неполные гранулёмы). При окраске по Цилю – Нильсену в биоптатах брюшины обнаружены множественные микроколонии МБТ (рис. 4, 5).

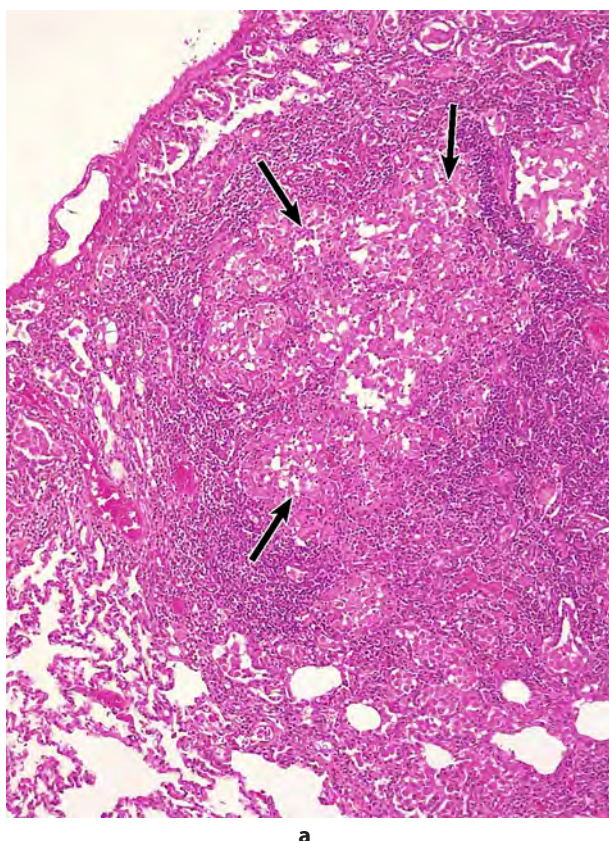


РИС. 3.
Микропрепарат. Очаги туберкулёзного гранулематозного воспаления в лёгком кролика контрольной группы (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином (а – $\times 100$; б – $\times 100$)

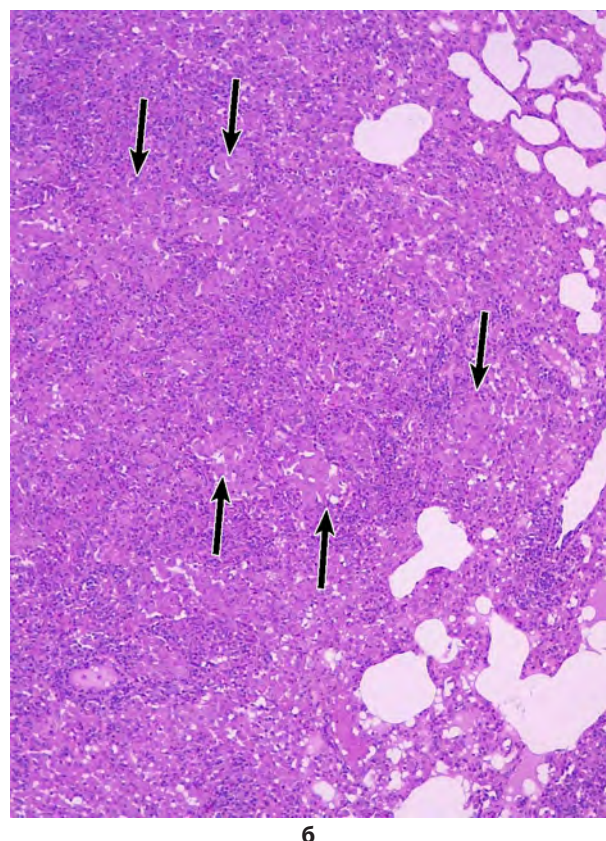


FIG. 3.
Micropreparation. Foci of tuberculous granulomatous inflammation in the rabbit's lung of the control group (indicated by arrows). Staining with hematoxylin and eosin (a – $\times 100$; б – $\times 100$)

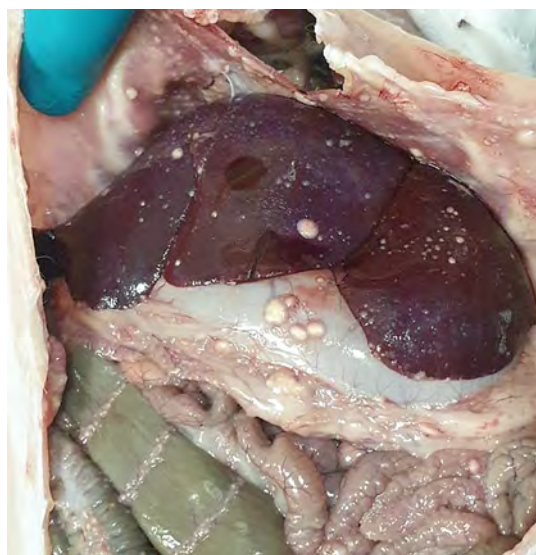


РИС. 4.
Аутопсия. На париетальной и висцеральной брюшине кролика экспериментальной группы видны множественные туберкулёзные бугорки-диссеминаты

FIG. 4.
Autopsy. On the parietal and visceral peritoneum of the rabbit of the experimental group – numerous tuberculous dissemination tubercles

В лимфатических узлах брыжейки тонкой кишки отмечены как специфические изменения, так и неспецифическая реактивная гиперплазия органа. Наряду с этим у всех животных экспериментальной группы определялись дистрофические изменения в эпителии канальцев почек, в печени и в миокарде, где обнаруживались резко выраженное венозное полнокровие и отёк стромы, а у одного из кроликов обнаружен туберкулёз селезёнки и печени. При молекулярно-генетическом исследовании тканей большого сальника ДНК МБТ выявлена во всех случаях.

Следует отметить, что у 9 (90 %) из 10 экспериментальных животных был выявлен активный деструктивный туберкулёз лёгких в виде обширных очагов казеозного некроза с невыраженной периферической пролиферативной реакцией в виде небольших скоплений лимфоцитов и отсутствием коллагеновых волокон при окрашивании по Ван Гизону. При окраске по Цилю – Нильсену в казеозных массах обнаружены множественные скопления МБТ, колонизирующих лёгочную ткань (рис. 6).

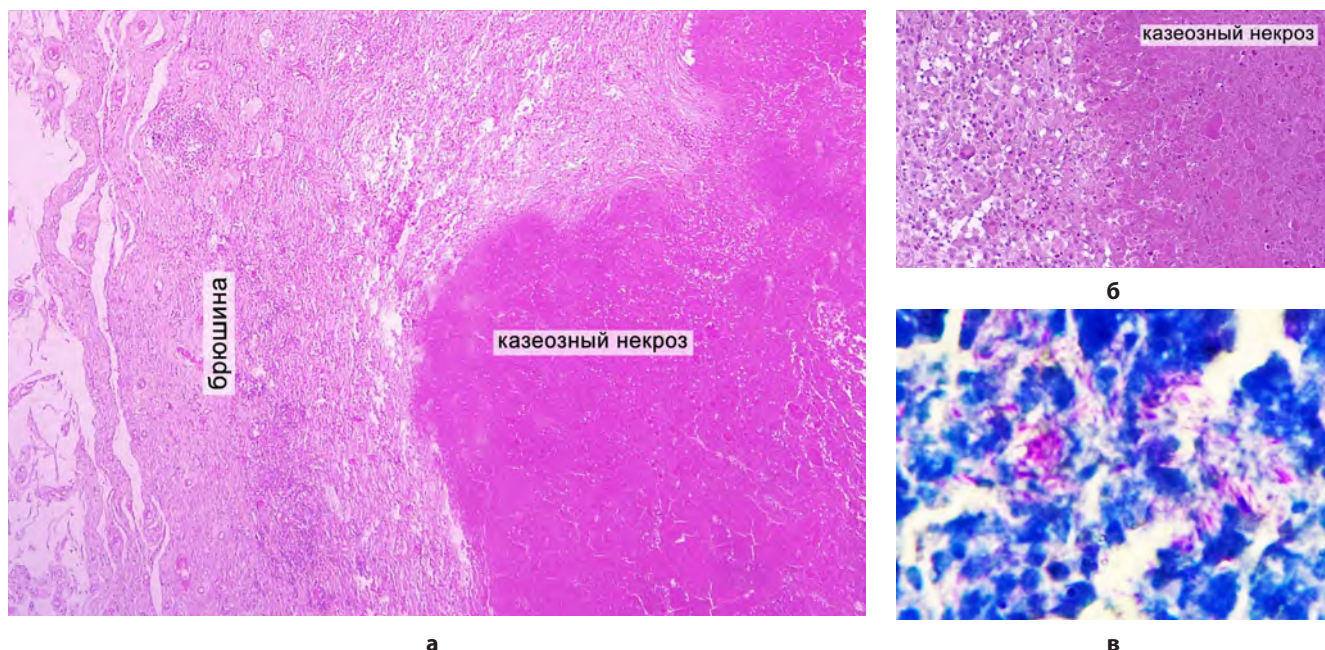


РИС. 5.
Микропрепарат. Туберкулёзный казеозно-некротический очаг в брюшине кролика экспериментальной группы (б – фрагмент рис. а). а, б – окраска гематоксилином и эозином; в – окраска по Цилю – Нильсену (а – $\times 100$, б – $\times 200$, в – $\times 1000$)

FIG. 5.
Micropreparation. Tuberculous caseous-necrotic focus in the peritoneum of a rabbit of the experimental group (б – fragment of Fig. а). а, б – hematoxylin and eosin staining; в – Zill – Nielsen staining (а – $\times 100$, б – $\times 200$, в – $\times 1000$)

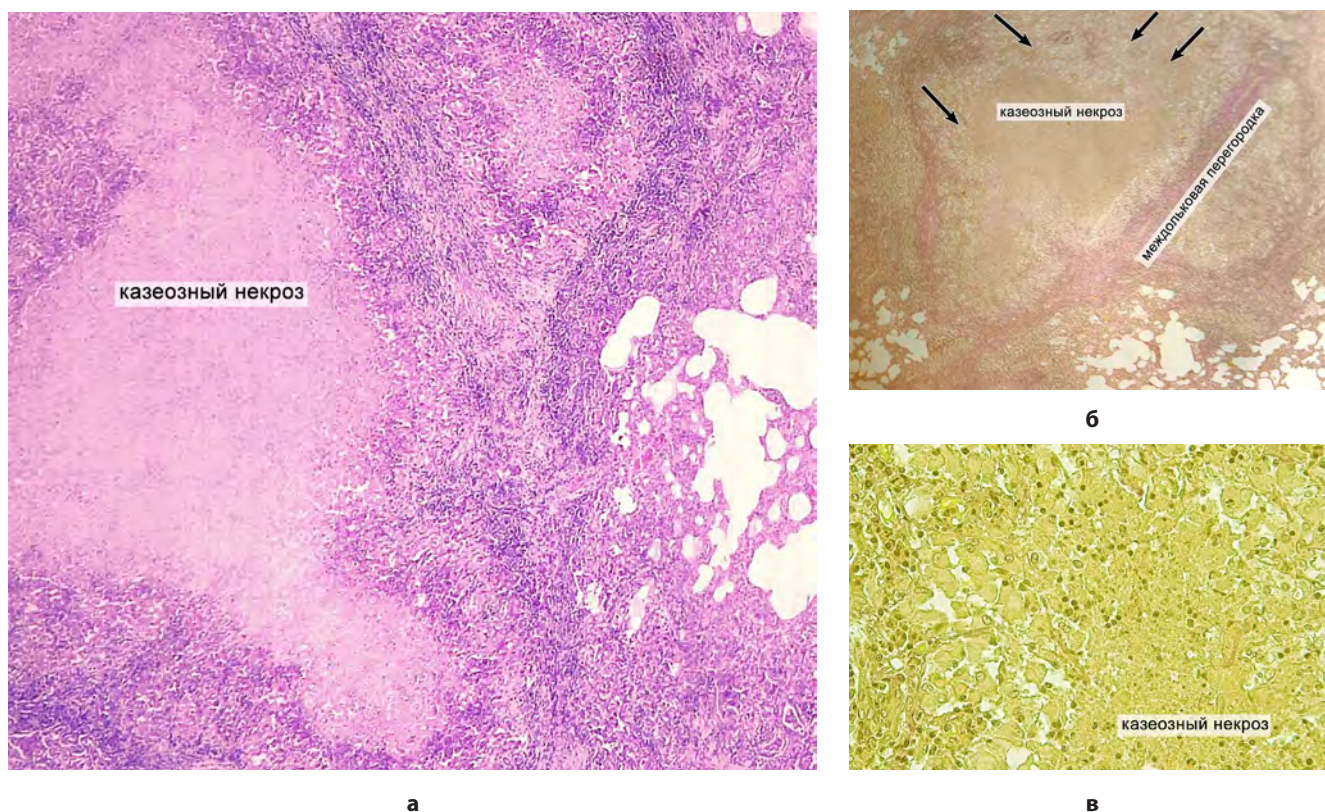


РИС. 6.
Микропрепарат. Очаги казеозного некроза в лёгком кролика экспериментальной группы. Отсутствие фиброзной капсулы по краю очага казеозного некроза (на рис. б стрелками указан край очага казеозного некроза); а – окраска гематоксилином и эозином, б, в – окраска по Ван Гизону (а – $\times 100$, б – $\times 40$, в – $\times 200$)

FIG. 6.
Micropreparation. Foci of caseous necrosis in the lung of a rabbit of the experimental group. The absence of a fibrous capsule on the edge of the focus of caseous necrosis (in Fig. б arrows indicate the edge of the focus of caseous necrosis); а – staining with hematoxylin and eosin, б, в – Van Gieson staining (а – $\times 100$, б – $\times 40$, в – $\times 200$)

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Моделирование туберкулёза на животных может предоставить подробную информацию о патогенезе заболевания, поэтому модели часто используются для доклинических испытаний различных лекарственных препаратов и вакцин. Частичное совпадение патофизиологии человека и животных создаёт ценную основу для понимания иммунного ответа человека на внедрение МБТ.

Моделирование туберкулёза на мышах и гвинейских свинках, широко используются для изучения реакции хозяина, иммунопатологии, оценки новых схем лечения и защитного действия новых вакцин во всём мире [25]. Однако существует ряд особенностей, которые не позволяют моделировать на них туберкулёз брюшины. Так, в отличие от человека, у мышей никогда не развивается латентная туберкулёзная инфекция, а течение инфекционного процесса напоминает прогрессирующий первичный туберкулёз. Кроме того, распространённые инбредные штаммы мышей продуцируют «гранулёмы», которые лучше всего назвать воспалительными инфильтратами: скопления макрофагов и лимфоцитов, без специфической архитектурной организации и казеоза, наблюдаемых у человека [26, 27]. Гвинейские свинки чрезвычайно чувствительны к МБТ и погибают в течение недели от быстро прогрессирующего туберкулёзного сепсиса, что не позволяет использовать их в качестве модели туберкулёзного перитонита [28].

Кролики (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) чрезвычайно чувствительны к инфекции вызываемой *Mycobacterium bovis*, а при инфицировании *Mycobacterium tuberculosis* проявляют достаточную устойчивость, сходную по основным параметрам с человеческой [29–31]. В ходе моделирования туберкулёзного перитонита мы использовали внутрибрюшной метод введения инфекционного агента, при котором, учитывая дозу инфекта, должен был бы развиваться туберкулёз брюшины. Однако у устойчивых к МБТ кроликов контрольной группы развитие заболевания не наступало, и только в трети случаев мы констатировали лёгочный туберкулёз с преобладанием пролиферативных процессов воспаления. Анализируя результаты аутопсии этих животных, становится совершенно очевидным, что при физиологическом уровне TNF- α в биологических жидкостях туберкулёзная инфекция либо не развивается, либо имеет абортный характер, и только в трети случаев при внутрибрюшинном заражении прогрессирует туберкулёз лёгких с различной степенью выраженности процесса. Брюшина в данном случае выступает в виде многофункционального барьерного органа, перитонеальные макрофаги которого полностью справляются с элиминацией инфекта. Следует отметить, что даже при развитии изолированного туберкулёза лёгких морфологические особенности воспалительного процесса напоминают по своей архитектуре человеческие гранулёмы с казеозным некрозом в центре, а брюшина играет роль «большого сосуда» с огромной резорбтивной функцией.

Совершенно другая морфологическая картина складывается у экспериментальных животных с подавленной активностью TNF- α , когда помимо развития туберкулёза брюшины отмечается генерализованный харак-

тер инфекции с поражением лёгких, лимфатических узлов средостения и забрюшинного пространства, а иногда – печени и селезёнки. Это согласуется с данными J. Keane et al. (2001), которые описали группу из 70 пациентов с прогрессирующим туберкулёзом на фоне терапии ингибиторами TNF- α [32]. По наблюдениям авторов, более чем у половины больных (56 %) отмечена генерализация инфекции с поражением костей, лимфатических узлов, органов брюшной полости и мочевыделительной системы. При этом нами чётко отмечено, что морфологическая картина такого генерализованного туберкулёза имеет некоторые отличия. У модельных животных после терапии ингибитором TNF- α альтеративные процессы преобладали над пролиферативными, что выражалось в более обширных полях казеозного некроза, уменьшении количества и структурности гранулём.

Роль TNF- α в иммунном ответе человека на агрессию *M. tuberculosis* ещё полностью не изучена. Исследование *in vitro* показало, что TNF- α играет важную роль в регуляции образования и устойчивости гранулём, что и ограничивает рост МБТ [33]. Так же вероятно, TNF- α увеличивает фагоцитарную способность макрофагов и усиливает внутриклеточное уничтожение микобактерий за счёт образования реактивных промежуточных соединений азота и кислорода, эффективно взаимодействуя с интерфероном (IFN γ) [5–7, 34]. Не исключено, что снижение концентрации TNF- α , напротив, способствует ускоренному образованию гранулём, которые затем, в отсутствии регулирующих цитокинов, быстро разрушаются с образованием обширных полей казеозного некроза, что мы и наблюдали в экспериментальной группе животных. К подобным выводам приходят авторы метаанализа 2018 г. Г.Ш. Сартаева и соавт. [35]. Такой вариант развития событий полностью согласуется с исследованиями Н. Clay et al. (2008), которые моделировали генерализованный туберкулёз с помощью ингибиторов TNF- α у рыбок данио (*Danio rerio*) [36].

Анализируя полученные данные, можно предположить, что для развития туберкулёзного перитонита снижение активности TNF- α является знаковым моментом, который наряду с другими цитокин-опосредованными воздействиями и снижением активности перитонеальных макрофагов способствует возникновению туберкулёзного воспаления в месте введения инфекта (рис. 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фактор некроза опухоли (TNF- α) играет важную роль в начальном и долгосрочном контроле туберкулёза. Механизмы, с помощью которых этот цитокин способствует борьбе с инфекцией, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, многочисленны и поэтому трудно поддаются анализу. TNF- α играет важную роль в активации макрофагов, а также в привлечении клеток к месту инфекции. Это первичный сигнал, важный для формирования гранулём, поскольку нейтрализация этого цитокина приводит к потере контроля над инфекцией и разрушению гранулём. Данный феномен может быть с успехом ис-

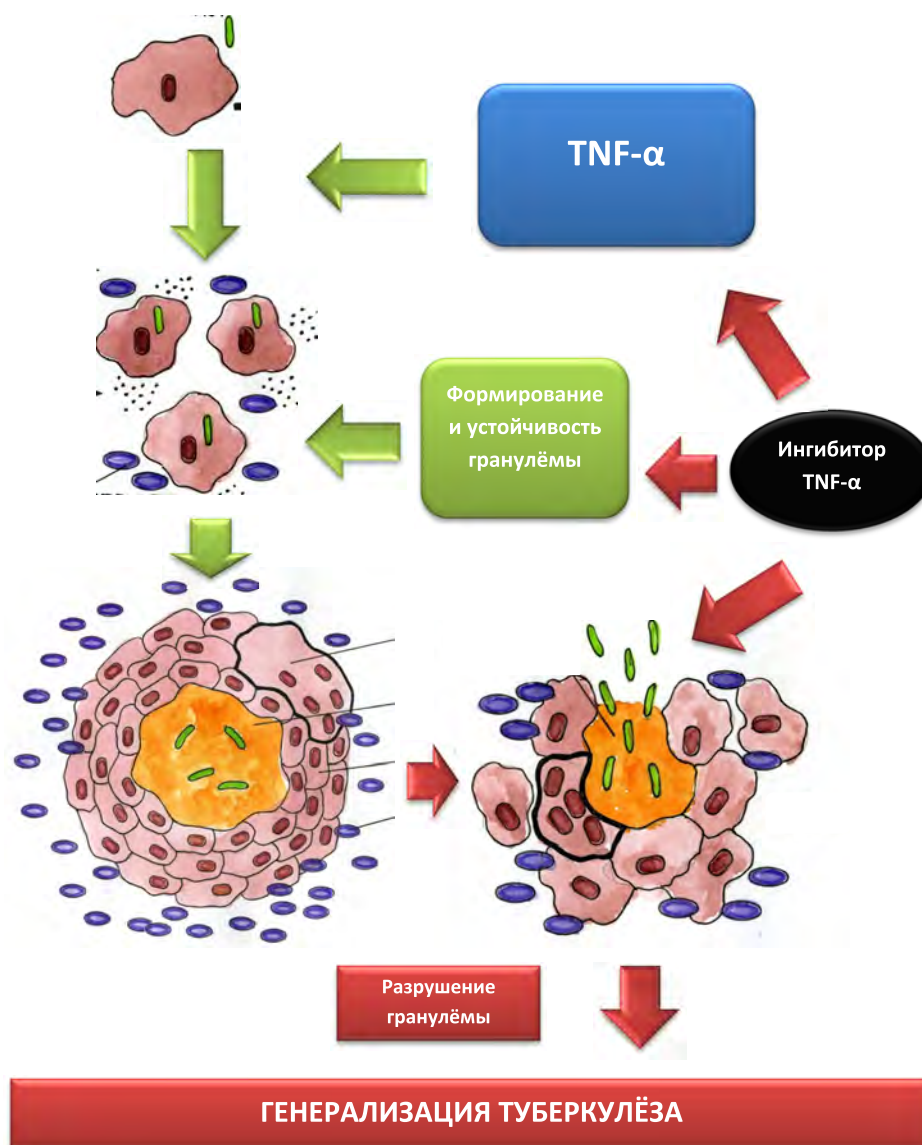


РИС. 7.

Схема. Действие TNF-α на формирование гранулёмы

FIG. 7.

The scheme. The effect of TNF-α on the formation of granulomas

пользован в моделировании туберкулёза различных локализаций при различных способах заражения. Предложенная модель туберкулёзного перитонита может быть использована как для дальнейшего изучения патогенетических механизмов данного заболевания, так и для доклинических исследований лекарственных препаратов.

Финансирование

Статья не имела финансирования

Конфликт интересов

Плоткин Д.В., Виноградова Т.И., Решетников М.Н., Зюзя Ю.Р., Синицын М.В., Богородская Е.М., Яблонский П.К. подали заявку в Федеральную службу по интеллектуальной собственности «Федеральный институт промышленной собственности» на регистрацию заявления о выдачи патента Российской Федерации на изобретение «Способ моделирования туберкулёзного перитонита», регистрационный № 2021114954 от 25.05.2021.

Оковитый С.В., Гайтукаев В.Р., Родоман Г.В. заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jagger A, Reiter-Karam S, Hamada Y, Getahun H. National policies on the management of latent tuberculosis infection: review of 98 countries. *Bull World Health Organ.* 2018; 96(3): 173-184F. doi: 10.2471/BLT.17.199414
2. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MP. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 2013; 31: 475-527. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095939
3. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 2001; 19: 93-129. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.93
4. Davis JM, Ramakrishnan L. The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. *Cell.* 2009; 136(1): 37-49. doi: 10.1016/j.cell.2008.11.014

5. Lin PL, Plessner HL, Voitenok NN, Flynn JL. Tumor necrosis factor and tuberculosis. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2007; 12(1): 22-25. doi: 10.1038/sj.jidsymp.5650027
6. Keane J, Remold HG, Kornfeld H. Virulent *Mycobacterium tuberculosis* strains evade apoptosis of infected alveolar macrophages. *J Immunol*. 2000; 164(4): 2016-2020. doi: 10.4049/jimmunol.164.4.2016
7. Mezouar S, Diarra I, Roudier J, Desnues B, Mege JL. Tumor necrosis factor-alpha antagonist interferes with the formation of granulomatous multinucleated giant cells: New insights into *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Front Immunol*. 2019; 10: 1947. doi: 10.3389/fimmu.2019.01947
8. Zhang Z, Fan W, Yang G, Xu Z, Wang J, Cheng Q, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ Open*. 2017; 7(3): e012567. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012567
9. Воронина Е.В., Лобанова Н.В., Яхин И.Р., Романова Н.А., Серегин Ю.А. Роль фактора некроза опухолей-альфа в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами. *Медицинская иммунология*. 2018; 20(6): 797-806. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-797-806
10. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, Guastalla A, Penza E, Magnani O, et al. Infection risk associated with anti-TNF- α agents: A review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(4): 571-582. doi: 10.1517/14740338.2015.1009036
11. Scallan B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 301(2): 418-426. doi: 10.1124/jpet.301.2.418
12. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слоговая Л.В., Кочетков Я.А., Гунтупова Л.Д., Куликовская Н.В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2011; 88(6): 42-50.
13. Lügering A, Schmidt M, Lügering N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology*. 2001; 121(5): 1145-1157. doi: 10.1053/gast.2001.28702
14. Wang Q, Wen Z, Cao Q. Risk of tuberculosis during infliximab therapy for inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, and spondyloarthritis: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2016; 12(3): 1693-1704. doi: 10.3892/etm.2016.3548
15. Botha T, Ryffel B. Reactivation of latent tuberculosis infection in TNF-deficient mice. *J Immunol*. 2003; 171(6): 3110-3118. doi: 10.4049/jimmunol.171.6.3110
16. Lin PL, Myers A, Smith L, Bigbee C, Bigbee M, Fuhrman C, et al. Tumor necrosis factor neutralization results in disseminated disease in acute and latent *Mycobacterium tuberculosis* infection with normal granuloma structure in a cynomolgus macaque model. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(2): 340-350. doi: 10.1002/art.27271
17. Capuano SV 3rd, Croix DA, Pawar S, Zinovik A, Myers A, Lin PL, et al. Experimental *Mycobacterium tuberculosis* infection of cynomolgus macaques closely resembles the various manifestations of human *M. tuberculosis* infection. *Infect Immun*. 2003; 71(10): 5831-5844. doi: 10.1128/IAI.71.10.5831-5844.2003
18. Tsenova L, O'Brien P, Holloway J, Peixoto B, Soteropoulos P, Fallows D, et al. Etanercept exacerbates inflammation and pathology in a rabbit model of active pulmonary tuberculosis. *J Interferon Cytokine Res*. 2014; 34(9): 716-726. doi: 10.1089/jir.2013.0123
19. Vaid U, Kane GC. Tuberculous peritonitis. *Microbiol Spectr*. 2017; 5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0006-2016
20. Srivastava U, Almusa O, Tung KW, Heller MT. Tuberculous peritonitis. *Radiol Case Rep*. 2015; 9(3): 971. doi: 10.2484/rcr.v9i3.971
21. ГОСТ 33216-2014. Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами. М.: Стандартинформ; 2016.
22. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020; 10(1): 19-28. doi: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28
23. Nairz M, Theurl I, Swirski FK, Weiss G. "Pumping iron" – how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *Pflugers Arch*. 2017; 469(3-4): 397-418. doi: 10.1007/s00424-017-1944-8
24. Найманов А.Х., Гулюкин А.М., Толстенко Н.Г., Вангели Е.П., Калмыков В.М. Проба с диаскинтестом при диагностике туберкулёза животных. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2020; 98(12): 53-56. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-53-56
25. Шепелькова Г.С., Евстифеев В.В., Апт А.С. Исследование молекулярных механизмов патогенеза туберкулёза на экспериментальных моделях. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2012; 89(7): 3-11.
26. Fonseca KL, Rodrigues PNS, Olsson IAS, Saraiva M. Experimental study of tuberculosis: From animal models to complex cell systems and organoids. *PLoS Pathog*. 2017; 13(8): e1006421. doi: 10.1371/journal.ppat.1006421
27. Найманов А.Х., Калмыков В.М., Калмыкова М.С. Воспроизведение туберкулёза на лабораторных животных (биологическая проба). *Ветеринария, зоотехния и биотехнология*. 2018; 5: 24-30.
28. Gao J, Guo M, Teng L, Bao R, Xian Q, Wang X, et al. Guinea pig infected with *Mycobacterium tuberculosis* via oral consumption. *J Appl Anim Res*. 2018; 46(1): 1323-1328. doi: 10.1080/09712119.2018.1505622
29. Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Использование кроликов в доклинических исследованиях. *Международный вестник ветеринарии*. 2016; 4: 102-106.
30. Lurie MB. The fate of human and bovine tubercle bacilli in various organs of the rabbit. *J Exp Med*. 1928; 48(2): 155-182. doi: 10.1084/jem.48.2.155
31. Dorman SE, Hatem CL, Tyagi S, Aird K, Lopez-Molina J, Pitt ML, et al. Susceptibility to tuberculosis: clues from studies with inbred and outbred New Zealand White rabbits. *Infect Immun*. 2004; 72(3): 1700-1705. doi: 10.1128/IAI.72.3.1700-1705
32. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001; 345(15): 1098-1104. doi: 10.1056/NEJMoa011110
33. Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol*. 2002; 168(9): 4620-4627. doi: 10.4049/jimmunol.168.9.4620
34. Park HJ, Choi BY, Sohn M, Han NY, Kim I, Oh JM. Effects of tumor necrosis factor-alpha inhibitors on the incidence of tuberculosis. *Korean J Clin Pharm*. 2018; 28: 333-341. doi: 10.24304/kjcp.2018.28.4.333

35. Сартаева Г.Ш., Исаева А.Г., Рахышева А.А. Особая роль фактора некроза опухоли-альфа в противотуберкулёзном ответе. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2018; 4: 69-73.

36. Clay H, Volkman HE, Ramakrishnan L. Tumor necrosis factor signaling mediates resistance to mycobacteria by inhibiting bacterial growth and macrophage death. *Immunity*. 2008; 29(2): 283-294. doi: 10.1016/j.immuni.2008.06.011

REFERENCES

1. Jagger A, Reiter-Karam S, Hamada Y, Getahun H. National policies on the management of latent tuberculosis infection: review of 98 countries. *Bull World Health Organ*. 2018; 96(3): 173-184F. doi: 10.2471/BLT.17.199414

2. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MP. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2013; 31: 475-527. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095939

3. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2001; 19: 93-129. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.93

4. Davis JM, Ramakrishnan L. The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. *Cell*. 2009; 136(1): 37-49. doi: 10.1016/j.cell.2008.11.014

5. Lin PL, Plessner HL, Voitenko NN, Flynn JL. Tumor necrosis factor and tuberculosis. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2007; 12(1): 22-25. doi: 10.1038/sj.jidsymp.5650027

6. Keane J, Remold HG, Kornfeld H. Virulent *Mycobacterium tuberculosis* strains evade apoptosis of infected alveolar macrophages. *J Immunol*. 2000; 164(4): 2016-2020. doi: 10.4049/jimmunol.164.4.2016

7. Mezouar S, Diarra I, Roudier J, Desnues B, Mege JL. Tumor necrosis factor- α antagonist interferes with the formation of granulomatous multinucleated giant cells: New insights into *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Front Immunol*. 2019; 10: 1947. doi: 10.3389/fimmu.2019.01947

8. Zhang Z, Fan W, Yang G, Xu Z, Wang J, Cheng Q, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ Open*. 2017; 7(3): e012567. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012567

9. Voronina EV, Lobanova NV, Yakhin IR, Romanova NA, Seregin YuA. The role of tumor necrosis factor- α in the immunopathogenesis of diseases of various etiologies and its significance in the development of anti-cytokine therapy with monoclonal antibodies. *Medical Immunology (Russia)*. 2018; 20(6): 797-806. (In Russ.). doi: 10.1183/09031936.00028510

10. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, Guastalla A, Penza E, Magnani O, et al. Infection risk associated with anti-TNF- α agents: A review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(4): 571-582. doi: 10.1517/14740338.2015.1009036

11. Scallion B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 301(2): 418-426. doi: 10.1124/jpet.301.2.418

12. Borisov SE, Lukina GV, Slogotskaya LV, Kochetkov YaA, Guntupova LD, Kulikovskaya NV. Tuberculosis infection screening and monitoring in rheumatic patients receiving gene engineering biological. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011; 88(6): 42-50. (In Russ.).

13. Lügering A, Schmidt M, Lügering N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T. Infliximab induces apoptosis in monocytes from

patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology*. 2001; 121(5): 1145-1157. doi: 10.1053/gast.2001.28702

14. Wang Q, Wen Z, Cao Q. Risk of tuberculosis during infliximab therapy for inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, and spondyloarthritis: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2016; 12(3): 1693-1704. doi: 10.3892/etm.2016.3548

15. Botha T, Ryffel B. Reactivation of latent tuberculosis infection in TNF-deficient mice. *J Immunol*. 2003; 171(6): 3110-3118. doi: 10.4049/jimmunol.171.6.3110

16. Lin PL, Myers A, Smith L, Bigbee C, Bigbee M, Fuhrman C, et al. Tumor necrosis factor neutralization results in disseminated disease in acute and latent *Mycobacterium tuberculosis* infection with normal granuloma structure in a cynomolgus macaque model. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(2): 340-350. doi: 10.1002/art.27271

17. Capuano SV 3rd, Croix DA, Pawar S, Zinovic A, Myers A, Lin PL, et al. Experimental *Mycobacterium tuberculosis* infection of cynomolgus macaques closely resembles the various manifestations of human *M. tuberculosis* infection. *Infect Immun*. 2003; 71(10): 5831-5844. doi: 10.1128/IAI.71.10.5831-5844.2003

18. Tsenova L, O'Brien P, Holloway J, Peixoto B, Soteropoulos P, Fallows D, et al. Etanercept exacerbates inflammation and pathology in a rabbit model of active pulmonary tuberculosis. *J Interferon Cytokine Res*. 2014; 34(9): 716-726. doi: 10.1089/jir.2013.0123

19. Vaid U, Kane GC. Tuberculous peritonitis. *Microbiol Spectr*. 2017; 5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0006-2016

20. Srivastava U, Almusa O, Tung KW, Heller MT. Tuberculous peritonitis. *Radiol Case Rep*. 2015; 9(3): 971. doi: 10.2484/rcr.v9i3.971

21. GOST 33216-2014. Rules for working with laboratory rodents and rabbits. Moscow, Standartinform; 2016. (In Russ.).

22. Shekunova EV, Kovaleva MA, Makarova MN, Makarov VG. Dose selection in preclinical studies: Cross-species dose conversion. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020; 10(1): 19-28. (In Russ.). doi: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28

23. Nairz M, Theurl I, Swirski FK, Weiss G. "Pumping iron" – how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *Pflugers Arch*. 2017; 469(3-4): 397-418. doi: 10.1007/s00424-017-1944-8

24. Naymanov AKh, Gulyukin AM, Tolstenko NG, Vangeli EP, Kalmykov VM. Diaskintest for the diagnosis of bovine tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98(12): 53-56. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-53-56

25. Shepelkova GS, Evstifeev VV, Apt AS. Study of molecular mechanisms of the pathogenesis of tuberculosis in experimental models. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2012; 89(7): 3-11. (In Russ.).

26. Fonseca KL, Rodrigues PNS, Olsson IAS, Saraiva M. Experimental study of tuberculosis: From animal models to complex cell systems and organoids. *PLoS Pathog*. 2017; 13(8): e1006421. doi: 10.1371/journal.ppat.1006421

27. Naymanov AKh, Kalmykov VM, Kalmykova MS. Reproduction of tuberculosis in laboratory animals (bioassay). *Veterinary, Zootechnics and Biotechnology*. 2018; 5: 24-30. (In Russ.).

28. Gao J, Guo M, Teng L, Bao R, Xian Q, Wang X, et al. Guinea pig infected with *Mycobacterium tuberculosis* via oral consumption. *J Appl Anim Res*. 2018; 46(1): 1323-1328. doi: 10.1080/09712119.2018.1505622

29. Rybakova AV, Makarova MN, Makarov VG. Using rabbits in pre-clinical trials. *International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2016; 4: 102-106. (In Russ.).

30. Lurie MB. The fate of human and bovine tubercle bacilli in various organs of the rabbit. *J Exp Med.* 1928; 48(2): 155-182. doi: 10.1084/jem.48.2.155
31. Dorman SE, Hatem CL, Tyagi S, Aird K, Lopez-Molina J, Pitt ML, et al. Susceptibility to tuberculosis: clues from studies with inbred and outbred New Zealand White rabbits. *Infect Immun.* 2004; 72(3): 1700-1705. doi: 10.1128/IAI.72.3.1700-1705
32. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345(15): 1098-1104. doi: 10.1056/NEJMoa011110
33. Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol.* 2002; 168(9): 4620-4627. doi: 10.4049/jimmunol.168.9.4620
34. Park HJ, Choi BY, Sohn M, Han NY, Kim I, Oh JM. Effects of tumor necrosis factor-alpha inhibitors on the incidence of tuberculosis. *Korean J Clin Pharm.* 2018; 28: 333-341. doi: 10.24304/kjcp.2018.28.4.333
35. Sartaeva GSh, Isaeva AG, Rahysheva AA. A special role of the tumor necrosis factor-alpha in the antitubercular response. *Bulletin of the Kazakh National Medical University.* 2018; 4: 69-73. (In Russ.).
36. Clay H, Volkman HE, Ramakrishnan L. Tumor necrosis factor signaling mediates resistance to mycobacteria by inhibiting bacterial growth and macrophage death. *Immunity.* 2008; 29(2): 283-294. doi: 10.1016/j.immuni.2008.06.011

Сведения об авторах

Плоткин Дмитрий Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент, врач-хирург, ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом департамента здравоохранения г. Москвы»; доцент кафедры общей хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: kn13@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6659-7888>

Виноградова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией экспериментального туберкулеза, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, e-mail: vinogradova@spbniif.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5234-349X>

Решетников Михаил Николаевич – кандидат медицинских наук, врач-хирург, ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», e-mail: taxol@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4418-4601>

Зюзя Юлия Рашидовна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии, врач-патологоанатом, ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», e-mail: zuzaju@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2814-4826>

Оковитый Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, e-mail: okovityy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Синицын Михаил Валерьевич – доктор медицинских наук, заместитель директора, ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом департамента здравоохранения г. Москвы», e-mail: msinitsyn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

Гайтукаев Владислав Русланович – врач клинический фармаколог, директор департамента клинических исследований, ООО «ОЛЛА-МЕД», e-mail: vgaitukaev@ollamed.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1978-3722>

Родоман Григорий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: gkb24@zdrav.mos.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6692-1425>

Богородская Елена Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, директор, ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом департамента здравоохранения г. Москвы», e-mail: BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

Яблонский Пётр Казимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, e-mail: glhirurg2@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Information about the authors

Dmitriy V. Plotkin – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor, Surgeon, Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department; Assistant Professor at the Department of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: kn13@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6659-7888>

Tatiana I. Vinogradova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Research Officer, Head of the Laboratory of Experimental Tuberculosis, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: vinogradova@spbniif.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5234-349X>

Mikhail N. Reshetnikov – Cand. Sc. (Med.), Surgeon, Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department, e-mail: taxol@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4418-4601>

Yuliya R. Zyuzya – Cand. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Department of Problems of Laboratory Diagnostics of Tuberculosis and Pathomorphology, Pathologist, Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department, e-mail: zuzaju@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2814-4826>

Sergey V. Okovityy – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: okovityy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Mikhail V. Sinitsyn – Dr. Sc. (Med.), Deputy Director, Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department, e-mail: msinitsyn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

Vladislav R. Gaitukaev – doctor clinical pharmacologist, Director of the Department of Clinical Research, OLLA-MED Company, e-mail: vgaitukaev@ollamed.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1978-3722>

Grigory V. Rodoman – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: gkb24@zdrav.mos.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6692-1425>

Elena M. Bogorodskaya – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department, e-mail: BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

Petr K. Yablonskiy – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: glhirurg2@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗА КИШЕЧНИКА И БОЛЕЗНИ КРОНА

Решетников М.Н.,
Плоткин Д.В.,
Зюзя Ю.Р.,
Волков А.А.,
Зубань О.Н.,
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:
Решетников Михаил Николаевич,
e-mail: taxol@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Для большинства специалистов дифференциальная диагностика туберкулёза кишечника и болезни Крона является сложной задачей из-за их высокого сходства в клинических проявлениях, инструментальной диагностике и гистологической картине.

Цель работы: рассмотреть клинико-диагностические особенности туберкулёза кишечника и болезни Крона, показать роль различных методов их диагностики (КТ органов брюшной полости, КТ-энтерографии, колоноскопии с биопсией).

На клиническом примере показан случай, иллюстрирующий трудности диагностики туберкулёза кишечника, изначально диагностированного как болезнь Крона. Продемонстрированы особенности течения, комплексной диагностики и лечения туберкулёза кишечника и его осложнений на фоне иммуносупрессии. На первом этапе лечения пациента были неправильно трактованы данные КТ органов грудной клетки, колоноскопии и гистологического исследования биоптатов. В результате ошибочно установлен диагноз болезни Крона и назначена иммуносупрессивная терапия, которая спровоцировала генерализацию имеющегося туберкулёзного процесса. В последующем выполнены неоднократные оперативные вмешательства по поводу осложнений туберкулёза кишечника – перфорации туберкулёзных язв, перитонита. На основании анализа литературных данных и собственного наблюдения показано, что гранулематозное воспаление при исследовании биоптатов кишки не всегда позволяет однозначно поставить диагноз, в первую очередь в дифференциально-диагностическом ряду стоят туберкулёз кишечника и болезнь Крона. Применение гистобактериоскопии по Цилю – Нильсену, исследование каловых масс методом люминесцентной микроскопии, а также молекулярно-генетических методов обнаружения ДНК микобактерии туберкулёза (МБТ) позволяют верифицировать диагноз. Если болезнь Крона ошибочно диагностирована как туберкулёз кишечника, то назначенная противотуберкулёзная терапия может нанести вред и привести к задержке в лечении основного заболевания. Обратный некорректный диагноз потенциально более опасен: если туберкулёз ошибочно диагностирован как болезнь Крона, то назначение иммуносупрессивной терапии может привести к генерализации туберкулёза и развитию фатальных осложнений.

Ключевые слова: туберкулёз кишечника, болезнь Крона, колоноскопия, гранулёма, КТ-энтерография, иммуносупрессия

Статья получена: 22.08.2021
Статья принята: 05.10.2021
Статья опубликована: 17.11.2021

Для цитирования: Решетников М.Н., Плоткин Д.В., Зюзя Ю.Р., Волков А.А., Зубань О.Н., Богородская Е.М. Трудности дифференциальной диагностики туберкулёза кишечника и болезни Крона. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 196-211. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.19

DIFFICULTIES IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF INTESTINAL TUBERCULOSIS AND CROHN'S DISEASE

Reshetnikov M.N.,
Plotkin D.V.,
Zyuzya Yu.R.,
Volkov A.A.,
Zuban O.N.,
Bogorodskaya E.M.

Moscow Research and Clinical Center
for TB Control, Moscow Healthcare
Department (Stromynka str. 10,
Moscow 107014, Russian Federation)

Corresponding author:
Mikhail N. Reshetnikov,
e-mail: taxol@bk.ru

ABSTRACT

The differential diagnosis of intestinal tuberculosis and Crohn's disease is a difficult task for most specialists due to their high similarity in clinical manifestations, instrumental diagnosis and histological pattern.

The aim: to consider the clinical and diagnostic features of intestinal tuberculosis and Crohn's disease, to show the role of various methods of their diagnosis (CT of the abdominal cavity, CT-enterography, colonoscopy with biopsy).

A clinical example shows a case illustrating the difficulties of diagnosing intestinal tuberculosis, initially diagnosed as Crohn's disease. The features of the course, complex diagnosis and treatment of intestinal tuberculosis and its complications during immunosuppression are demonstrated. At the first stage of treatment, the patient's data related to CT of the chest organs, colonoscopy and histological examination of biopsy samples were incorrectly interpreted. As a result, a wrong diagnosis of Crohn's disease was made, and immunosuppressive therapy was prescribed that provoked a generalization of the existing tuberculosis process. Subsequently, repeated surgical interventions were performed for complications of intestinal tuberculosis – perforation of tuberculous ulcers, peritonitis. Based on the analysis of the literature data and our own observation, it is shown that granulomatous inflammation in the study of intestinal biopsies doesn't always allow us to make a clear diagnosis, first of all, there are intestinal tuberculosis and Crohn's disease in the differential diagnostic series. The use of histobacterioscopy according to Ziehl – Neelsen, the study of fecal matter by luminescent microscopy, as well as molecular genetic methods for detecting DNA MTB allow us to verify the diagnosis. If Crohn's disease is misdiagnosed as intestinal tuberculosis, then the prescribed anti-tuberculosis therapy can cause harm and lead to a delay in the underlying disease treatment. The reverse misdiagnosis is potentially more dangerous: if tuberculosis is misdiagnosed as Crohn's disease, then the appointment of immunosuppressive therapy can lead to the generalization of tuberculosis and the development of fatal complications.

Key words: intestinal tuberculosis, Crohn's disease, colonoscopy, granuloma, CT enterography, immunosuppression

Received: 22.08.2021
Accepted: 05.10.2021
Published: 17.11.2021

For citation: Reshetnikov M.N., Plotkin D.V., Zyuzya Yu.R., Volkov A.A., Zuban O.N., Bogorodskaya E.M. Difficulties in the differential diagnosis of intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 196-211. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.19

ВВЕДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика туберкулёза кишечника (ТК) и болезни Крона (БК) является сложной задачей для большинства специалистов, и часто клинические и инструментальные проявления этих заболеваний неправильно трактуются из-за высокого сходства. Оба заболевания имеют различную этиологию и относятся к хроническим гранулематозным медленно прогрессирующим заболеваниям. Они характеризуются схожими клиническими проявлениями: боль в животе, диарея, лихорадка и потеря веса, но патогномичных симптомов для каждого из них нет.

Как и прежде, сейчас, в начале XXI в., туберкулёз остаётся одной из наиболее значимых инфекций для человека, борьба с которой пока не имеет тенденции к полной победе. Почти 10 миллионов человек в мире ежегодно заболевают туберкулёзом, и около 2 миллионов умирают от него и его осложнений. В последние два десятилетия, по данным ВОЗ, во всём мире отмечается снижение заболеваемости туберкулёзом. В то же время отмечается рост заболеваемости внелёгочными формами туберкулёза, в том числе кишечника, что напрямую связано с пандемией ВИЧ-инфекции и ростом использования иммуносупрессивных препаратов [1–3]. Отмечено увеличение числа случаев туберкулёза у пациентов, получающих глюкокортикоиды, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) и ревматоидном артрите [4, 5]. У данной категории больных туберкулёзный процесс склонен к ранней генерализации, с поражением не только лёгких, но и других органов и систем, в т. ч. и кишечника [6].

ВЗК, такие как БК и язвенный колит, являются хроническими иммуновоспалительными заболеваниями неизвестной этиологии, которые характеризуются воспалительно-деструктивными процессами в стенке кишки и хроническим рецидивирующим течением. Многочисленные публикации свидетельствуют о возрастающей частоте ВЗК, причём рост заболеваемости БК значительно опережает рост язвенного колита [7–9].

Распознавание обоих гранулематозных заболеваний (БК и ТК) основывается на клинической картине, лабораторных и лучевых методах обследования, эндоскопической диагностике и результатах гистологического исследования биопсийного материала. Несмотря на появление новых диагностических методов и последние достижения в изучении патогенеза БК и ТК чёткие критерии для дифференциальной диагностики этих гранулематозных процессов отсутствуют. Даже при использовании всего современного арсенала диагностических возможностей случаются ошибки в постановке правильного диагноза и, что немаловажно, назначении соответствующей лекарственной терапии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Рассмотреть клинико-диагностические особенности туберкулёза кишечника и болезни Крона, показать роль

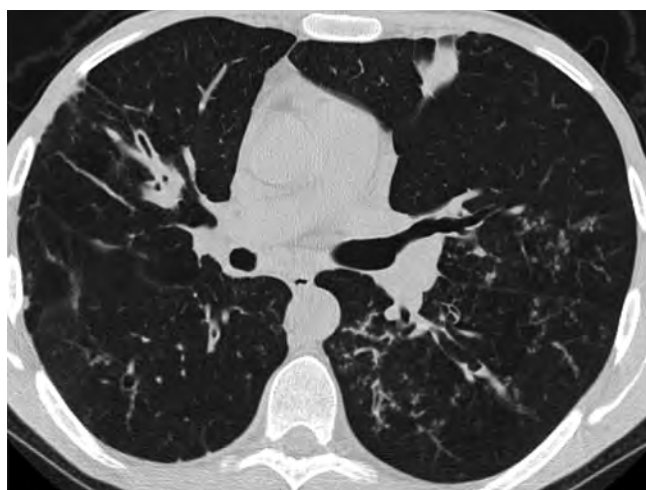
различных методов их диагностики (КТ органов брюшной полости, КТ-энтерографии, колоноскопии с биопсией). На клиническом примере показан случай, иллюстрирующий трудности диагностики туберкулёза кишечника, изначально диагностированного как болезнь Крона.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Под нашим наблюдением находился молодой мужчина, 30 лет, женат, имеет малолетнего ребёнка 2 лет, работает водителем на скорой медицинской помощи, ежегодно проходит флюорографическое обследование. В анамнезе в 2012 г. впервые диагностирован диссеминированный туберкулёз лёгких. Противотуберкулёзную терапию переносил хорошо, лечение признаётся эффективным, и пациент снят с диспансерного учёта по туберкулёзу. С 2017 г. наблюдался у пульмонолога по поводу бронхоэктатической болезни. В мае 2020 г. отметил прогрессирующую потерю веса (всего до 12 кг), стул до 2–3 раз в сутки полуоформленный, нелокализованные боли в животе, субфебрильную лихорадку, тошноту, потерю аппетита. При обследовании в поликлинике по месту жительства выявлена глистная инвазия, проведено лечение, однако вышеуказанные жалобы и симптомы сохранялись. Госпитализирован для обследования в гастроэнтерологическое отделение областной клинической больницы г. Т., где находился в ноябре-декабре 2020 г.

При обследовании обнаружено следующее: колоноскопия (05.11.2020) – просвет илеоцекального клапана и терминального отдела подвздошной кишки сужен, определяются глубокие множественные язвы, фибрин. Илеоцекальный клапан изъязвлен, деформирован. В слепой и частично восходящей ободочной кишке множественные, сливающиеся глубокие язвы и грануляции. В восходящей и поперечной кишке округлые и поперечно ориентированные язвы от 5 до 15 мм, в дне фибрин и грануляции, биопсия в области поперечного угла (3 кусочка). Просвет толстой кишки не изменён, тонус нормальный. Слизистая оболочка нисходящей и сигмовидной кишки не изменена. В прямой кишке единичные лимфоидные фолликулы до 2 мм с перифокальной гиперемией и эрозивным центром. Заключение: эндоскопическая картина болезни Крона. Гистологическое заключение – фрагменты слизистой толстой кишки с картиной язвенного колита. КТ органов грудной клетки (КТ ОГК) (13.11.2020) – с двух сторон множественные бронхоэктазы, заполненные секретом. В верхней доле левого лёгкого перибронхиальные очаговые тени по типу «деревя в почках». Увеличения лимфатических узлов, жидкости в плевральных полостях и полости перикарда нет. Заключение: КТ картина бронхоэктатической болезни, бронхолита (рис. 1а, б).

УЗИ органов брюшной полости (18.11.2020) – отмечается утолщение стенок терминального отдела подвздошной кишки, фрагментарно – слепой кишки до 5,6 мм. Определяются многочисленные увеличенные внутрибрюшные лимфатические узлы. Заключение: ЭХО-признаки терминального илеита, реактивных изменений



13.11.2020

а

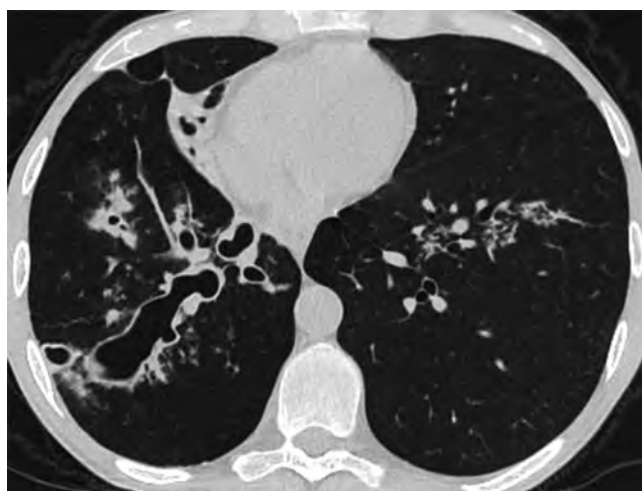


б



25.01.2021

в



г

РИС. 1.

КТ органов грудной клетки (лёгочный режим) в динамике (описание в тексте)

FIG. 1.

CT of the chest organs (pulmonary mode) in dynamics (description in the text)

лимфатических узлов брыжейки. ЭГДС (24.11.2020) – смешанный гастрит. Дуоденогастральный рефлюкс.

На основании проведённого обследования в больнице г. Т. установлен диагноз – болезнь Крона толстой и тонкой кишки. Впервые выявленная. Назначено лечение: диета, спазмолитики, преднизолон 120 мг, 6-меркаптопурин 100 мг, месалазин 4 г. На фоне лечения пациент отметил некоторое кратковременное улучшение состояния. С конца 2020 г. констатирована отрицательная динамика течения болезни: жидкий стул 5 раз в день, боли в животе, дальнейшее снижение массы тела, субфебрильная лихорадка. В начале 2021 г. направлен на консультацию в НМИЦ колопроктологии им. А.М. Рыжих для решения вопроса о назначении лечения ГИБП.

При обследовании в поликлиническом отделении: КТ ОГК (25.01.2021) – картина диссеминированного туберкулёза лёгких в фазе инфильтрации и распада (рис. 1в, г). КТ-энтерография (25.01.2021) – утолщение

стенок восходящей ободочной, слепой и подвздошной кишки. Внутривисцеральная лимфаденопатия (рис. 2).

Пациент дистанционно консультирован в МНПЦ борьбы с туберкулёзом – заподозрен рецидив туберкулёзного процесса. Для дальнейшего лечения переведён в Клинику № 2 МНПЦ борьбы с туберкулёзом.

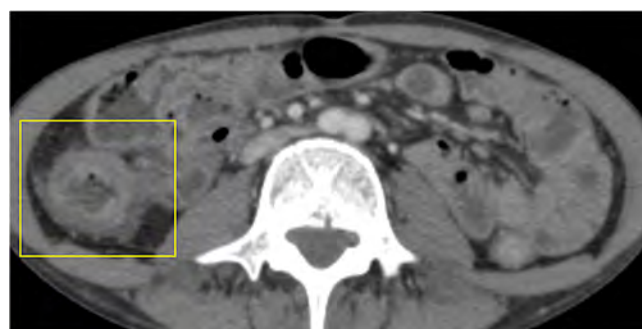
Пациент поступил в стационар с жалобами на боли в животе, тошноту, жидкий стул до 4–5 раз в день, субфебрильную лихорадку. Объективно: истощён, рост 176 см, вес 40 кг, ИМТ 12,9 кг/м², состояние средней тяжести за счёт симптомов интоксикации. Язык влажный, живот умеренно болезненный по ходу толстой кишки и в правых отделах. При пересмотре данных КТ ОГК (13.11.2020 и 25.01.2021) (рис. 1) – картина диссеминированного туберкулёза лёгких в фазе инфильтрации и распада, прогрессирование процесса (увеличение количества очагов обсеменения в лёгких и размеров полости распада в правом лёгком). УЗИ брюшной полости (25.01.2021) – утол-



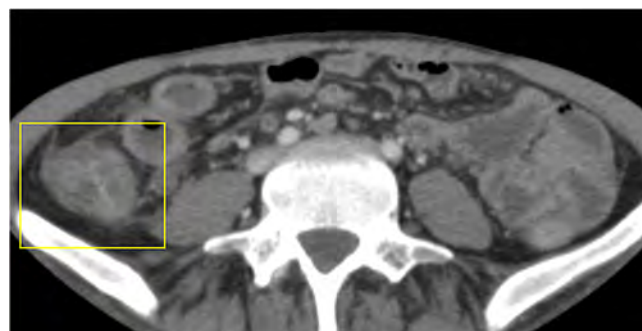
а

РИС. 2.

КТ-энтерография: **а** – фронтальный срез, утолщение стенок слепой и восходящей ободочной кишки (обведено рамкой), увеличенный внутрибрюшной лимфатический узел с признаками абсцедирования (указан стрелкой); **б** – аксиальный срез, утолщение стенок восходящей ободочной кишки (обведено рамкой); **в** – аксиальный срез, утолщение стенок слепой кишки (обведено рамкой)



б



в

FIG. 2.

CT-enterography: **a** – frontal section, thickening of the walls of the blind and ascending colon (framed), enlarged intra-abdominal lymph node with signs of abscess formation (indicated by an arrow); **б** – axial section, thickening of the walls of the ascending colon (framed); **в** – axial section, thickening of the walls of the cecum (framed)

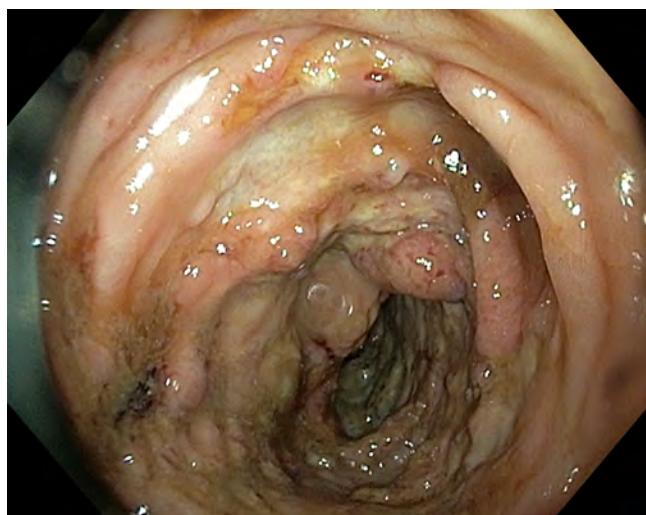


РИС. 3.

Колоноскопия. В восходящей ободочной кишке сплошь до слепой кишки и зоны баугиниевой заслонки циркулярно расположенные глубокие язвы под фибрином, с множественными псевдополипами, симптом «булыжной мостовой». Эндоскопическая картина болезни Крона

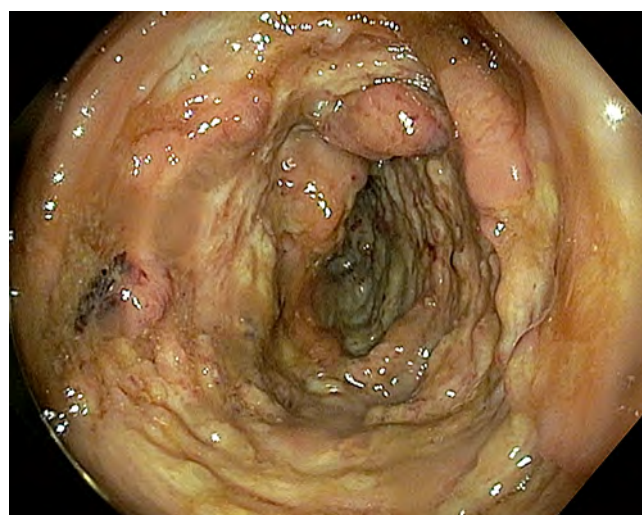


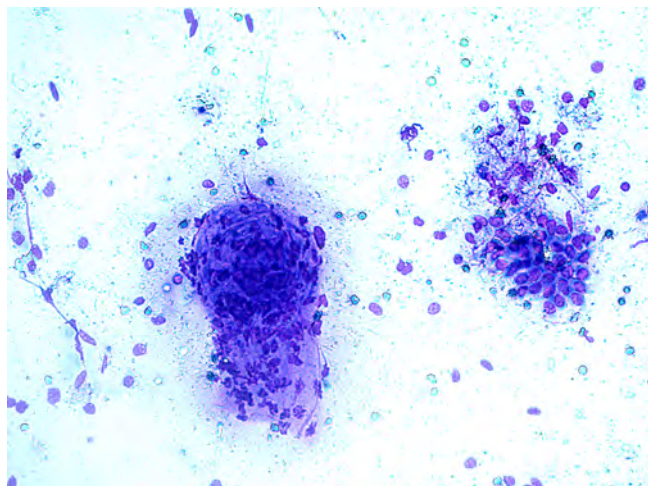
FIG. 3.

Colonoscopy. In the ascending colon, there are circularly located deep ulcers under the fibrin, with multiple pseudopolyps, all the way to the cecum and the zone of Bauhin's valve, a symptom of "cobblestone appearance". Endoscopic picture of Crohn's disease

щение стенок слепой и восходящей ободочной кишки, асцит. Колоноскопия (26.01.2021) – болезнь Крона в форме илеоколита с поражением терминального отдела подвздошной кишки, слепой и ободочной кишки (рис. 3).

Данные лабораторных исследований: гемоглобин – 79 г/л, эритроциты – $3,12 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $4,7 \times 10^9/л$,

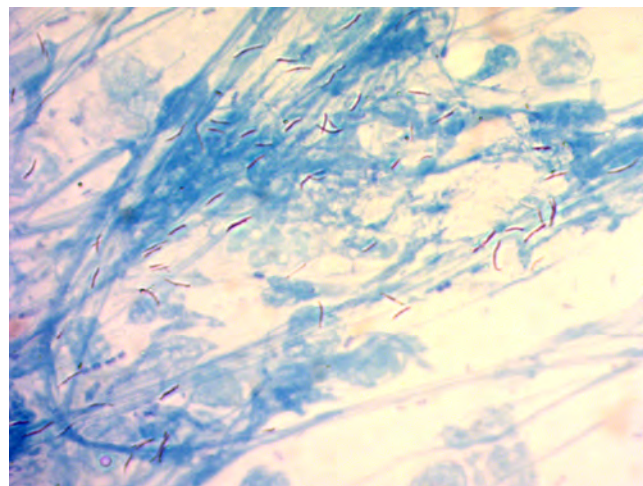
общий белок – 50 г/л, альбумин – 15 г/л. Анализ крови на наличие антител к ВИЧ показал отрицательный результат. Микроскопическое исследование мокроты, кала, мочи и участка биопсии слепой кишки методом люминесцентной микроскопии выявило наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) в значительном коли-



a

РИС. 4.

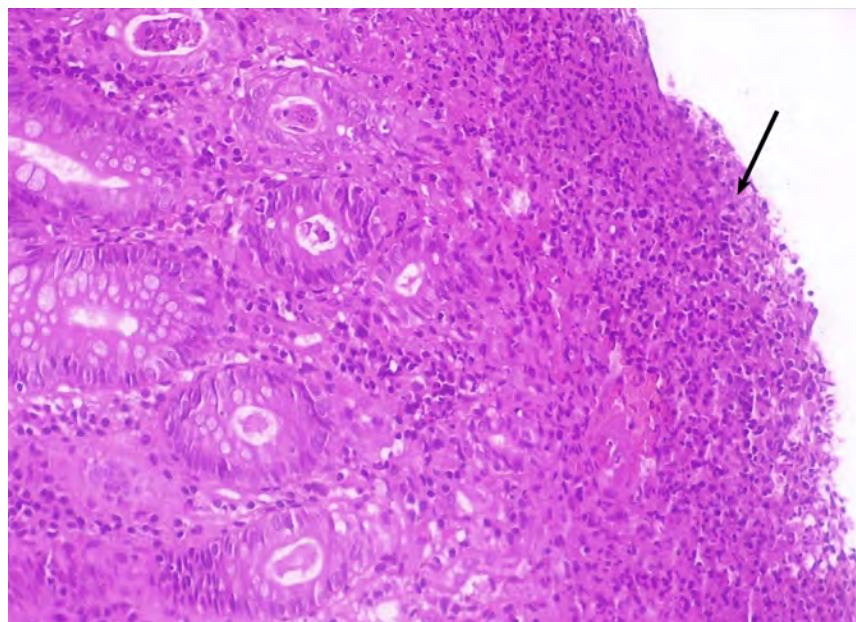
Цитологическое исследование: **a** – гранулематозное воспаление, эпителиоидно-клеточная гранулёма с лейкоцитами (окраска по Романовскому – Гимзе; ув. $\times 20$); **б** – кислотоустойчивые микобактерии в очаге воспаления (окраска по Цилю – Нильсену; ув. $\times 1000$)



б

FIG. 4.

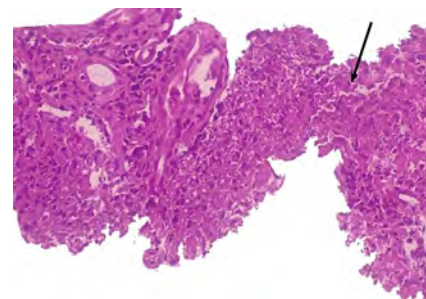
Cytological examination: **a** – granulomatous inflammation, epithelioid-cellular granuloma with leukocytes (Giemsa staining; magnification $\times 20$); **б** – acid-fast mycobacteria in the focus of inflammation (Ziehl – Neelsen staining; magnification $\times 1000$)



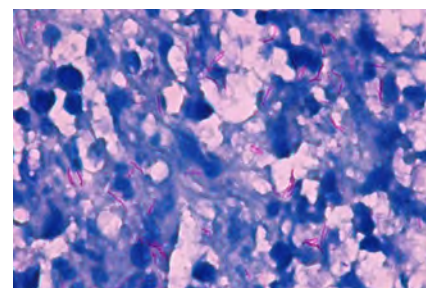
a

РИС. 5.

Гистологическое исследование: **a, б** – туберкулёзная язва кишки (некротические массы с лейкоцитами из дна дефекта указаны стрелкой), отсутствуют признаки гранулематозного воспаления; **в** – в детрите выявлены кислотоустойчивые микобактерии (окраска гематоксилином и эозином; **a** – ув. $\times 200$, **б** – ув. $\times 100$; **в** – окраска по Цилю – Нильсену; ув. $\times 1000$)



б



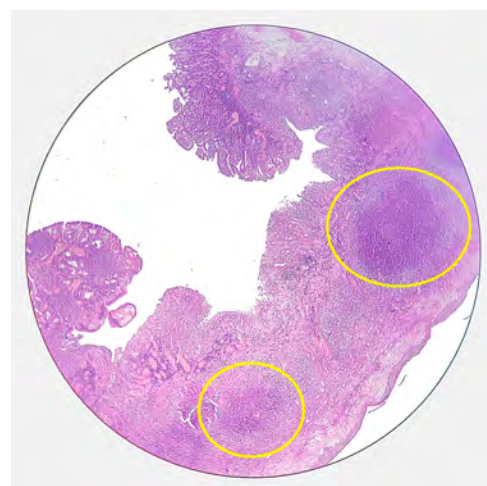
в

FIG. 5.

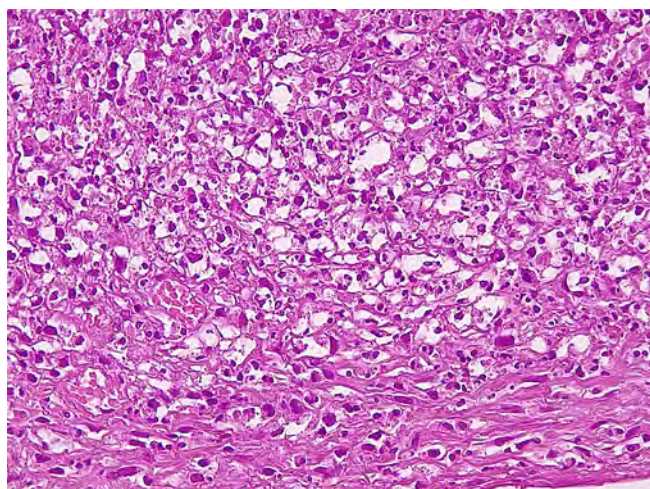
Histological examination: **a, б** – tuberculous ulcer of the intestine (necrotic mass with leukocytes from the base of the defect are indicated by an arrow), there are no signs of granulomatous inflammation; **в** – acid-fast mycobacteria were detected in detritus (hematoxylin and eosin staining; **a** – magnification $\times 200$, **б** – magnification $\times 100$; **в** – Ziehl – Neelsen staining; magnification $\times 1000$)



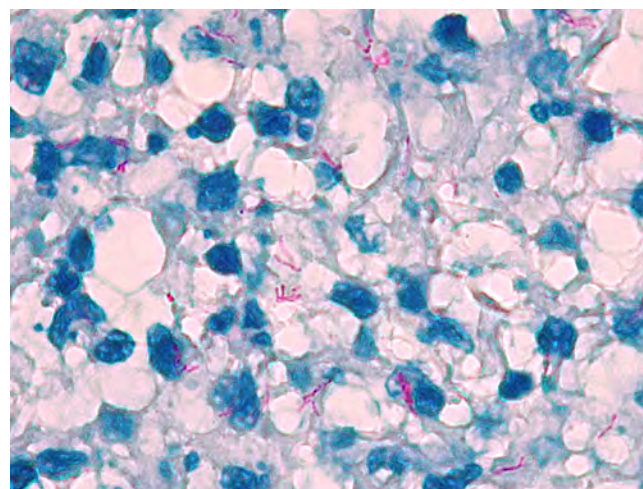
a



б



в



г

РИС. 6.

Гистологическое исследование. Инфильтративно-язвенный туберкулёз кишки (**a, б** – стенка кишки с язвой), в дне дефекта гнойно-некротические милиарные очажки без гранулематозной реакции (обведены круглой рамкой); **в** – (фрагмент предыдущего рисунка): край гнойно-некротического очажка в дне язвенного дефекта, отсутствие признаков гранулематозного воспаления; **г** – кислотоустойчивые микобактерии в гнойно-некротическом очажке (окраска гематоксилином и эозином: **a** – ув. $\times 10$, **б** – ув. $\times 100$, **в** – ув. $\times 400$; окраска по Цилю – Нильсену: **г** – ув. $\times 1000$)

FIG. 6.

Histological examination. Infiltrativa ulcerosa tuberculosis of the intestine (**a, б** – the wall of the intestine with an ulcer), purulo-necrotic miliary foci in the base of the defect without a granulomatous reaction (circled with a round frame); **в** – (fragment of the previous figure): the edge of the purulo-necrotic foci in the base of the ulcerous defect, no signs of granulomatous inflammation; **г** – acid-fast mycobacteria in the purulo-necrotic focus (hematoxylin and eosin staining: **a** – magnification $\times 10$, **б** – magnification $\times 100$, **в** – magnification $\times 400$; Ziehl – Neelsen staining: **г** – magnification $\times 1000$)

честве (+++). При молекулярно-генетическом исследовании методом Xpert MTB/RIF обнаружена ДНК МБТ. Тест лекарственной чувствительности выявил лекарственную устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину.

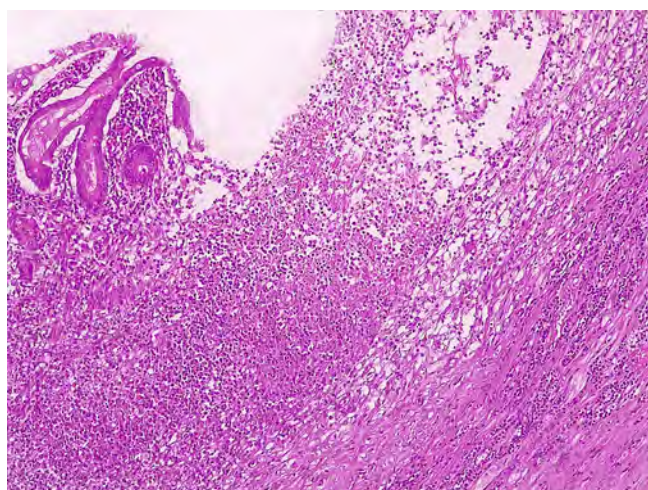
Цитологическое исследование мазка-отпечатка ткани толстой кишки показало картину активного туберкулёзного воспаления (рис. 4).

Гистологическое исследование биоптата стенки слепой кишки показало наличие туберкулёзного процесса (рис. 5).

29.01.2021 у пациента возникли боли в животе, при рентгенографии органов брюшной полости – выявлен свободный газ. Экстренно оперирован, при оператив-

ном вмешательстве выявлены перфоративные туберкулёзные язвы подвздошной и слепой кишок, перитонит. Выполнена операция – правосторонняя гемиколэктомия, илеостомия, санация и дренирование брюшной полости, назоинтестинальная интубация. Интраоперационно выполнена бронхоскопия, при которой выявлен туберкулёз бронхов правого лёгкого. Бронхоанодулярный свищ междолевой шпоры слева.

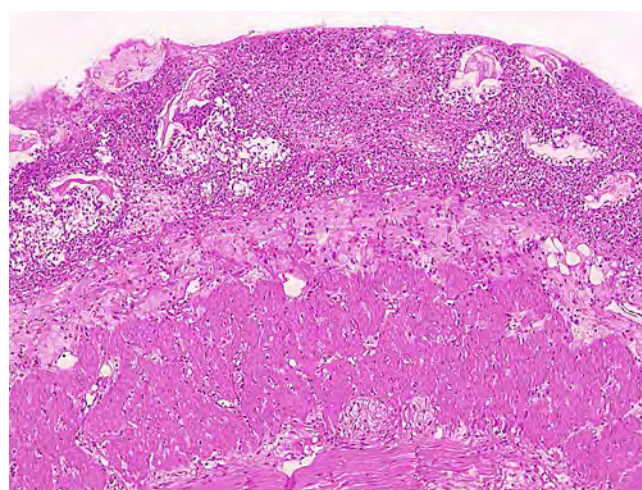
Учитывая тяжесть состояния больного, лечение проводилось в отделении реанимации. Противотуберкулёзная терапия начата с учётом лекарственной устойчивости МБТ и, в связи с невозможностью перорального приёма противотуберкулёзных препаратов, с приме-



а

РИС. 7.

Гистологическое исследование. **а** – инфильтративно-язвенный туберкулёз аппендикса, край туберкулёзной язвы. В дне язвы гнойно-некротический детрит, отсутствуют признаки гранулематозного воспаления; **б** – фибринозно-гнойный перитонит с пищевыми частицами при перфорации туберкулёзной язвы (окраска гематоксилином и эозином; ув. × 200)



б

FIG. 7.

Histological examination. **а** – infiltrativa ulcerosa tuberculosis of the appendix, the edge of a tuberculous ulcer. At the ulcer base, purulo-necrotic detritus, there are no signs of granulomatous inflammation; **б** – fibro-purulent peritonitis with food particles during perforation of a tuberculous ulcer (hematoxylin and eosin staining; magnification × 200)

нением их парентеральных форм по индивидуальной схеме – амикацин, линезолид, меропенем, амоксиклав, левофлоксацин.

В последующем выполнено ещё пять оперативных вмешательств на органах брюшной полости по поводу новых перфораций туберкулёзных язв тонкой кишки, перитонита. Выполнялись санационные релапаротомии, резекции участков тонкой кишки с перфоративными язвами. При гистологическом исследовании операционного материала – гистологическая картина активного туберкулёзного воспаления, перитонита (рис. 6, 7).

07.02.2021 у больного появились боли в правой половине грудной клетки. При рентгенографии органов грудной клетки выявлен правосторонний тотальный спонтанный пневмоторакс, после чего выполнено дренирование правой плевральной полости. При активном дренировании правой плевральной полости расправления лёгкого не отмечено. 12.02.2021 выполнена жёсткая бронхоскопия, произведена установка клапанного бронхоблокатора в нижнедолевой бронх справа. При активном дренировании плевральной полости справа отмечено расправление лёгкого, дренаж плевральной полости удалён. 16.02.2021 выявлен левосторонний спонтанный пневмоторакс, выполнено дренирование левой плевральной полости, 19.02.2021 после расправления левого лёгкого дренаж плевральной полости удалён.

Всё время госпитализации лечение пациента проводилось в условиях отделения реанимации. Проводилась многокомпонентная интенсивная терапия – инфузионная, антибактериальная, противотуберкулёзная, переливание компонентов крови. Несмотря на проводимое лечение, состояние больного прогрессивно ухудшалось и 20.02.2021 констатирована смерть.

При культуральном исследовании: посеве на жидкие питательные среды мокроты, кала, мочи, участка биопсии слепой кишки, содержимого брюшной полости (ответ получен 28.03.2021) выявлена широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ: аминогликозиды, офлоксацин, изониазид, рифампицин, этамбутол, капреомицин, ПАСК.

В июне 2021 г. из областной клинической больницы г. Т. для пересмотра в патологоанатомическом отделении МНПЦ борьбы с туберкулёзом представлены гистологические препараты материала колоноскопии от 05.11.2020. При микроскопическом исследовании слизистой оболочки толстой кишки выявлен язвенный дефект, дно которого представлено созревающей грануляционной тканью с обилием лейкоцитов. Кроме того, при большом увеличении в дне дефекта обнаружены мелкие единичные нечёткие макрофагально-эпителиоидные и эпителиоидноклеточные гранулёмы. При окраске по Цилю – Нильсену в дне язвы найдены немногочисленные КУМ (рис. 8). Наличие язвенного дефекта в слизистой оболочке кишки, гранулематозного воспаления и КУМ в дне язвы свидетельствуют в пользу микобактериального поражения кишечника.

Посмертный диагноз. Основной: Генерализованный туберкулёз (рецидив): Диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации и распада, МБТ+. Туберкулёз бронхов правого лёгкого. Бронходулярный свищ междолевой шпоры слева. Абдоминальный туберкулёз: туберкулёз кишечника, инфильтративно-язвенная форма, туберкулёз внутрибрюшных лимфатических узлов. МБТ+ (в кале). Туберкулёз мочевой системы. МБТ+ (в моче). ШЛУ МБТ. Осложнения: Множественные перфорации туберкулёзных язв кишечника. Серия оперативных вмешательств на органах брюшной

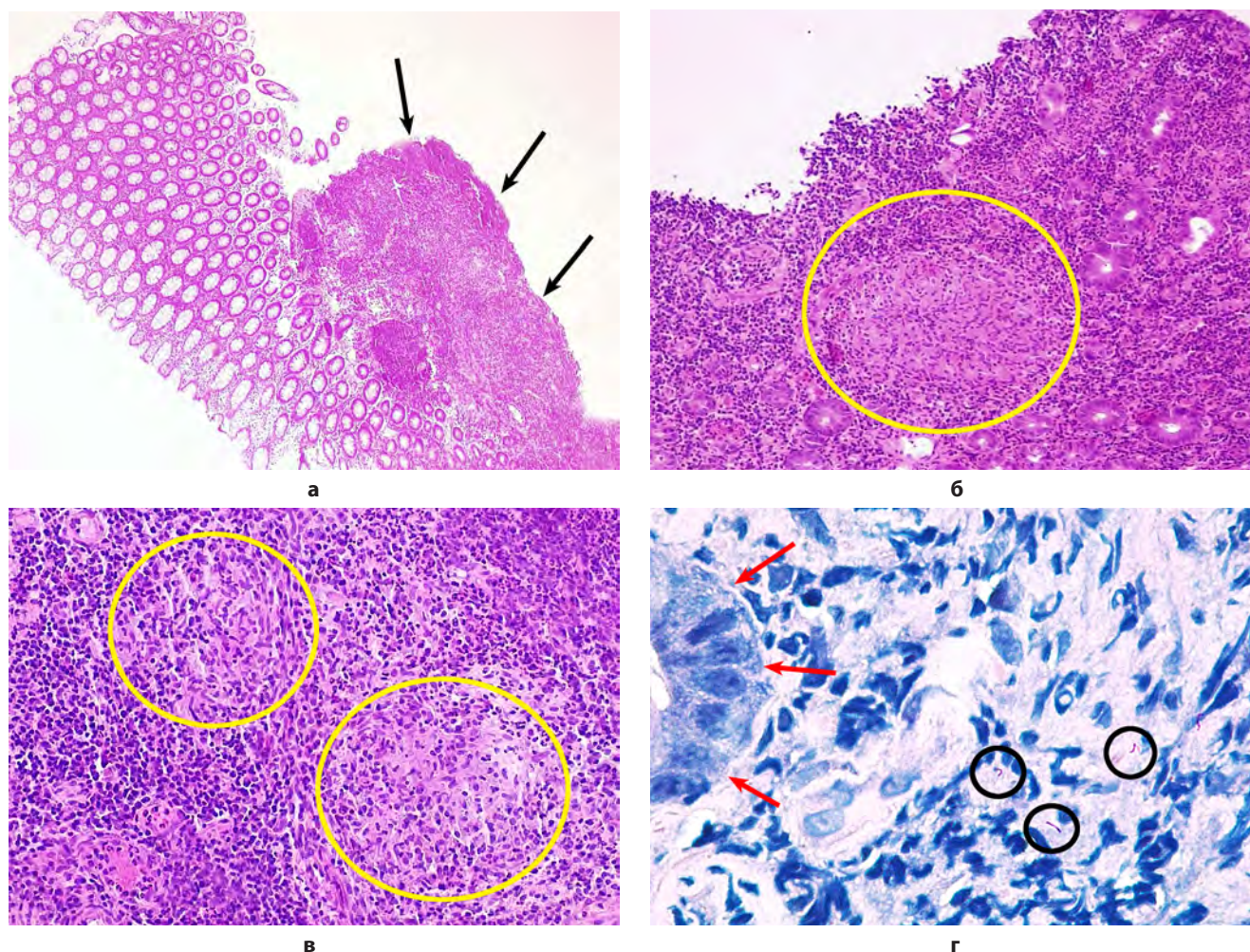


РИС. 8.

Гистологическое исследование. **а** – фрагмент слизистой оболочки толстой кишки из края язвенного дефекта (указан стрелками); **б, в** – гранулёмы в дне язвенного дефекта кишки (обведены круглыми рамками); **г** – кислотоустойчивые микобактерии в дне язвенного дефекта кишки (крипта указана стрелками, кислотоустойчивые микобактерии обведены круглыми рамками); (окраска гематоксилином и эозином: **а** – ув. $\times 40$, **б** – ув. $\times 100$, **в** – ув. $\times 200$; окраска по Цилю – Нильсену: **г** – ув. $\times 1000$)

FIG. 8.

Histological examination. **a** – a fragment of the colon mucosa from the edge of the ulcerous defect (indicated by arrows); **б, в** – granulomas at the ulcerous defect base of the intestine (circled by round frames); **г** – acid-fast mycobacteria at the ulcerous defect base of the intestine (crypt is indicated by arrows, acid-fast mycobacteria are circled by round frames); (hematoxylin and eosin staining: **a** – magnification $\times 40$, **б** – magnification $\times 100$, **в** – magnification $\times 200$; Ziehl – Neelsen staining: **г** – magnification $\times 1000$)

полости. Распространённый фибринозно-гнойный перитонит. Абдоминальный сепсис. Двусторонний спонтанный пневмоторакс, операция дренирования плевральных полостей.

При патологоанатомическом исследовании биопсийного, операционного и аутопсийного материала диагноз туберкулёза кишечника подтверждён. Признаков болезни Крона не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как уже отмечалось, проведение дифференциальной диагностики между ТК и БК является достаточно сложной задачей. Оба этих гранулематозных заболевания похожи по своим клиническим проявлениям, эндо-

скопической картине, данным лучевых методов диагностики и гистологического исследования.

В опубликованном наблюдательном исследовании 2017 г. авторами из Южной Кореи за 19-летний период показано, что у 17,9 % пациентов с БК изначально ошибочно диагностирован ТК. И, наоборот, у 10,8 % пациентов с ТК изначально неправильно установлена БК [10]. В странах с высоким бременем туберкулёза, к которым относится и Российская Федерация, БК зачастую первоначально принимают за ТК [11, 12].

Для решения дифференциально-диагностических задач в большом мета-анализе 2017 г. показано, что для постановки диагноза БК могут быть выделены некоторые критерии, такие как мужской пол, кровотечение из прямой кишки, перианальные и/или внекишечные проявления, линейные язвы, симптом «булж-

ной мостовой», поражение левых отделов толстой кишки с её утолщением, гистологическая картина колита с очаговым воспалением крипт. Напротив, для ТК более характерны следующие симптомы – гипертермия, поражение лёгких и брюшины, поперечные язвы, преимущественная локализация в илеоцекальном отделе кишечника, гистологическая картина некротического колита, положительные результаты иммунологических тестов на туберкулёз. Однако даже сочетание этих нескольких признаков далеко не всегда приводит к постановке правильного диагноза [13].

В клинической практике КТ брюшной полости и КТ-энтерография несомненно играют важную роль в решении диагностической дилеммы при дифференциальной диагностике между ТК и БК [14–16]. Основным симптомом, наблюдаемым при КТ брюшной полости, является утолщение кишечной стенки. Наиболее частая патология, при которой отмечается данный признак – это опухоли толстой кишки, воспалительные заболевания кишечника, туберкулёз и другие [17–19].

S. Kedia и соавт. провели анализ КТ брюшной полости 104 пациентов с верифицированным диагнозом ТК и БК. Показано, что поражение левой половины ободочной кишки чаще наблюдалось у пациентов с БК (22,2 % против 6 %, $p = 0,02$) и наоборот, поражение правой половины ободочной кишки с вовлечением илеоцекальной области чаще диагностируется при ТК (70 % против 42,6 %, $p = 0,01$). Частота вовлечения остальных отделов кишечника у пациентов с обоими заболеваниями одинакова [20].

В исследовании, проведённом в Китае, выявление при КТ таких признаков как асимметричное утолщение стенки кишки, сегментарное поражение кишечника, симптом «гребёнки» и брыжеечная фиброзно-жировая пролиферация было значительно чаще отмечено у пациентов с БК, чем с ТК [21]. Сегментарное поражение тонкой кишки и симптом «гребёнки» были независимыми предикторами БК, и добавление этих признаков к данным колоноскопии значительно повысило точность диагностики [22].

Мета-анализ исследований по КТ, включавший 612 пациентов (417 – БК, 195 – ТК), показал, что увеличение брыжеечных лимфатических узлов с их некрозом имело наивысшую диагностическую точность и было исключительно характерно для ТК [23]. Напротив, висцеральная жировая клетчатка является компонентом жировой клетчатки брыжейки кишки, и пролиферация брыжеечных жировых отложений является одним из признаков болезни впервые описанной Burril B. Crohn ещё в 1932 г., впоследствии названной его именем [24].

Исследование 2019 г. показало, что наличие сопутствующего туберкулёза лёгких у пациента с дилеммой БК/ТК способствует постановке диагноза ТК, а рентгенография грудной клетки выявляет признаки активного/излеченного туберкулёза лёгких. У всех больных активным туберкулёзом наблюдался клинический, эндоскопический и рентгенологический «ответ» на противотуберкулёзную терапию, чем и было подтверждено наличие ТК. Авторами исследования рекомендуется как КТ груд-

ной клетки, так и КТ-энтерография, так как наличие активного туберкулёза при КТ грудной клетки явно склонит диагностическую дилемму в сторону ТК [25].

Однако все авторы указывают на то, что КТ брюшной полости и КТ-энтерография являются дополнительным методом диагностики и не могут служить для окончательной постановки диагноза. КТ может быть использована как значимый ориентир для последующего эндоскопического исследования кишечника [22, 26–28].

В приведённом нами клиническом примере, прежде всего, имеет место недооценка и неправильная трактовка данных КТ ОГК, т. к. диссеминированный туберкулёз лёгких расценён как проявления бронхоэктатической болезни. Хотя на предыдущем этапе лечения КТ органов брюшной полости и не выполнена, но данные УЗИ (утолщение стенок терминального отдела подвздошной кишки, фрагментарно слепой кишки до 5,6 мм, многочисленные увеличенные внутрибрюшные лимфатические узлы) могут позволить интерпретировать эхо-картину как ТК. А выполненная КТ-энтерография от 25.01.2021 явно «склонила чашу весов» в пользу туберкулёза кишечника.

Поражение левых отделов толстой кишки с наличием продольных и афтозных язв, симптом «бульжной мостовой», стриктуры кишки, выявляемые при эндоскопическом исследовании, чаще встречаются при БК. А поражение слепой кишки, включая илеоцекальный клапан с наличием инфильтрации слизистой оболочки и поперечных язв, наиболее характерно для ТК [13, 29–32].

Ряд авторов предприняли попытки улучшить распознавание туберкулёза тонкой кишки с помощью капсульной эндоскопии. В двух исследованиях сравнивались результаты использования этого метода при ТК и БК. Отмечено, что илеоцекальное поражение было более частым при ТК, а афтозные язвы или поражение более одного сегмента и поражение проксимального отдела кишечника – при БК [33, 34].

Приходится констатировать, что ни одно из упомянутых исследований не является специфичным ни для одного из заболеваний. И только выполнение биопсии слизистой оболочки толстой кишки с последующим гистологическим исследованием, в большинстве случаев, позволяет поставить правильный диагноз [35].

В нашем наблюдении, дважды выполненная колоноскопия (в разных лечебных учреждениях), диагностировала поражение правых отделов толстой кишки, включая и подвздошную кишку с наличием симптома «бульжной мостовой», что было трактовано как БК.

На тканевом уровне как ТК, так и БК характеризуются хроническим гранулематозным воспалением в желудочно-кишечном тракте. У них много общих иммунных звеньев патогенеза, которые включают в себя запуск мощных адаптивных ТН1-цитокиновых реакций, приводящих к образованию гранулёмы [36].

Для использования гистологического критерия в дифференциальной диагностике J. Du и соавт. опубликовали мета-анализ, включавший 10 рандомизированных исследований, в которых показано, что чувствительность и специфичность обнаружения сливающихся гранулём для дифференцировки ТК от БК составили

38 и 99 % соответственно, в то время как чувствительность и специфичность обнаружения эпителиоидных гистиоцитов в основаниях язв составили 41 и 94 % соответственно [37].

Гистологическое исследование биопсийного материала является одним из наиболее точных методов дифференцировки ТК и БК. Особенности, которые встречаются только при ТК – это гранулёмы и сливающиеся казеозные гранулёмы. Большое количество гранулём (> 10 на место биопсии), крупные гранулёмы (> 0,05 мм), язвы, высланные эпителиоидными гистиоцитами, и подслизистое воспаление. Обнаружение КУМ в образцах биопсии при окраске по Цилю – Нильсену хотя и очень специфично, но встречается нечасто. Напротив, гранулёмы при БК встречаются редко, небольшие, не сливающиеся и не образующие зоны казеозного некроза [38–40].

В настоящее время ВОЗ рекомендует использовать молекулярно-генетические методы диагностики (Xpert MTB/RIF) для быстрой диагностики туберкулёза лёгких и некоторых форм внелёгочного туберкулёза [41, 42]. Обнаружение ДНК МБТ в биопсийном материале ещё больше повышает точность диагностики и способствует постановке диагноза ТК [43, 44].

В. Fei и соавт. исследовали образцы биоптатов тканей, полученных при колоноскопии у 42 пациентов с ТК и 46 с БК, методом Xpert MTB/RIF. Результаты показали, что в первом случае положительная частота обнаружения ДНК МБТ составила 33,33 %, что было существенно выше, чем при БК (0 %), а специфичность метода составила 100 %. Это позволило авторам сделать вывод, что обнаружение возбудителя при ПЦР играет важную роль в дифференциальной диагностике [45].

В приведённом случае при первоначальном микроскопическом исследовании фрагментов слизистой оболочки толстой кишки в областной клинической больнице г. Т. в 2020 г. было определено наличие язвенного колита, но специфические гранулёмы не были обнаружены. На основании макроскопических изменений слизистой оболочки при колоноскопии и результатов гистологического исследования (язвенный колит) установлен диагноз болезни Крона и назначена иммуносупрессивная терапия, которая спровоцировала прогрессирование и генерализацию туберкулёза.

F.N. Aberra и соавт. провели ретроспективное когортное исследование в Соединённом Королевстве с января 1988 по октябрь 1997 г. и обнаружили, что заболеваемость активным туберкулёзом при применении кортикостероидов у пациентов с БК повышает риск заболеваемости туберкулёзом в 2,36 раза (95% доверительный интервал: 1,17–4,74) [46].

Всемирная гастроэнтерологическая организация утверждает рекомендации по диагностике и лечению ВЗК, одним из основных положений которых является то, что ТК должен быть исключён до постановки диагноза ВЗК и, если туберкулёз нельзя исключить, оправдано проведение противотуберкулёзной тест-терапии и следует отказаться от кортикостероидов [47].

Диагноз ТК устанавливается при наличии следующих критериев: гистологическое наличие специфиче-

ской гранулёмы, обнаружение КУМ, гранулематозное воспаление кишечника, рост культуры МБТ [48]. Европейская организация по болезни Крона и колиту рекомендует использовать в диагностике комбинацию клинических, эндоскопических, рентгенологических и гистологических признаков [49].

В приведённом клиническом наблюдении допущены следующие диагностические ошибки: не учтены анамнестические данные о перенесённом ранее туберкулёзе (при котором могут поражаться не только лёгкие, но и другие органы, в том числе и кишечник); неправильно трактованы данные КТ органов грудной клетки; не выявлены имеющиеся признаки гранулематозного воспаления толстой кишки.

При своевременном выявлении гранулематозного процесса в кишечнике и сопоставлении результатов гистологического исследования с анамнестическими данными следовало в первую очередь провести дифференциальную диагностику между туберкулёзным поражением кишечника и болезнью Крона. Морфологически это можно было сделать с помощью гистобактериоскопии по Цилю – Нильсену (при повторном пересмотре микропрепаратов в МНПЦ борьбы с туберкулёзом и выполнении гистологической окраски по Цилю – Нильсену в представленном материале выявлены КУМ).

Кроме того, необходимо было проконсультировать больного у фтизиатра, в связи с ранее перенесённым туберкулёзом лёгких. Возможно, специализированное обследование выявило бы какие-либо признаки туберкулёза (положительный результат с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным, обнаружение МБТ в мокроте, каловых массах, положительные результаты молекулярно-генетических исследований мокроты, кала и пр.), изменения в лёгких и кишечнике были бы трактованы корректно, и своевременно назначенная адекватная противотуберкулёзная терапия предотвратила трагический исход.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ошибки при дифференциальной диагностике болезни Крона и туберкулёза кишечника могут иметь потенциально серьёзные последствия. Если болезнь Крона ошибочно диагностирована как туберкулёз кишечника, то назначенная противотуберкулёзная терапия может нанести вред пациенту и привести к задержке в лечении основного заболевания. Обратный некорректный диагноз потенциально более опасен: если туберкулёз ошибочно диагностирован как болезнь Крона, то лечение кортикостероидами или ГИБП может привести к ещё большему иммуносупрессивному состоянию и генерализации туберкулёза, что потенциально может быть катастрофическим для пациента.

Всесторонний анализ клинических, лучевых, эндоскопических и гистологических особенностей может способствовать точной диагностике. Из имеющихся диагностических методов эндоскопия в сочетании с биопсией являются лучшим выбором для установки окончательного диагноза.

При туберкулёзе характерная специфическая гистологическая картина, гистобактериоскопия по Цилю – Нильсену, обнаружение возбудителя культуральными и молекулярно-генетическими методами в образцах тканей позволяют верифицировать диагноз.

Финансирование

Статья не имела финансирования.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии у них конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020*. Geneva; 2020. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf> [date of access: 22.08.2021].
2. Tanoglu A, Erdem H, Friedland JS, Almajid FM, Batirel A, Kulzhanova S, et al. Clinicopathological profile of gastrointestinal tuberculosis: A multinational ID-IRI study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39(3): 493-500. doi: 10.1007/s10096-019-03749-y
3. Синицын М.В., Белиловский Е.М., Соколова И.А., Решетников М.Н., Титюхина М.В., Батурин О.В. Внелёгочные локализации туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2017; 95(11): 19-25. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-19-25
4. Mukewar S, Mukewar S, Ravi R, Prasad A, Dua KS. Colon tuberculosis: Endoscopic features and prospective endoscopic follow-up after anti-tuberculosis treatment. *Clin Transl Gastroenterol*. 2012; 3(10): e24. doi: 10.1038/ctg.2012.19
5. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: A network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 2011(2): CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2
6. Banerjee R, Ali RAR, Wei SC, Adsul S. Biologics for the management of inflammatory bowel disease: A review in tuberculosis-endemic countries. *Gut Liver*. 2020; 14(6): 685-698. doi: 10.5009/gnl19209
7. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., Веселов А.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020; 9(2): 66-73. doi: 10.17116/dokgastro2020902166
8. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(4): 205-217. doi: 10.1038/nrgastro.2015.34
9. Sindhu RK, Goyal A, Das J, Kanojia N, Arora S. Crohn's disease: Symptoms, diagnosis, management by medical and alternative treatment. *Pharm Sci Asia*. 2021; 48(3): 204-223. doi: 10.29090/psa.2021.03.20.065
10. Seo H, Lee S, So H, Kim D, Kim SO, Soh JS, et al. Temporal trends in the misdiagnosis rates between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(34): 6306-6314. doi: 10.3748/wjg.v23.i34.6306
11. Sharma V, Debi U, Mandavdhare H. Tuberculosis and other mycobacterial infections of the abdomen. In: Kuipers EJ. (ed). *Encyclopedia of gastroenterology*. 2nd ed. Academic Press, Elsevier; 2020: 646-659.
12. Wei JP, Wu XY, Gao SY, Chen QY, Liu T, Liu G. Misdiagnosis and mistherapy of Crohn's disease as intestinal tuberculosis: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(1): e2436. doi: 10.1097/MD.0000000000002436
13. Limsrivilai J, Shreiner AB, Pongpaibul A, Laohapand C, Boonauwat R, Pausawasdi N, et al. Meta-analytic Bayesian model for differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(3): 415-427. doi: 10.1038/ajg.2016.529
14. Kedia S, Das P, Madhusudhan KS, Dattagupta S, Sharma R, Sahni P, et al. Differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(4): 418-432. doi: 10.3748/wjg.v25.i4.418
15. Israrahmed A, Yadav RR, Yadav G, Alpina, Helavar RV, Rai P, et al. Systematic reporting of computed tomography enterography/enteroclysis as an aid to reduce diagnostic dilemma when differentiating between intestinal tuberculosis and Crohn's disease: A prospective study at a tertiary care hospital. *JGH Open*. 2020; 5(2): 180-189. doi: 10.1002/jgh3.12478
16. Kedia S, Sharma R, Bopanna S, Makharia G, Ahuja V. Predictive model for differentiating Crohn's disease and intestinal tuberculosis: The story is incomplete without imaging. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(1): 188-189. doi: 10.1038/ajg.2016.490
17. Patel B, Yagnik VD. Clinical and laboratory features of intestinal tuberculosis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018; 11: 97-103. doi: 10.2147/CEG.S154235
18. Кошелев Э.Г., Китаев С.В., Беляев Г.Ю., Егоров А.А. КТ диагностика заболеваний, проявляющихся утолщением стенки толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; (2): 107-119. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-107-119
19. Решетников М.Н., Плоткин Д.В., Синицын М.В., Калинина М.В., Зюзя Ю.П., Абу Аркуб Т.И. Абдоминальный туберкулёз: комплексная диагностика туберкулёзного энтероколита. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021; 16(1): 30-35. doi: 10.14300/mnnc.2021.16008
20. Kedia S, Sharma R, Nagi B, Mouli VP, Ananthakrishnan A, Dhingra R, et al. Computerized tomography-based predictive model for differentiation of Crohn's disease from intestinal tuberculosis. *Indian J Gastroenterol*. 2015; 34(2): 135-143. doi: 10.1007/s12664-015-0550-y
21. Park YH, Chung WS, Lim JS, Park SJ, Cheon JH, Kim TI, et al. Diagnostic role of computed tomographic enterography differentiating Crohn disease from intestinal tuberculosis. *J Comput Assist Tomogr*. 2013; 37(5): 834-839. doi: 10.1097/RCT.0b013e31829e0292
22. Mao R, Liao WD, He Y, Ouyang CH, Zhu ZH, Yu C, et al. Computed tomographic enterography adds value to colonoscopy in differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis: A potential diagnostic algorithm. *Endoscopy*. 2015; 47(4): 322-329. doi: 10.1055/s-0034-1391230
23. Kedia S, Sharma R, Sreenivas V, Madhusudhan KS, Sharma V, Bopanna S, et al. Accuracy of computed tomographic features in differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: A systematic review with meta-analysis. *Intest Res*. 2017; 15(2): 149-159. doi: 10.5217/ir.2017.15.2.149
24. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity.

By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer. *JAMA*. 1984; 251(1): 73-79. doi: 10.1001/jama.251.1.73

25. Kedia S, Das P, Madhusudhan KS, Dattagupta S, Sharma R, Sahni P, et al. Differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(4): 418-432. doi: 10.3748/wjg.v25.i4.418

26. Paulsen SR, Huprich JE, Fletcher JG, Booya F, Young BM, Fidler JL, et al. CT enterography as a diagnostic tool in evaluating small bowel disorders: Review of clinical experience with over 700 cases. *Radiographics*. 2006; 26(3): 641-657; discussion 657-662. doi: 10.1148/rg.263055162

27. Jia Y, Li C, Yang X, Dong Z, Huang K, Luo Y, et al. CT Enterography score: A potential predictor for severity assessment of active ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2018; 18(1): 173. doi: 10.1186/s12876-018-0890-z

28. Goyal P, Shah J, Gupta S, Gupta P, Sharma V. Imaging in discriminating intestinal tuberculosis and Crohn's disease: Past, present and the future. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 13(10): 995-1007. doi: 10.1080/17474124.2019.1673730

29. Jung Y, Hwangbo Y, Yoon SM, Koo HS, Shin HD, Shin JE, et al. Predictive factors for differentiating between Crohn's disease and intestinal tuberculosis in Koreans. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(8): 1156-1164. doi: 10.1038/ajg.2016.212

30. Rafael MA, Martins Figueiredo L, Oliveira AM, Nuno Costa M, Theias Manso R, Martins A. Gastrointestinal tuberculosis mimicking Crohn's disease. *GE Port J Gastroenterol*. 2020; 27(4): 278-282. doi: 10.1159/000504719

31. Lin W-C, Chang C-W, Wang T-E, Wang H-Y, Shih S-C, Chu C-H, et al. Endoscopic features and treatment response have better prediction rate than clinical symptoms/signs in distinguishing Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Adv Dig Med*. 2017; 4(4): 121-127. doi: 10.1002/aid2.12121

32. Park S, Lee T, Lim W, Park S, Park H, Yun J, et al. Case of Crohn's disease initially misdiagnosed as intestinal tuberculosis due to active pulmonary tuberculosis. *Korean J Gastroenterol*. 2021; 77(1): 30-34. doi: 10.4166/kjg.2020.130

33. Rana SS, Sharma V, Sharma R, Nada R, Gupta R, Bhasin DK. Capsule endoscopy in small bowel Crohn's disease and tuberculosis. *Trop Doct*. 2017; 47(2): 113-118. doi: 10.1177/0049475516686542

34. Kim YG, Kim KJ, Min YK. Comparison of small bowel findings using capsule endoscopy between Crohn's disease and intestinal tuberculosis in Korea. *Yeungnam Univ J Med*. 2020; 37(2): 98-105. doi: 10.12701/yujm.2019.00374

35. Kirsch R, Pentecost M, Hall Pde M, Epstein DP, Watermeyer G, et al. Role of colonoscopic biopsy in distinguishing between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *J Clin Pathol*. 2006; 59(8): 840-844. doi: 10.1136/jcp.2005.032383

36. Podolsky DK. The current future understanding of inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002; 16(6): 933-943. doi: 10.1053/bega.2002.0354

37. Du J, Ma YY, Xiang H, Li YM. Confluent granulomas and ulcers lined by epithelioid histiocytes: New ideal method for differentiation of ITB and CD? A meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(10): e103303. doi: 10.1371/journal.pone.0103303

38. González-Puga C, Palomeque-Jiménez A, García-Saura PL, Pérez-Cabrera B, Jiménez-Ríos JA. Colonic tuberculosis mimicking Crohn's disease: An exceptional cause of massive surgical rectal bleeding. *Med Mal Infect*. 2015; 45(1-2): 44-46. doi: 10.1016/j.medmal.2014.11.005

39. Cappell MS, Saad A, Bortman JS, Amin M. Ileocolonic tuberculosis clinically, endoscopically, and radiologically mimicking Crohn's disease: Disseminated infection after treatment with infliximab. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(6): 560-562. doi: 10.1016/j.crohns.2013.11.022

40. Foster BD, Buchberg B, Parekh NK, Mills S. Case of intestinal tuberculosis mimicking Crohn's disease. *Am J Case Rep*. 2012; 13: 58-61. doi: 10.12659/AJCR.882756

41. Zumla A, George A, Sharma V, Herbert RH, Baroness Masham of Ilton, Oxley A., et al. The WHO 2014 global tuberculosis report – further to go. *Lancet Glob Health*. 2015; 3(1): e10-e12. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70361-4

42. MacLean E, Sulis G, Denking CM, Johnston JC, Pai M, Ahmad Khan F. Diagnostic accuracy of stool Xpert MTB/RIF for detection of pulmonary tuberculosis in children: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2019; 57(6): e02057-18. doi: 10.1128/JCM.02057-18

43. Sharma V. Differentiating intestinal tuberculosis and Crohn disease: Quo vadis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 14(8): 647-650. doi: 10.1080/17474124.2020.1785870

44. Malik S, Sharma K, Vaiphei K, Dhaka N, Berry N, Gupta P, et al. Multiplex polymerase chain reaction for diagnosis of gastrointestinal tuberculosis. *JGH Open*. 2018; 3(1): 32-37. doi: 10.1002/jgh3.12100

45. Fei B, Zhou L, Zhang Y, Luo L, Chen Y. Application value of tissue tuberculosis antigen combined with Xpert MTB/RIF detection in differential diagnoses of intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *BMC Infect Dis*. 2021; 21(1): 498. doi: 10.1186/s12879-021-06210-8

46. Abera FN, Stettler N, Brensinger C, Lichtenstein GR, Lewis JD. Risk for active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5(9): 1070-1075. doi: 10.1016/j.cgh.2007.04.007

47. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh KL, et al. Review Team: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol*. 2016; 50(10): 803-818. doi: 10.1097/MCG.0000000000000660

48. Lee YJ, Yang SK, Byeon JS, Myung SJ, Chang HS, Hong SS, et al. Analysis of colonoscopic findings in the differential diagnosis between intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *Endoscopy*. 2006; 38(6): 592-597. doi: 10.1055/s-2006-924996

49. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 2006; 55(Suppl 1): i16-i35. doi: 10.1136/gut.2005.081950b

REFERENCES

1. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020*. Geneva; 2020. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf> [date of access: 22.08.2021].

2. Tanoglu A, Erdem H, Friedland JS, Almajid FM, Batirel A, Kulzhanova S, et al. Clinicopathological profile of gastrointestinal tuberculosis: A multinational ID-IRI study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39(3): 493-500. doi: 10.1007/s10096-019-03749-y

3. Sinitsyn MV, Belilovsky EM, Sokolina IA, Reshetnikov MN, Tityukhina MV, Baturin OV. Extrapulmonary tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; 95(11): 19-25. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-19-25
4. Mukewar S, Mukewar S, Ravi R, Prasad A, Dua KS. Colon tuberculosis: Endoscopic features and prospective endoscopic follow-up after anti-tuberculosis treatment. *Clin Transl Gastroenterol*. 2012; 3(10): e24. doi: 10.1038/ctg.2012.19
5. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: A network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 2011(2): CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2
6. Banerjee R, Ali RAR, Wei SC, Adsul S. Biologics for the management of inflammatory bowel disease: A review in tuberculosis-endemic countries. *Gut Liver*. 2020; 14(6): 685-698. doi: 10.5009/gnl19209
7. Knyazev OV, Shkurko TV, Kagramanova AV, Veselov AV, Nikonov EL. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020; 9(2): 66-73. (In Russ.). doi: 10.17116/dokgastro2020902166
8. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(4): 205-217. doi: 10.1038/nrgastro.2015.34
9. Sindhu RK, Goyal A, Das J, Kanojia N, Arora S. Crohn's disease: Symptoms, diagnosis, management by medical and alternative treatment. *Pharm Sci Asia*. 2021; 48(3): 204-223. doi: 10.29090/psa.2021.03.20.065
10. Seo H, Lee S, So H, Kim D, Kim SO, Soh JS, et al. Temporal trends in the misdiagnosis rates between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(34): 6306-6314. doi: 10.3748/wjg.v23.i34.6306
11. Sharma V, Debi U, Mandavdhare H. Tuberculosis and other mycobacterial infections of the abdomen. In: Kuipers EJ. (ed). *Encyclopedia of gastroenterology*. 2nd ed. Academic Press, Elsevier; 2020: 646-659.
12. Wei JP, Wu XY, Gao SY, Chen QY, Liu T, Liu G. Misdiagnosis and mistherapy of Crohn's disease as intestinal tuberculosis: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(1): e2436. doi: 10.1097/MD.0000000000002436
13. Limsrivilai J, Shreiner AB, Pongpaibul A, Laohapand C, Boonauwat R, Pausawasdi N, et al. Meta-analytic Bayesian model for differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(3): 415-427. doi: 10.1038/ajg.2016.529
14. Kedia S, Das P, Madhusudhan KS, Dattagupta S, Sharma R, Sahni P, et al. Differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(4): 418-432. doi: 10.3748/wjg.v25.i4.418
15. Israhmed A, Yadav RR, Yadav G, Alpana, Helavar RV, Rai P, et al. Systematic reporting of computed tomography enterography/enteroclysis as an aid to reduce diagnostic dilemma when differentiating between intestinal tuberculosis and Crohn's disease: A prospective study at a tertiary care hospital. *JGH Open*. 2020; 5(2): 180-189. doi: 10.1002/jgh3.12478
16. Kedia S, Sharma R, Bopanna S, Makharia G, Ahuja V. Predictive model for differentiating Crohn's disease and intestinal tuberculosis: The story is incomplete without imaging. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(1): 188-189. doi: 10.1038/ajg.2016.490
17. Patel B, Yagnik VD. Clinical and laboratory features of intestinal tuberculosis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018; 11: 97-103. doi: 10.2147/CEG.S154235
18. Koshelev EG, Kitayev SV, Belyaev GYu, Egorov AA. CT diagnosis of diseases manifested by thickening of the colon wall. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; (2): 107-119. (In Russ.). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-107-119
19. Reshetnikov MN, Plotkin DV, Sinitsyn MV, Kalinina MV, Zyuzya YuR, Abu Arqoub TI. Abdominal tuberculosis: Complex diagnostics of tuberculous enterocolitis. *Medical News of the North Caucasus*. 2021; 16(1): 30-35. (In Russ.). doi: 10.14300/mnnc.2021.16008
20. Kedia S, Sharma R, Nagi B, Mouli VP, Aananthakrishnan A, Dhingra R, et al. Computerized tomography-based predictive model for differentiation of Crohn's disease from intestinal tuberculosis. *Indian J Gastroenterol*. 2015; 34(2): 135-143. doi: 10.1007/s12664-015-0550-y
21. Park YH, Chung WS, Lim JS, Park SJ, Cheon JH, Kim TI, et al. Diagnostic role of computed tomographic enterography differentiating Crohn disease from intestinal tuberculosis. *J Comput Assist Tomogr*. 2013; 37(5): 834-839. doi: 10.1097/RCT.0b013e31829e0292
22. Mao R, Liao WD, He Y, Ouyang CH, Zhu ZH, Yu C, et al. Computed tomographic enterography adds value to colonoscopy in differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis: A potential diagnostic algorithm. *Endoscopy*. 2015; 47(4): 322-329. doi: 10.1055/s-0034-1391230
23. Kedia S, Sharma R, Sreenivas V, Madhusudhan KS, Sharma V, Bopanna S, et al. Accuracy of computed tomographic features in differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: A systematic review with meta-analysis. *Intest Res*. 2017; 15(2): 149-159. doi: 10.5217/ir.2017.15.2.149
24. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer. *JAMA*. 1984; 251(1): 73-79. doi: 10.1001/jama.251.1.73
25. Kedia S, Das P, Madhusudhan KS, Dattagupta S, Sharma R, Sahni P, et al. Differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(4): 418-432. doi: 10.3748/wjg.v25.i4.418
26. Paulsen SR, Huprich JE, Fletcher JG, Booya F, Young BM, Fidler JL, et al. CT enterography as a diagnostic tool in evaluating small bowel disorders: Review of clinical experience with over 700 cases. *Radiographics*. 2006; 26(3): 641-657; discussion 657-662. doi: 10.1148/rg.263055162
27. Jia Y, Li C, Yang X, Dong Z, Huang K, Luo Y, et al. CT Enterography score: A potential predictor for severity assessment of active ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2018; 18(1): 173. doi: 10.1186/s12876-018-0890-z
28. Goyal P, Shah J, Gupta S, Gupta P, Sharma V. Imaging in discriminating intestinal tuberculosis and Crohn's disease: Past, present and the future. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 13(10): 995-1007. doi: 10.1080/17474124.2019.1673730
29. Jung Y, Hwangbo Y, Yoon SM, Koo HS, Shin HD, Shin JE, et al. Predictive factors for differentiating between Crohn's disease and intestinal tuberculosis in Koreans. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(8): 1156-1164. doi: 10.1038/ajg.2016.212
30. Rafael MA, Martins Figueiredo L, Oliveira AM, Nuno Costa M, Theias Manso R, Martins A. Gastrointestinal tuberculosis mimicking Crohn's disease. *GE Port J Gastroenterol*. 2020; 27(4): 278-282. doi: 10.1159/000504719

31. Lin W-C, Chang C-W, Wang T-E, Wang H-Y, Shih S-C, Chu C-H, et al. Endoscopic features and treatment response have better prediction rate than clinical symptoms/signs in distinguishing Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Adv Dig Med*. 2017; 4(4): 121-127. doi: 10.1002/aid2.12121
32. Park S, Lee T, Lim W, Park S, Park H, Yun J, et al. Case of Crohn's disease initially misdiagnosed as intestinal tuberculosis due to active pulmonary tuberculosis. *Korean J Gastroenterol*. 2021; 77(1): 30-34. doi: 10.4166/kjg.2020.130
33. Rana SS, Sharma V, Sharma R, Nada R, Gupta R, Bhasin DK. Capsule endoscopy in small bowel Crohn's disease and tuberculosis. *Trop Doct*. 2017; 47(2): 113-118. doi: 10.1177/0049475516686542
34. Kim YG, Kim KJ, Min YK. Comparison of small bowel findings using capsule endoscopy between Crohn's disease and intestinal tuberculosis in Korea. *Yeungnam Univ J Med*. 2020; 37(2): 98-105. doi: 10.12701/yujm.2019.00374
35. Kirsch R, Pentecost M, Hall Pde M, Epstein DP, Watermeyer G, et al. Role of colonoscopic biopsy in distinguishing between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *J Clin Pathol*. 2006; 59(8): 840-844. doi: 10.1136/jcp.2005.032383
36. Podolsky DK. The current future understanding of inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002; 16(6): 933-943. doi: 10.1053/bega.2002.0354
37. Du J, Ma YY, Xiang H, Li YM. Confluent granulomas and ulcers lined by epithelioid histiocytes: New ideal method for differentiation of ITB and CD? A meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(10): e103303. doi: 10.1371/journal.pone.0103303
38. González-Puga C, Palomeque-Jiménez A, García-Saura PL, Pérez-Cabrera B, Jiménez-Ríos JA. Colonic tuberculosis mimicking Crohn's disease: An exceptional cause of massive surgical rectal bleeding. *Med Mal Infect*. 2015; 45(1-2): 44-46. doi: 10.1016/j.medmal.2014.11.005
39. Cappell MS, Saad A, Bortman JS, Amin M. Ileocolonic tuberculosis clinically, endoscopically, and radiologically mimicking Crohn's disease: Disseminated infection after treatment with infliximab. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(6): 560-562. doi: 10.1016/j.crohns.2013.11.022
40. Foster BD, Buchberg B, Parekh NK, Mills S. Case of intestinal tuberculosis mimicking Crohn's disease. *Am J Case Rep*. 2012; 13: 58-61. doi: 10.12659/AJCR.882756
41. Zumla A, George A, Sharma V, Herbert RH, Baroness Masham of Ilton, Oxley A., et al. The WHO 2014 global tuberculosis report – further to go. *Lancet Glob Health*. 2015; 3(1): e10-e12. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70361-4
42. MacLean E, Sulis G, Denkinger CM, Johnston JC, Pai M, Ahmad Khan F. Diagnostic accuracy of stool Xpert MTB/RIF for detection of pulmonary tuberculosis in children: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2019; 57(6): e02057-18. doi: 10.1128/JCM.02057-18
43. Sharma V. Differentiating intestinal tuberculosis and Crohn disease: Quo vadis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 14(8): 647-650. doi: 10.1080/17474124.2020.1785870
44. Malik S, Sharma K, Vaiphei K, Dhaka N, Berry N, Gupta P, et al. Multiplex polymerase chain reaction for diagnosis of gastrointestinal tuberculosis. *JGH Open*. 2018; 3(1): 32-37. doi: 10.1002/jgh3.12100
45. Fei B, Zhou L, Zhang Y, Luo L, Chen Y. Application value of tissue tuberculosis antigen combined with Xpert MTB/RIF detection in differential diagnoses of intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *BMC Infect Dis*. 2021; 21(1): 498. doi: 10.1186/s12879-021-06210-8
46. Abera FN, Stettler N, Brensinger C, Lichtenstein GR, Lewis JD. Risk for active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5(9): 1070-1075. doi: 10.1016/j.cgh.2007.04.007
47. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh KL, et al. Review Team: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol*. 2016; 50(10): 803-818. doi: 10.1097/MCG.0000000000000660
48. Lee YJ, Yang SK, Byeon JS, Myung SJ, Chang HS, Hong SS, et al. Analysis of colonoscopic findings in the differential diagnosis between intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *Endoscopy*. 2006; 38(6): 592-597. doi: 10.1055/s-2006-924996
49. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 2006; 55(Suppl 1): i16-i35. doi: 10.1136/gut.2005.081950b

Сведения об авторах

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>

Зюзя Юлия Рашидовна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулёза и патоморфологии, врач-патологоанатом, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: zuzaju@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2814-4826>

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>

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

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>

Yuliya R. Zyuzya – Cand. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Department of Problems of Laboratory Diagnostics of Tuberculosis and Pathomorphology, Pathologist, Moscow Research and Clinical Center for TB Control, Moscow Healthcare Department, e-mail: zuzaju@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2814-4826>

Andrey A. Volkov – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Research Clinical 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>

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

ЗНАЧЕНИЕ ЛИКВИДАЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЁННЫХ ФЛЕГМОН МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Цеймах Е.А.¹,
Зинченко В.Ю.^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (656038, г. Барнаул, ул. Ленина, 40, Россия)

² КГБУЗ «Городская больница № 8» (656010, г. Барнаул, ул. Петра Сухова, 13, Россия)

Автор ответственный за переписку:
Цеймах Евгений Александрович,
e-mail: yea220257@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Лечение гнойно-воспалительных процессов мягких тканей остаётся и на сегодняшний день областью хирургии, которой уделяется недостаточно внимания со стороны специалистов как стационарного, так и амбулаторного звена, с множеством нерешённых проблем. Особое значение в патогенезе гнойно-септических процессов имеют возникающие нарушения микроциркуляции за счёт образования микросгустков. Важным моментом, утяжеляющим течение заболевания, является развитие тромбоза тромбоза геморрагического синдрома. Вследствие этого при лечении этого тяжёлого контингента больных даже при многообразии антибактериальных препаратов и наличии новых методов лечения зачастую не удаётся добиться положительных результатов.

Цель исследования: повышение эффективности комплексной терапии пациентов с обширными флегмонами мягких тканей путём купирования тромбоза геморрагического синдрома.

Материалы и методы. Криоплазменно-антиферментную терапию в составе комплексного лечения получали 59 (48,8 %) пациентов основной группы, 62 (51,2 %) пациента группы сравнения получали только общепринятое лечение. В каждой группе выделено три варианта течения заболевания – среднетяжёлое, тяжёлое и септическое.

Результаты. Анализ клинического течения заболевания показывал, что у больных первой группы раны очищались от некротических масс и гнойного отделяемого с заполнением их здоровой грануляционной тканью на 5,3 дня раньше, чем во второй группе ($p < 0,001$). Снижалось количество летальных исходов – так, в первой группе их было 11,9 % против 27,4 % во второй группе ($p < 0,001$). Доля тромботических и тромбоэмболических причин летальных исходов в первой группе ниже (14,3 %), чем во второй (17,7 %) ($p < 0,05$).

Заключение. Применение криоплазменно-антиферментной терапии в составе комплексного лечения способствовало эффективному купированию тромбоза геморрагического синдрома, устранению микроциркуляторных нарушений, что позволяло выполнить пластическое закрытие раневого дефекта в 1,6 раза быстрее, предотвращало прогрессирование полиорганной недостаточности и способствовало снижению летальности.

Ключевые слова: криоплазменно-антиферментный комплекс, флегмона, тромбоз геморрагический синдром, сепсис, нарушение микроциркуляции

Статья получена: 13.07.2021

Статья принята: 05.10.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

Для цитирования: Цеймах Е.А., Зинченко В.Ю. Значение ликвидации микроциркуляторных нарушений в комплексном лечении распространённых флегмон мягких тканей. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 212-221. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.20

THE IMPORTANCE OF ELIMINATING MICROCIRCULATORY DISORDERS IN THE COMPLEX TREATMENT OF COMMON SOFT TISSUE PHLEGMON

Tseimakh E.A.¹,
Zinchenko V.Yu.^{1,2}

¹ Altai State Medical University
(Lenina str. 40, Barnaul 656038, Russian
Federation)

² City Hospital No. 8 (Pietra
Sukhova str. 13, Barnaul 656010,
Russian Federation)

Corresponding author:
Eugene A. Tseymakh,
e-mail: yea220257@mail.ru

ABSTRACT

Background. The treatment of purulent-inflammatory processes of soft tissues remains today an area of surgery that is not given enough attention by specialists of both inpatient and outpatient levels, with many unresolved problems. Of particular importance in the pathogenesis of purulent-septic processes are the emerging microcirculation disorders due to the formation of micro-clots. An important point that aggravates the course of the disease is the development of thrombohemorrhagic syndrome. As a result, even with a variety of antibacterial drugs and the availability of new treatment methods, it is often not possible to achieve positive results in the treatment of this heavy contingent of patients.

Aim: to improve the effectiveness of complex therapy of patients with extensive soft tissue phlegmon by relieving thrombohemorrhagic syndrome.

Materials and methods. Cryoplasma-anti-enzyme therapy in the composition of complex treatment was received by 59 (48.8 %) patients of the main group, 62 (51.2 %) patients of the comparison group received only the generally accepted treatment. In each group, there are three variants of the course of the disease – moderate, severe and septic.

Results. The analysis of the clinical course of the disease showed that in patients of the first group, wounds were cleared of necrotic masses and purulent discharge with filling them with healthy granulation tissue 5.3 days faster than in the second group ($p < 0.001$). The number of deaths decreased – 11.9 % in the first group against 27.4 % in the second group ($p < 0.001$). The proportion of thrombotic and thromboembolic causes of death in the first group (14.3 %) was lower than in the second (17.7 %) ($p < 0.05$).

Conclusion. The use of cryoplasma-anti-enzyme therapy as part of complex treatment contributed to the effective relief of thrombohemorrhagic syndrome, the elimination of microcirculatory disorders, which allowed performing plastic closure of a wound defect 1.6 times faster, prevented the progression of multiple organ failure, and contributed to a reduction in mortality.

Key words: cryoplasma-anti-enzyme complex, phlegmon, thrombohemorrhagic syndrome, sepsis, microcirculation disorder

Received: 13.07.2021
Accepted: 05.10.2021
Published: 17.11.2021

For citation: Tseimakh E.A., Zinchenko V.Yu. The importance of eliminating microcirculatory disorders in the complex treatment of common soft tissue phlegmon. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 212-221. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.20

ОБОСНОВАНИЕ

Лечение гнойно-воспалительных процессов мягких тканей остаётся и на сегодняшний день областью хирургии, которой уделяется недостаточно внимания со стороны специалистов как стационарного, так и амбулаторного звена, с множеством нерешённых проблем, приобретающих новые оттенки, которые необходимо учитывать при отработке лечебной программы для каждого конкретного больного [1, 2]. В настоящее время методология лечения гнойных процессов базируется, прежде всего, на хирургическом пособии как основном, и этот аспект не подвергается обсуждению ввиду его объективности и доказательности, подтверждённых многолетней клинической практикой [3]. Возбудители гнойно-септических процессов очень разнообразны, при этом затрудняет лечение увеличение полирезистентной и анаэробной микрофлоры [4]. Особое значение имеет нарушение микроциркуляции при гнойно-септических процессах – как локально, так и системно, за счёт образования микросгустков. Важным моментом, утяжеляющим течение заболевания, является развитие тромбгеморрагического синдрома [4, 6]. Вследствие этого даже при многообразии антибактериальных препаратов и наличии новых методов лечения зачастую не удаётся добиться положительных результатов лечения этого тяжёлого контингента больных [5, 6]. Учитывая актуальность проблемы и наличие нерешённых проблем в лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, выставлена цель исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повышение эффективности комплексной терапии пациентов с обширными флегмонами мягких тканей путём купирования тромбгеморрагического синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе КГБУЗ «Городская больница № 8» г. Барнаула в отделении гнойной хирургии в период с 2017 по 2020 г. Выполнен анализ результатов лечения 121 больного, поступившего в стационар с диагнозом «Распространённая флегмона мягких тканей» (код по МКБ-10: L03). Основную группу (1-я группа) составили 59 (48,8 %) больных, в состав комплексного лечения которых входила криоплазменно-антиферментная терапия. Группу сравнения (2-я группа) – 62 (51,2 %) пациента – получали только общепринятое лечение. В каждой группе выделено три варианта течения заболевания – среднетяжёлое, тяжёлое и септическое. В группу контроля взяты 57 доноров без признаков каких-либо заболеваний. Критериями включения в исследование были наличие обширной флегмоны мягких тканей, информированное добровольное согласие, критериями исключения – необратимая стадия септического шока, аллергическая реакция на переливание однокрупной свежзамороженной плазмы, наличие он-

кологических заболеваний, либо редких генетических, связанных с первичным или вторичным иммунодефицитом, патологией плазменно-тромбоцитарного гемостаза. Криоплазменно-антиферментная терапия проводилась исходя из варианта течения заболевания по разработанному дозировкам препаратов. При среднетяжёлом течении применялись внутривенно 200–400 мл свежзамороженной плазмы (СЗП) с 2,5 тыс. ЕД гепарина на каждые 200 мл и 20 тыс. ЕД гепарина в сутки в подкожно-жировую клетчатку околоречной области. При тяжёлом течении внутривенно переливалось 400–700 мл СЗП с 2,5 тыс. ЕД гепарина на каждые 200 мл и 10 тыс. ЕД гепарина в сутки в подкожно-жировую клетчатку околоречной области, а также контрикал или гордокс в первые сутки соответственно 100 000 АТрЕ или 500 000 КИЕ 2 раза, а затем по 80 000–100 000 АТрЕ или 150 000 КИЕ каждые 12 часов в последующие 3–6 суток. При септическом течении внутривенно переливалось 700–900 мл СЗП с 2,5 тыс. ЕД гепарина на каждые 200 мл и 5 тыс. ЕД гепарина в сутки в подкожно-жировую клетчатку околоречной области, а также контрикал или гордокс в первые сутки соответственно 200 000 АТрЕ или 1 000 000 КИЕ, а затем по 100 000 АТрЕ или 600 000 КИЕ каждые 12 часов в последующие 3–6 суток. При крайне тяжёлом течении трансфузии компонентов криоплазменно-антиферментного комплекса выполнялись до купирования септического процесса (10–15 дней), далее по необходимости СЗП переливалась внутривенно 2–3 раза в неделю. При проведении терапии проводилось развёрнутое изучение различных звеньев системы гемостаза: активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, аутокоагуляционного теста, количества тромбоцитов, протромбинового времени, фибриногена, антипротромбина III, индекса резерва плазминогена, ортофенантролинового теста, XIIa-зависимого фибринолиза. Критерием эффективности применяемой терапии являлось клиническое течение заболевания и нормализация показателей системы гемостаза, которые оценивались на 8–10-й день от начала лечения.

Всем больным выполнялось стандартное комплексное обследование, которое включало лабораторно-клинические, микробиологические, рентгенологические, функциональные, эндоскопические и гистологические методы исследования.

Лечение пациентов с обширными флегмонами мягких тканей включало широкое адекватное вскрытие и дренирование гнойных очагов с последующей антибактериальной терапией (препаратами широкого спектра действия), вводимыми парентерально, учитывая чувствительность микрофлоры, полученной из раневого экссудата и периферической крови, коррекцию волемических и водно-электролитных нарушений, дезинтоксикационную терапию, адекватное обезболивание, при отсутствии противопоказаний – физиотерапевтическое лечение, по показаниям – блокада протонной помпы, нутритивная поддержка и деконтаминация кишечника.

Работа соответствует этическим стандартам и прошла проверку в локальном комитете по биомедицинской этике ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ (протокол № 9 от 21.11.2020).

Анализ полученных результатов проводился путём использования методов вариационной статистики – критерий Стьюдента, Манна – Уитни. Различия были статистически значимы при превышении критического значения ($p < 0,05$) вычисляемого для χ^2 . Для расчётов использована компьютерная программа «Statistica 6.0» (Microsoft Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди пациентов, включённых в исследование, количество мужчин составило 64 (52,9 %) человека, женщин –

57 (47,1 %). Возраст исследуемых больных варьировал в пределах 18–70 лет (средний возраст – $59 \pm 2,54$ года). В 46 (38 %) случаях наблюдался гнойный процесс, в 23 (19 %) – гнилостный процесс, в 52 (43 %) – некротический процесс. В 42 (34,7 %) случаях флегмоны локализовались в пределах одной анатомической области, в 52 (43 %) – в двух, в 27 (22,3 %) – в трёх и более. В 30 (24,8 %) случаях флегмоны были субфасциальные, в 86 (71,1 %) – межмышечные, в 5 (4,1 %) – забрюшинные. Среди сопутствующей патологии у больных флегмонами мягких тканей преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы, также встречались сахарный диабет, анемия, ВИЧ-инфекция (табл. 1)

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕР И ЧАСТОТА СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ФЛЕГМОНАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Сопутствующая патология	1-я группа (n = 59)		2-я группа (n = 62)		p	Обе группы (n = 121)	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
Ишемическая болезнь сердца	12	20,3	11	17,7	> 0,25	23	19
Гипертоническая болезнь	30	50,8	31	50	> 0,5	61	50,4
Сахарный диабет	15	25,4	13	21	> 0,05	28	23,1
ВИЧ	10	17	10	16,1	> 0,5	20	16,5
Последствия перенесённого инсульта и энцефалопатия	4	6,8	3	4,8	> 0,5	7	5,8
Хроническая анемия	29	49,2	30	48,4	> 0,5	59	48,8
Всего случаев	100		98			198	

Примечание. p – статистическая значимость различий показателей у больных 1-й (основной) и 2-й (сравнения) групп.

TABLE 1
THE NATURE AND FREQUENCY OF CONCOMITANT PATHOLOGY IN PATIENTS WITH SOFT TISSUE PHLEGMON

ТАБЛИЦА 2
ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ И ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ ФЛЕГМОНАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Показатели	Контрольная группа	Больные		
		Среднетяжёлое течение	Тяжёлое течение	Септическое течение
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$240 \pm 9,4$	$536,6 \pm 20,54$ $p_0 < 0,001$	$129,23 \pm 1,92$ $p_0 < 0,001$	$75,5 \pm 3,43$ $p_0 < 0,001$
ТВ, с	$15,5 \pm 0,2$	$26,94 \pm 0,26$ $p_0 < 0,001$	$37,42 \pm 0,36$ $p_0 < 0,001$	$48,2 \pm 0,8$ $p_0 < 0,001$
Фибриноген, г/л	$3,4 \pm 0,2$	$10,5 \pm 0,16$ $p_0 < 0,001$	$9,53 \pm 0,19$ $p_0 < 0,001$	$4,14 \pm 0,14$ $p_0 > 0,25$
АТ III, %	$100 \pm 2,5$	$72,8 \pm 0,4$ $p_0 < 0,001$	$64,1 \pm 0,42$ $p_0 < 0,001$	$41,2 \pm 1,6$ $p_0 < 0,001$
ИРП, %	$100 \pm 0,6$	$73,7 \pm 0,61$ $p_0 < 0,001$	$64,6 \pm 0,53$ $p_0 < 0,001$	$46,6 \pm 1,05$ $p_0 < 0,001$
О-ФТ, г/л $\times 10^{-2}$	$3,4 \pm 0,02$	$13,86 \pm 0,28$ $p_0 < 0,001$	$20,31 \pm 0,24$ $p_0 < 0,001$	$28,38 \pm 0,24$ $p_0 < 0,001$
XIIa-3Ф, мин	$7,3 \pm 0,6$	$46,8 \pm 2,4$ $p_0 < 0,001$	$58,1 \pm 1,8$ $p_0 < 0,001$	$63 \pm 1,1$ $p_0 < 0,001$

Примечание. p_0 – статистическая значимость различий показателей у больных при поступлении и в контрольной группе.

Анализируемые группы не имели различий и были идентичны по клинико-морфологическим характеристикам.

Анализ полученных в ходе исследования показатели гемостаза у больных обширными флегмонами мягких тканей выявил наличие у них тромбогеморрагического синдрома, на что указывали разнонаправленные сдвиги количества тромбоцитов (тромбоцитоз или тромбоцитопения), показателей конечного этапа свёртывания (гиперфибриногенемия и повышение тромбинового времени), снижение анти-тромбина III и индекса резерва плазминогена, повышение уровня тромбинемии и депрессия фибринолиза (табл. 2).

Из таблицы видно, что при тяжёлом и септическом течении нарушения показателей гемостаза статистически значимо более выражены относительно среднетя-

жёлого течения. Так, при нарастании тяжести течения флегмон мягких тканей явления тромбогеморрагического синдрома были более выражены.

После начала комплексного лечения оценивались показатели системы гемостаза в динамике на 8–10-й день (табл. 3–5).

Анализ полученных данных показал, что при среднетяжёлом течении флегмон мягких тканей у больных 1-й группы показатели системы гемокоагуляции и фибринолиза на 8–10-й день были близки к нормальным значениям. Из таблиц 3–5 видно, что у больных 1-й группы, в состав комплексного лечения которой входил криоплазменно-антиферментный комплекс, нормализация показателей системы гемостаза происходит статистически значимо быстрее, чем у больных 2-й группы ($p < 0,001$).

ТАБЛИЦА 3
ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ И ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ СО СРЕДНЕТЯЖЁЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ФЛЕГМОН МЯГКИХ ТКАНЕЙ НА 8–10-Й ДЕНЬ ПОСЛЕ НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 3
INDICATORS OF THE HEMOCOAGULATION AND FIBRINOLYSIS SYSTEM IN PATIENTS WITH A MODERATE COURSE OF SOFT TISSUE PHLEGMON ON DAYS 8–10

Показатели	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	p_1	p_2	p_3
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$240 \pm 9,4$	$337,3 \pm 16,89$	$435,3 \pm 30,05$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
ТВ, с	$15,5 \pm 0,2$	$19,8 \pm 0,77$	$25,7 \pm 0,77$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Фибриноген, г/л	$3,4 \pm 0,2$	$5 \pm 0,36$	$7,1 \pm 0,39$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,05$
АТ III, %	$100 \pm 2,5$	$89,9 \pm 2,1$	$80 \pm 0,77$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,05$
ИРП, %	$100 \pm 0,6$	$87,9 \pm 1,99$	$79,6 \pm 3,19$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
О-ФТ, г/л $\times 10^{-2}$	$3,4 \pm 0,02$	$6,9 \pm 0,4$	$8,84 \pm 0,55$	$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,05$
XIIa-3Ф, мин	$7,3 \pm 0,6$	$27,1 \pm 3,1$	$36,3 \pm 3,25$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

Примечание. p_1 – статистическая значимость различий показателей у больных 1-й группы на 8–10-й день и контрольной группы; p_2 – статистическая значимость различий показателей у больных 1-й и 2-й групп на 8–10-й день; p_3 – статистическая значимость различий показателей у больных 1-й и 2-й групп на 8–10-й день.

ТАБЛИЦА 4
ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ И ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЁЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ФЛЕГМОН МЯГКИХ ТКАНЕЙ НА 8–10-Й ДЕНЬ ОТ НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 4
INDICATORS OF THE HEMOCOAGULATION AND FIBRINOLYSIS SYSTEM IN PATIENTS WITH SEVERE PHLEGMON OF SOFT TISSUES ON DAYS 8–10

Показатели	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	p_1	p_2	p_3
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$240 \pm 9,4$	$298,3 \pm 32,57$	$404,5 \pm 25,84$	$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,001$
ТВ, с	$15,5 \pm 0,2$	$24,1 \pm 0,72$	$27,2 \pm 0,77$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,05$
Фибриноген, г/л	$3,4 \pm 0,2$	$5,3 \pm 0,42$	$6,5 \pm 0,33$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,05$
АТ III, %	$100 \pm 2,5$	$81,3 \pm 1,13$	$69,8 \pm 1,27$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
ИРП, %	$100 \pm 0,6$	$83,2 \pm 1,67$	$69,5 \pm 0,92$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
О-ФТ, г/л $\times 10^{-2}$	$3,4 \pm 0,02$	$9,9 \pm 0,64$	$13,1 \pm 0,71$	$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,001$
XIIa-3Ф, мин	$7,3 \pm 0,6$	$31,1 \pm 2,75$	$40,5 \pm 2,18$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

Примечание. p_1 – статистическая значимость различий показателей у больных 1-й группы на 8–10-й день и контрольной группы; p_2 – статистическая значимость различий показателей у больных 1-й и 2-й групп на 8–10-й день; p_3 – статистическая значимость различий показателей у больных 1-й и 2-й групп на 8–10-й день.

В процессе лечения у больных с флегмонами мягких тканей отмечено 258 случаев различных осложнений (табл. 6).

Так у больных 1-й группы в 1,7 раза реже развивалась микробная гангрена конечностей. Количество септических осложнений снижалось в 1,3 раза, прогресси-

ТАБЛИЦА 5
ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ И ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ С СЕПТИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ФЛЕГМОН МЯГКИХ ТКАНЕЙ НА 8–10-Й ДЕНЬ ОТ НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 5
INDICATORS OF THE HEMOCOAGULATION AND FIBRINOLYSIS SYSTEM IN PATIENTS WITH SEPTIC COURSE OF SOFT TISSUE PHLEGMON ON DAYS 8–10

Показатели	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	p_1	p_2	p_3
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$240 \pm 9,4$	$266,1 \pm 31$	$118,6 \pm 9,15$	$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,001$
ТВ, с	$15,5 \pm 0,2$	$28,1 \pm 0,73$	$36,4 \pm 3,2$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Фибриноген, г/л	$3,4 \pm 0,2$	$3,48 \pm 0,25$	$1,9 \pm 0,12$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
АТ III, %	$100 \pm 2,5$	$69,2 \pm 1,27$	$49,8 \pm 3,49$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
ИРП, %	$100 \pm 0,6$	$69,9 \pm 2,1$	$59,8 \pm 1,35$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,05$
О-ФТ, г/л $\times 10^{-2}$	$3,4 \pm 0,02$	$13,6 \pm 0,71$	$19,6 \pm 0,89$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
ХIIa-ЗФ, мин	$7,3 \pm 0,6$	$32,2 \pm 2,52$	$43,2 \pm 5,16$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

Примечание. p_1 – статистическая значимость различий показателей у больных 1-й группы на 8–10-й день и контрольной группы; p_2 – статистическая значимость различий показателей у больных 2-й группы на 8–10-й день и контрольной группы; p_3 – статистическая значимость различий показателей у больных 1-й и 2-й групп на 8–10-й день.

ТАБЛИЦА 6
ХАРАКТЕР РАЗВИВШИХСЯ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ФЛЕГМОНЫМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

TABLE 6
THE NATURE OF COMPLICATIONS DEVELOPED DURING TREATMENT IN PATIENTS WITH SOFT TISSUE PHLEGMON

Оперативное лечение	Группы пациентов				p	Обе группы (n = 121)	
	1-я группа (n = 59)		2-я группа (n = 62)			абс.	%
	абс.	%	абс.	%			
Сепсис	25	42,4	30	48,4	> 0,05	55	45,5
Полиорганная недостаточность	25	42,4	33	53,2	< 0,05	58	47,9
Кровотечение из острых язв ЖКТ	11	18,6	9	14,5	> 0,5	20	16,5
Острый гематогенный остеомиелит	9	15,2	10	16,1	> 0,5	19	15,7
Стафилококковая деструкция лёгких	10	17	13	21	> 0,05	23	19
Гангрена пальцев	3	5,1	7	11,3	< 0,05	10	8,3
Микробная гангрена конечностей	11	18,6	19	30,7	< 0,05	30	24,8
Бактериальный эндокардит	4	6,8	7	11,3	< 0,05	11	9,1
Метастатические абсцессы:							
печени	2	3,4	2	3,2	> 0,5	4	3,3
почки	1	1,7	2	3,2	> 0,5	3	2,5
мягких тканей	8	13,6	10	16,1	> 0,05	18	14,9
Медиастинит:							
а) передний	2	3,4	2	3,2	> 0,5	4	3,3
б) задний	1	1,7	2	3,2	> 0,5	3	2,5
Всего	112		146			258	

Примечание. p – статистическая значимость различий показателей у больных 1-й и 2-й групп.

рующей полиорганной недостаточности было в 1,3 раза меньше, чем во 2-й группе.

В процессе лечения всего в обеих группах выполнено 290 операций (табл. 7).

По данным таблицы 7 в 1-й группе больных, которые получали криоплазменно-антиферментный комплекс, видно снижение количества ампутаций, как мелких сегментов, так и крупных. Количество ампутаций пальцев было ниже в 2,3 раза, а высоких ампутаций – в 1,7 раза.

Анализ клинического течения заболевания показал, что у больных 1-й группы улучшение течения раневого процесса наступало быстрее, чем во 2-й группе. Так, раны очищались от некротических масс и гнойного отделяемого с заполнением их здоровой грануляционной тканью на 5,3 дня быстрее, чем во 2-й группе ($p < 0,001$) (табл. 8).

Все больные со среднетяжёлым течением флегмон мягких тканей выписаны с выздоровлением: в 1-й группе – 14 (23,7 %) больных, во 2-й группе – 13 (21 %)

($p > 0,5$). Среди больных с тяжёлым течением флегмон выписано с выздоровлением в 1-й группе 19 (32,2 %) больных, во 2-й – 16 (25,8 %) ($p < 0,05$), умерло: в 1-й группе – 1 (1,7 %) больной, во 2-й – 3 (4,8 %) ($p < 0,001$). Среди больных с септическим течением флегмон выписано с выздоровлением в 1-й группе 19 (32,2 %) больных, во 2-й – 16 (25,8 %) ($p < 0,001$), умерло в 1-й группе 6 (10,2 %) больных, во 2-й – 14 (22,6 %) ($p < 0,001$). Данные свидетельствуют о снижении количества летальных исходов: 11,9 % в 1-й группе против 27,4 % во 2-й ($p < 0,001$). Основной непосредственной причиной летальных исходов в обеих группах был сепсис с прогрессирующей полиорганной недостаточностью, однако имели место тромботические и тромбоэмболические причины. Так, в 1-й группе септический шок являлся основной причиной смерти в 3 (5,1 %) случаях, а во 2-й группе – в 6 (9,7 %) ($p < 0,001$). Отмечено снижение прогрессирования полиорганной недостаточности. Так, прогрессирование полиорганной недостаточности у больных 1-й группы

ТАБЛИЦА 7

ХАРАКТЕР ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ ФЛЕГМОНАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

TABLE 7

THE NATURE OF SURGICAL INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH SOFT TISSUE PHLEGMON

Оперативное лечение	Группы пациентов				p	Обе группы (n = 121)	
	1-я группа (n = 59)		2-я группа (n = 62)			абс.	%
	абс.	%	абс.	%			
Некрэктомия	30	50,8	33	53,2	> 0,5	63	52,1
Наложение вторичных швов	43	72,9	39	62,9	> 0,25	82	67,9
Аутодермопластика	5	8,5	6	9,7	> 0,5	11	9,1
Ампутация пальцев	3	5,1	7	11,3	> 0,5	10	8,3
Ампутация стопы	–	–	3	4,8	> 0,1	3	2,5
Ампутация голени	5	8,5	7	11,3	> 0,5	12	9,9
Ампутация бедра	6	10,2	7	11,3	> 0,5	13	10,7
Ампутация плеча	-	-	2	3,2	> 0,5	2	1,6
Остеоперфорация	9	15,3	10	16,1	> 0,5	19	15,7
Вскрытие и дренирование абсцесса:							
печени	2	3,4	2	3,2	> 0,5	4	3,3
почки	1	1,7	2	3,2	> 0,5	3	2,5
мягких тканей	8	13,6	10	16,1	> 0,5	18	14,9
Дренирование плевральной полости	10	16,9	13	21	> 0,5	23	19
Ушивание кровоточащей язвы	11	18,6	9	14,5	> 0,5	20	16,5
Вскрытие и дренирование медиастинита							
а) переднего	2	3,4	2	3,2	> 0,5	4	3,3
б) заднего	1	1,7	2	3,2	> 0,5	3	2,5
Всего	136		154			290	

Примечание. p – статистическая значимость различий показателей у больных 1-й и 2-й групп.

ТАБЛИЦА 8
ДИНАМИКА ТЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА
У БОЛЬНЫХ ФЛЕГМОНЫМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Варианты течения флегмон	Отсутствие гнойного отделяемого из раны		Отсутствие некрозов в ране		Заполнение ран здоровой грануляционной тканью		<i>p</i>
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
Среднетяжёлое течение	4,9 ± 0,28	9,4 ± 0,44	4,1 ± 0,44	9,9 ± 0,51	12,1 ± 1,1	17,3 ± 1,15	< 0,001
Тяжёлое течение	6,7 ± 0,52	11,6 ± 0,45	5,7 ± 0,65	12,4 ± 0,7	13,4 ± 0,87	20,1 ± 1,1	< 0,001
Септическое течение	7,9 ± 0,76	13 ± 1,94	8,7 ± 1,54	13,4 ± 2,26	15,6 ± 1,52	19,8 ± 2,78	< 0,001

Применение. *p* – статистическая значимость различий сроков между 1-й и 2-й группой.

привело к летальному исходу в 3 (5,1 %) случаях, а во 2-й группе – в 8 (12,9 %) ($p < 0,001$). В 1-й группе доля тромбозомболических и тромботических осложнений, непосредственно вызвавших летальный исход, составила 14,3 %, что меньше, чем во 2-й группе (17,7 %). В 1-й группе был 1 (1,7 %) случай инфаркта миокарда и не наблюдалось тромбозомболии лёгочной артерии, а во 2-й группе – 1 (1,6 %) случай инфаркта миокарда и 2 (3,2 %) случая тромбозомболии лёгочной артерии ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из полученных в ходе исследования данных, можно заключить, что у больных с обширными флегмонами мягких тканей возникает тромбозоморрагический синдром с активацией и истощением как свёртывающей так и противосвёртывающей системы, падением АТ III, гиперфибриногенемией, тромбинемией и депрессией

TABLE 8
DYNAMICS OF THE COURSE OF THE WOUND PROCESS
IN PATIENTS WITH WIDESPREAD PHLEGMON OF SOFT TISSUES

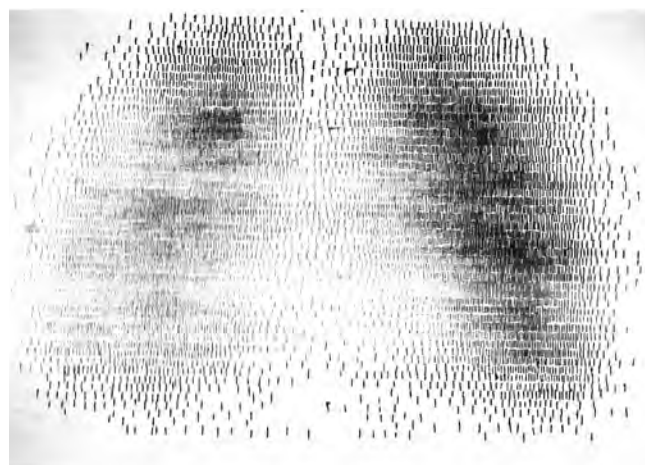
фибринолиза, блокадой микроциркуляции в очаге воспаления с усилением в нём протеолиза. Изменения показателей системы гемостаза отражают тяжесть тромбозоморрагического синдрома. Нормализация в процессе лечения показателей гемостаза, улучшение клинического течения заболевания указывают на эффективное деблокирование микроциркуляторного русла.

Подтверждением нарушения микроциркуляции в воспалительном очаге при развитии тромбозоморрагического синдрома являются многочисленные радиоизотопные сканограммы лёгких у больных с острой эмпиемой плевры, ранее выполненные в клинике [7]. Так, применение криоплазменно-антиферментного комплекса у этих больных уже через 2,5 недели в значительной мере сокращало площадь выключенного участка микроциркуляции, и это сопровождалось значительным улучшением состояния больных. С целью иллюстрации приводим ряд радиоизотопных сканограмм больных (рис. 1 и 2).



а

РИС. 1.
Радиоизотопные сканограммы лёгких больного 57 лет. Диагноз: острый постпневмонический абсцесс правого лёгкого, осложнённый острой эмпиемой плевры справа, септициемией, острой дыхательной недостаточностью: **а** – при поступлении в клинику, **б** – после лечения



б

FIG. 1.
Radioisotope scans of the lungs of a 57-year-old patient. Diagnosis: acute post-pneumonic abscess of the right lung, complicated by acute empyema of the pleura on the right, septicemia, acute respiratory failure: **a** – upon admission to the clinic, **b** – after treatment



а

РИС. 2.

Радиоизотопные сканограммы лёгких больного 56 лет. Диагноз: острый абсцесс правого лёгкого, осложнённый пиопневмотораксом, септициемией, острой дыхательной недостаточностью: **а** – при поступлении в клинику, **б** – после лечения



б

FIG. 2.

Radioisotope lung scans of a 56-year-old patient. Diagnosis: acute abscess of the right lung, complicated by pyopneumothorax, septicemia, acute respiratory failure: **a** – upon admission to the clinic, **b** – after treatment

Нами, также с целью коррекции тромбгеморрагического синдрома и улучшения микроциркуляции у больных обширными флегмонами мягких тканей, в лечении был применён криоплазменно-антиферментный комплекс, что способствовало деблокированию микроциркуляции в гнойно-воспалительных очагах и, как следствие, улучшению доступа антибактериальных препаратов и ингибиторов протеолиза в эти очаги, тем самым отграничивая и уменьшая очаг воспаления, предотвращая развитие и прогрессирование полиорганной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе распространённых флегмон мягких тканей значительная роль принадлежит тромбгеморрагическому синдрому. Разработанные дозировки компонентов криоплазменно-антиферментного комплекса (СЗП, гепарина и ингибиторов протеиназ) рациональны и эффективны для купирования тромбгеморрагического синдрома относительно различных вариантов клинического течения обширных флегмон мягких тканей и степени изменений показателей системы гемостаза. Применение криоплазменно-антиферментного комплекса в составе лечения способствовало эффективно купированию тромбгеморрагического синдрома, устранению микроциркуляторных нарушений в гнойно-воспалительном очаге и паренхиматозных органах, улучшая доступность этих очагов для антибактериальных препаратов и ингибиторов протеолиза, что благоприятно влияло на течение раневого процесса, позволяло выполнить пластическое закрытие раневого дефекта в 1,6 раза быстрее, предотвращало прогрессирование полиорганной недостаточности, тем самым способствуя снижению летальности в 2,3 раза.

Финансирование

Работа является частью диссертационного исследования согласно плану научных исследований

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России и финансирования не имела.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд Б.Р. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
2. Миронов М.А., Блинова Е.В., Степаненко И.С., Блинов Д.С., Абросимов А.В., Кильмякшина М.Ф. и др. Перспективный подход к оптимизации заживления инфицированных послеоперационных ран. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал)*. 2018; 2(4): 23-28. doi: 10.17116/operhirurg2018204123
3. Прошин А.В., Сулиманов Р.А., Завалий И.П., Ребинок А.В. Процессы репаративной регенерации в гнойных ранах при местном сочетанном лечении физическими методами и биологически активными материалами. *Вестник Новгородского государственного университета*. 2017; 3(101): 61-65.
4. Литвицкий П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020; 19(1): 82-92. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92
5. Руднов В.А., Калабухов В.В. Сепсис-3: обновлённые ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. *Вестник анестезиологии и реанимации*. 2016; 13(4): 4-11. doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11.
6. Дуткевич И.Т. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдром), помощь практическому врачу. М. – СПб.; 2013.
7. Цеймах Е.А. Коррекция функционального состояния протеолитических систем и фагоцитов в комплексном лечении больных острой эмпиемой плевры: дисс. ... докт. мед. наук. Барнаул; 1995.

REFERENCES

1. Gelfand BR. *Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national recommendations. 2nd ed.* Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.).
2. Mironov MA, Blinova EV, Stepanenko IS, Blinov DS, Abrosimov AV, Kilmyakshina MF, et al. A promising approach to optimizing the healing of postoperative infected wounds. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy*. 2018; 2(4): 23-28. (In Russ.). doi: 10.17116/operhirurg2018204123
3. Proshin AV, Sulimanov RA, Zavaliy IP, Rebinok AV. Reparative regeneration of pyonecrotic wounds in combined local treatment by physical methods and biologically active materials. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2017; 3(101); 61-65. (In Russ)
4. Litvitskiy P.F. Regional blood flow and microcirculation disorders. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020; 19(1): 82-92. (In Russ.). doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92
5. Rudnov VA, Kulabukhov VV. Sepsis-3: Updated main definitions, potential problems and next practical steps. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2016; 13(4): 4-11. (In Russ.). doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11
6. Dutkevich IT. *Disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC-syndrome), A guide for a practicing physician*. Moscow – Saint Petersburg; 2013. (In Russ.).
7. Tseymakh EA. *Correction of the functional state of proteolytic systems and phagocytes in the complex treatment of patients with acute pleural empyema*: Dissertation Thesis of the Dr. Sc. (Med.). Barnaul; 1995. (In Russ.).

Сведения об авторах

Цеймах Евгений Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: yea220257@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0628-8688>

Зинченко Виктор Юрьевич – ассистент кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-хирург отделения гнойной хирургии, КГБУЗ «Городская больница № 8», e-mail: jurevich1987@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9475-2809>

Information about the authors

Eugene A. Tseymakh – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Altai State Medical University, e-mail: yea220257@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0628-8688>

Viktor Yu. Zinchenko – Teaching Assistant at the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Altai State Medical University; Surgeon at the Department of Purulent Surgery, City Hospital No. 8, e-mail: jurevich1987@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9475-2809>

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИЙ ПОВТОРНОГО КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ ИЗ МИНИДОСТУПОВ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ

Подкаменный В.А.^{1,2},
Шаравин А.А.²,
Лиханди Д.И.²,
Желтовский Ю.В.^{1,2},
Вырупаев А.В.²

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

² ГБУЗ Иркутская областного клиническая больница (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Шаравин Анатолий Александрович,
e-mail: trew1986@list.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место среди причин смерти от кардиальных событий. Пациенты, которым ранее выполнено оперативное лечение – коронарное шунтирование (КШ), – не застрахованы от возврата стенокардии в связи с прогрессированием атеросклероза в нативных коронарных артериях либо дегенеративными изменениями в шунтах. Поэтому вопрос повторного вмешательства в данной группе пациентов является дискуссионным.

Цель работы. Показать, что использование альтернативных стернотомии доступов и отказ от искусственного кровообращения рассматриваются как возможные мероприятия по улучшению результатов повторных коронарных шунтирований.

Материалы и методы. В отделении кардиохирургии № 1 ГБУЗ Иркутской области «Знак почёта» областной клинической больницы с 2003 по 2020 г. выполнено 6773 операции КШ на «работающем сердце». Из них 6338 (93,6 %) операций выполнены доступом через срединную стернотомию и 435 (6,4 %) – с применением миниторакотомии или субкисфидальным доступом. Из 6338 КШ, выполненных доступом из стернотомии, 58 (0,9 %) операций выполнены повторно. Все повторные операции за рассматриваемый период выполнены из миниторакотомии или субкисфидальным доступом. Показанием к повторной операции являлся возврат не поддающейся оптимальной медикаментозной терапии стенокардии III или IV функциональных классов. 54 операции выполнены доступом через левостороннюю миниторакотомию. У 3 больных КШ выполнено субкисфидальным доступом, у 1 больного – из правосторонней миниторакотомии.

Результаты. Выполнено 58 операций повторного КШ. Повреждения при доступе отделов сердца или функционирующих шунтов не отмечались. Осложнения отмечены у 5 (8,6 %) больных. В 1 наблюдении потребовалась повторная операция в связи с кровотечением из межрёберной артерии. В остальных случаях наблюдались нарушения ритма либо необходимость в инотропной поддержке.

Заключение. Выполнение повторных операций КШ на «работающем сердце» с использованием минидоступов позволяет снизить риск повреждения сердца и функционирующих шунтов, исключить манипуляции на восходящем отделе аорты, избежать сложности с кардиоплегической защитой миокарда при функционирующем маммарокоронарном шунте.

Ключевые слова: повторное коронарное шунтирование, минидоступы, шунтирование на «работающем сердце», искусственное кровообращение, стернотомия

Статья поступила: 27.06.2021

Статья принята: 13.10.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

Для цитирования: Подкаменный В.А., Шаравин А.А., Лиханди Д.И., Желтовский Ю.В., Вырупаев А.В. Непосредственные результаты операций повторного коронарного шунтирования из минидоступов на работающем сердце. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 222-229. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.21

IMMEDIATE RESULTS OF MINIMALLY INVASIVE REDO OFF-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Podkamenniy V.A.^{1,2},
Sharavin A.A.²,
Likhandi D.I.²,
Zheltovsky Yu.V.^{1,2},
Vyrupaev A.V.²

¹ Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education – Branch
Campus of the Russian Medical
Academy of Continuing Professional
Education (Yubileyniy 100, Irkutsk
664049, Russian Federation)

² Irkutsk Regional Clinical Hospital
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049,
Russian Federation)

Corresponding author:
Anatoly A. Sharavin,
e-mail: trew1986@list.ru

ABSTRACT

Coronary heart disease (CHD) ranks first among the causes of death from cardiac events. Patients who have previously undergone surgical treatment – coronary artery bypass grafting (CABG) – are not immune from the return of angina due to the progression of atherosclerosis in the native coronary arteries or degenerative changes in the shunts. Therefore, the issue of redo surgery in this group of patients is debatable.

The aim of the research is to show that the use of alternative sternotomy approaches and the rejection of artificial blood circulation (ABC) are considered as possible measures to improve the results of redo CABGs.

Materials and methods. In the Cardiac Surgery Unit No. 1 of the Irkutsk Regional Clinical Hospital from 2003 to 2020, 6773 off-pump CABG surgeries were performed. Of these, 6338 (93.6 %) surgeries were performed using median sternotomy and 435 (6.4 %) surgeries were performed using minithoracotomy or subxyphoid access. Of the 6338 CABG surgeries performed using sternotomy, 58 (0.9 %) were performed repeatedly. All redo surgeries during the period under review were performed by minithoracotomy or subxyphoid access. The indication for redo surgery was the return of angina of III or IV functional class, which did not respond to optimal drug therapy. When performing 54 redo surgeries, the access was left-sided mini-thoracotomy. In 3 patients, CABG was performed by subxyphoid access and in 1 patient – from right-sided mini-thoracotomy.

Results. 58 redo CABG surgeries were performed. There was no damage to the access of the heart or functioning shunts. Complications were noted in 5 (8.6 %) patients. In 1 case, a second operation was required due to bleeding from the intercostal artery. In other cases, there were rhythm disturbances, or the need for inotropic support.

Conclusion. Performing redo off-pump CABG surgeries using mini-accesses reduces the risk of damage to the heart and functioning shunts, eliminates manipulations on the ascending aorta, and avoids difficulties with cardioplegic protection of the myocardium with a functioning mammarocoronary graft.

Key words: minimally invasive surgery, off-pump coronary artery bypass grafting, redo surgery, artificial blood circulation, sternotomy

Received: 27.06.2021
Accepted: 13.10.2021
Published: 17.11.2021

For citation: Podkamenniy V.A., Sharavin A.A., Likhandi D.I., Zheltovsky Yu.V., Vyrupaev A.V. Immediate results of minimally invasive redo off-pump coronary artery bypass grafting. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 222-229. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.21

ВВЕДЕНИЕ

Возврат стенокардии и ишемия миокарда в отдалённом периоде после операции коронарного шунтирования (КШ) являются результатом прогрессирования атеросклероза в нативных и (или) неоперированных коронарных артериях (КА), а также развития изменений в шунтах. Повторные операции КШ дают более высокую послеоперационную летальность и большее число осложнений по сравнению с первичными операциями [1].

Использование альтернативных стернотомии доступов и отказ от искусственного кровообращения (ИК) рассматриваются как возможные мероприятия по улучшению результатов повторных КШ. Количество работ, посвящённых повторным КШ на «работающем сердце» с использованием альтернативных доступов, ограничено, а общее снижение количества повторных КШ и незначительное число больных в каждом исследовании не позволяют однозначно оценивать результаты операций. Данное исследование является продолжением ранее опубликованных результатов повторных КШ на «работающем сердце», выполненных из минидоступов [2], и позволяет с учётом накопленного опыта сделать дополнительные выводы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В отделении кардиохирургии № 1 ГБУЗ Иркутской области «Знак почёта» областной клинической больницы (ИОКБ) с 2003 по 2020 г. выполнено 6773 операции КШ на «работающем сердце». Из них 6338 (93,6 %) операций выполнены доступом через срединную стернотомию и 435 (6,4 %) – с применением миниторакотомии или субкисфидальным доступом.

Из 6338 КШ доступом из стернотомии 58 (0,9 %) операций выполнены повторно. Все повторные операции за рассматриваемый период выполнены из миниторакотомии или субкисфидальным доступом, что составило 13,3 % от всех операций, выполненных из минидоступов.

В таблице 1 представлена клиническая характеристика повторно оперированных больных. Среди больных преобладали мужчины; средний возраст составил 62,1 (48–81) года. Большинство больных по данным кардиокоронарографии (ККГ) имели поражение двух и более КА. Все больные имели клинику стенокардии III или IV функционального класса (ФК).

Ранее все больные оперированы доступом через срединную продольную стернотомию на «работающем сердце». Изолированное КШ выполнено у 56 пациентов, у 2 из них – после стентирования передней межжелудочковой артерии (ПМЖА). У 1 больного выполнено протезирование аортального клапана и КШ, и ещё у 1 больного – коронарное шунтирование ПМЖА и стентирование правой коронарной артерии (ПКА).

Шунтирование одной КА выполнено у 21 больного, в том числе: ПМЖА – у 19, ПКА – у 1, огибающей артерии (ОА) – у 1. При этом первично левая внутренняя грудная артерия (ЛВГА) для шунтирования ПМЖА использова-

лась у 3 больных. У 18 больных выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ): в том числе ПМЖА – у 16, ПКА – у 1, ОА – у 1.

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ
TABLE 1
CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS

Параметры	Значение	%
Пол, муж./жен.	53/5	91,4/8,6
Возраст, годы	62,1 (48–81)	–
Время между операциями, годы	6,37 (0,2–22)	–
Фракция выброса по Тейхольцу, %	58 (35–75)	–
Фракция выброса по Симпсону, %	40,5 (30–52)	–
Гипертоническая болезнь	47	81
Сахарный диабет	10	17,3
Поражение ствола ЛКА	22	37,9
Степень поражения коронарного русла		
1 стеноз	2	3,44
2 стеноза	9	15,5
3 стеноза	47	81,06
Функциональный класс стенокардии		
III ФК	56	96,56
IV ФК	2	3,44

Примечание. ЛКА – левая коронарная артерия; ФК – функциональный класс.

У 37 больных первично выполнено вмешательство на двух и более КА: у 1 – шунтирование ПМЖА и стентирование ПКА; у 36 – КШ двух и более КА. У 30 больных выполнено КШ двух КА (ПМЖА и ПКА – у 25; ПМЖА и ОА – у 5), у 6 больных – шунтирование трёх КА (ПМЖА, ПКА и ОА).

По данным ККГ отмечалось прогрессирование изменений в нативных и неоперированных КА, а также окклюзия ранее выполненных шунтов.

На момент выполнения повторной операции из 37 больных, перенёвших шунтирование двух и более КА, у 8 отмечалась удовлетворительная функция шунта в ПКА и (или) ОА при окклюзии шунта в ПМЖА, а у 19 – окклюзия всех ранее выполненных шунтов. У всех больных после шунтирования одной КА отмечалась окклюзия шунта.

Показанием к повторной операции являлся возврат не поддающейся оптимальной медикаментозной терапии стенокардии III или IV ФК.

Повторные операции выполнены через 6,37 (1,2–22) года после первичного КШ.

В таблице 2 представлена характеристика выполненных повторных операций.

ТАБЛИЦА 2
ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВТОРНЫХ ОПЕРАЦИЙTABLE 2
CHARACTERISTICS OF REDO OPERATIONS

Вид операции	n	%
МКШ, в т. ч.:	33	56,9
ПМЖА	29	–
ОА	1	–
1 ДА	1	–
ПМЖА и 1 ДА (секвенциально)	2	–
МКШ ПМЖА композитным шунтом из ЛВГА +	15	25,9
+ ЛА	1	–
+ <i>v. cephalica</i>	2	–
+ БПВП	12	–
Шунтирование ПМЖА композитным шунтом из ПЖСА + ЛА	3	5,2
Подключично-коронарное шунтирование композитным шунтом из БПВБ, в т. ч.:	6	10,3
ПМЖА	4	–
ПМЖА и 1 ДА (секвенциально)	1	–
ПМЖА и 1 ДА	1	–
Шунтирование ПКА композитным шунтом из ПВГА + БПВБ	1	1,7
Эндертеректомия ПМЖА	2	–

Примечание. МКШ – маммарокоронарное шунтирование; ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия; ОА – огибающая артерия; 1 ДА – 1-я диагональная артерия; ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия; ЛА – лучевая артерия; БПВП – большая подкожная вена бедра; ПЖСА – правая желудочно-сальниковая артерия; ПВГА – правая внутренняя грудная артерия.

Всего ЛВГА использована для шунтирования у 48 больных: у 46 – впервые, у 2 – после ранее выполненного маммарокоронарного шунтирования (МКШ). У 15 больных сформирован композитный шунт: с аутовеной (большая подкожная вена бедра (БПВБ)) – у 12, с *v. cephalica* – у 2, с лучевой артерией (ЛА) – у 1. У 2 больных после ранее выполненного МКШ шунт отсечён и использован для формирования композитного шунта с БПВБ (у 1) или с *v. cephalica* (у 1). У 33 больных выполнено МКШ.

МКШ только ПМЖА выполнено у 44 больных, только ОА – у 1, только первой диагональной артерии (1 ДА) – у 1 больного. В 2 наблюдениях выполнено секвенциальное шунтирование ПМЖА и 1 ДА.

У 1 больного из правосторонней миниторакотомии выполнено шунтирование стенозированного в среднем сегменте аутовенозного шунта в ПКА. С этой целью сформирован композитный шунт из правой внутренней грудной артерии (ПВГА) и БПВБ.

У 3 больных для шунтирования ПМЖА сформирован композитный шунт из правой желудочно-сальниковой артерии (ПЖСА) и ЛА. В 1 наблюдении выполнен анастомоз «конец в конец», в другом – «конец в бок».

У 2 больных выполнена эндертеректомия из ПМЖА.

При выполнении 54 операций доступом являлась левосторонняя миниторакотомия. У 3 больных КШ выполнено субкисфоидальным доступом, у 1 больного доступ выполнен из правосторонней миниторакотомии.

Техника операции

Техника выполнения повторных вмешательств имеет ряд особенностей и отличается от первичной операции. При миниторакотомии доступ выполняется в 5-м или 6-м межреберье, что позволяет «выйти» на дистальные сегменты КА. Перикард вскрывается – по возможности ограниченно над ранее выполненным анастомозом. Выполняется ограниченный кардиолиз для осмотра места анастомоза и дистального отдела КА. После выделения ЛВГА оценивается возможность её длины и измеряется объёмный кровоток. Учитывая, что необходимо шунтировать более дистальные отделы КА, чем во время первичной операции, могут возникать затруднения. Несмотря на возможность из миниторакотомии в 5–6-м межреберье выделить ЛВГА с её конечными ветвями (мышечно-диафрагмальной артерией (*a. musculophrenica*) и верхней надчревной артерией (*a. epigastrica superior*)), нередко длины оказывается недостаточно для выполнения КШ. Кроме этого, объёмный кровоток по КА после разделения ЛВГА на конечные ветви значительно снижается. Поэтому часто приходится формировать композитный шунт. ЛВГА отсекается проксимальнее бифуркации, оценивается кровоток и выполняется анастомоз по типу «конец в конец» с фрагментом БПВБ, ЛА или *v. cephalica*. В наблюдениях, где ЛВГА использовалась при первичном МКШ, также возможно формирование композитного шунта. По-

сле визуальной оценки ЛВГА отсекается, оценивается объёмный кровоток и формируется композитный шунт со свободным кондуитом.

При невозможности использования ЛВГА в качестве одного из вариантов выполняется подключично-коронарное шунтирование. Проксимальный анастомоз свободного кондуита по типу «конец в бок» формируется с «пристеночно» отжатой левой подключичной артерией.

При выполнении субкисфоидального доступа в зависимости от необходимости шунтирования левой или правой КА разрез может быть продлён на грудину с выходом в правом или левом 6-м межреберье.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выполнено 58 операций повторного КШ. Повреждений отделов сердца или функционирующих шунтов при доступе не отмечалось. В таблице 3 представлены данные о результатах операций. Осложнения отмечены у 5 (8,6 %) больных. В 1 наблюдении потребовалась повторная операция в связи с кровотечением из межрёберной артерии. Все больные выписаны из стационара на 8,1 (6–20) сутки.

ТАБЛИЦА 3
РЕЗУЛЬТАТЫ ПОВТОРНЫХ ОПЕРАЦИЙ
TABLE 3
RESULTS OF REDO SURGERIES

Параметры	n	%
Продолжительность операции, мин	112,5 (70–200)	–
Объём кровопотери по дренажам, мл	306 (100–1000)	–
Время пребывания в ПИТиР, ч	21,8 (20–26)	–
Время нахождения в стационаре, сут.	8,1 (6–20)	–
Осложнения, в т. ч.:	5	8,6
кровотечение	1	–
инотропная поддержка более 12 ч	2	–
нарушения ритма (ФП)	2	–
Госпитальная летальность	0	–

Примечание. ПИТиР – палата интенсивной терапии и реанимации; ФП – фибрилляция предсердий.

У 19 (32,8 %) больных выполнено шунтирование композитным шунтом. Кровоток по композитному шунту, сформированному из ЛВГА и БПВБ, *v. cephalica* или ЛА и измеренному прямым способом, составил 90,8 (60–150) мл/мин. Объёмный кровоток по композитному шунту из ПЖСА и ЛА в одном наблюдении составил 60 мл/мин, в другом – 90 мл/мин. У 33 больных выполнено МКШ, объёмный кровоток составил 54 (30–100) мл/мин.

ОБСУЖДЕНИЕ

Повторная реваскуляризация миокарда показана больным с тяжёлой симптоматикой, несмотря на консервативное лечение, или у бессимптомных больных с зоной ишемии, превышающей 10 % левого желудочка. Чрескожное эндоваскулярное коронарное вмешательство (ЧЭКВ) является процедурой выбора по сравнению с КШ в связи с меньшим риском осложнений и сопоставимыми результатами лечения [3, 4, 5].

Это является одной из основных причин снижения количества повторных операций КШ. По данным регистра Общества торакальных хирургов, максимальное количество повторных операций КШ (10 %) зарегистрировано в 1992 и 1993 гг., но уже к 2000 г. их количество уменьшилось до 7 % [6]. В регистре Австралийского общества кардио- и торакальных хирургов частота повторных КШ составила 3,4 % [7]. При анализе базы данных Japan Cardiovascular Surgery Database (JCVSD), включающей 34980 операций КШ, выявлено, что повторные операции составили 1,8 % (617 операций) [8].

По нашим данным, в период с 2003 по 2020 г. из 6338 КШ доля повторных операций составила 0,9 % (58 операций).

В подавляющем числе сообщений отмечается, что повторные операции сопровождаются более частым количеством осложнений и более высокой послеоперационной летальностью по сравнению с первичным КШ. Причинами этого, по мнению авторов, являются: повышение возраста оперированных больных; ухудшение функции левого желудочка; более дистальное и нередко диффузное поражение КА; более частое атеросклеротическое изменение восходящего отдела аорты и наличие сопутствующих поражений периферических артерий; возможные во время операции эмболии из просвета изменённых венозных шунтов; риск повреждения сердца и функционирующих шунтов к левой коронарной артерии (ЛКА); сложности с кардиоплегической защитой миокарда при функционирующем МКШ ПМЖА; ограничения в выборе кондуитов.

По данным J.F. Sabik et al. (2005), при первичном КШ послеоперационная летальность составляет 1,5 %. При повторном вмешательстве она увеличивается до 4,3 %, а при выполнении трёх и более операций – до 6,4 % [1]. С.Н. Yар et al. (2009) также отмечают более высокую послеоперационную летальность при повторных операциях КШ, которая составляет 4,8 % по сравнению с 1,8 % при первичном вмешательстве [7]. В нашем наблюдении все 58 оперированных больных выписаны из стационара.

Одним из факторов риска при выполнении повторной операции является рестернотомия. При анализе 15 значимых по количеству наблюдений исследований, посвящённых результатам рестернотомии, D. Morales et al. (2010) отмечают, что 1,5 % операций осложнялись массивной кровопотерей. При этом причиной кровотечения в 75,8 % наблюдений являлось повреждение сердца, шунтов или кондуитов. Повреждение шунтов отмечалось чаще, чем отделов сердца [9].

После рестернотомии чаще отмечаются гнойно-септические осложнения. Медиастениты имели место у 0,5–5 % повторно оперированных больных [9], а осложнения со стороны послеоперационной раны и грудины – у 2,2 % [10].

Неоднозначно решён вопрос о преимуществах, которые даёт выполнение повторных операций КШ в условиях ИК или на «работающем сердце». По данным M. Dohi et al. (2015), сравнительные результаты повторных КШ доступом из стернотомии с ИК и на «работающем сердце» показали статистически незначимое снижение 30-дневной летальности при отказе от ИК (3,5 % и 7 % соответственно; $p = 0,18$). Статистически значимо лучшие результаты при выполнении операций на «работающем сердце» отмечены по объединённому показателю смертности и осложнениям (11,0 % и 21,5 % соответственно; $p = 0,006$), искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) более 24 ч (7,0 % и 15,0 % соответственно; $p = 0,016$), количеству больных, находящихся в палате интенсивной терапии и реанимации (ПИТиР) более 8 дней (7,0 % и 14,5 % соответственно; $p = 0,023$), трансфузии крови (71,5 % и 94 % соответственно).

S.M. Tugtekin et al. (2006) при сравнении результатов выполнения 160 повторных операций с ИК и 35 операций, выполненных на «работающем сердце», не отметили статистически значимой разницы по количеству осложнений, частоте острого инфаркта миокарда (ОИМ) и использования внутриаортальной баллонной контрпульсации. Послеоперационная летальность также не имела статистически значимых различий и составляла 2,9 % при выполнении операции без ИК и 3,8 % – при выполнении операции в условиях ИК. Статистически значимая разница в достижении полной реваскуляризации при выполнении операции с ИК и без ИК (86,9 % и 48,6 % соответственно; $p < 0,01$) не отражалась на отдалённой выживаемости, которая составила соответственно 83,8 % и 88,6 % ($p = 0,92$) [11].

Использование альтернативных доступов и отказ от ИК при выполнении повторных КШ начинается со середины 1980-х гг. Первые операции выполняются из левосторонней миниторакотомии на «работающем сердце» [12, 13] для шунтирования ПМЖА. В дальнейшем для повторного шунтирования ПКА и боковых ветвей ЛКА предлагаются субкисфоидальный доступ и боковая торакотомия.

J.R. Doty et al. (1998), анализируя результаты 81 повторной операции КШ, выполненной из минидоступов, из которых в 25,9 % случаев использовалась ЛВГА, в 48,2 % – ПЖСА, в 25,9 % – аутовена или ЛА, отметили преимущества данной операции в исключении риска выполнения рестернотомии, манипуляций на аорте, применения ИК и необходимости в гемотрансфузии. При этом, по мнению авторов, не уменьшаются послеоперационная смертность, риск развития острого нарушения мозгового кровообращения и ОИМ [14].

По нашим ранее опубликованным данным, выполнение повторных КШ из левосторонней миниторакотомии на «работающем сердце» по сравнению с повторными операциями, выполненными через стернотомию с ИК, имело статистически значимо лучшие показатели

по объёму кровопотери по дренажам, времени ИВЛ более 12 ч, времени пребывания в ПИТиР и в стационаре и количеству осложнений. В группе больных, оперированных с ИК, послеоперационная летальность составила 6,3 %, в группе оперированных из минидоступа все больные выжили. При сравнении результатов первичной и повторной операций МКШ ПМЖА из левосторонней миниторакотомии на «работающем сердце» мы не отметили статистически значимой разницы по времени пережатия КА, объёму кровопотери по дренажам, времени пребывания в ПИТиР и в стационаре, а также по количеству осложнений. Статистически значимое различие отмечалось только по продолжительности ИВЛ [2].

В рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда отмечается, что при повторных операциях КШ предпочтительно использовать внутреннюю грудную артерию (ВГА), если она ранее не выделялась [3]. По данным J.F. Sabik et al. (2005), при оценке результатов 3473 повторных операций у больных, ранее оперированных без использования ВГА, послеоперационная летальность при МКШ ПМЖА составляла 2,2 %, при АКШ ПМЖА – 6,5 %. Группа больных после МКШ также имела лучшие показатели по выживаемости в течение 20 лет после операции. В нашем наблюдении преобладали больные, у которых ВГА во время первичной операции не использовалась (55/58). Это позволило выполнить МКШ у 82,8 % (48/58) больных. При этом у 2 больных ЛВГА использовалась повторно.

Если учитывать, что, кроме ЛВГА, в 1 наблюдении применялось шунтирование ПВГА, а в 3 наблюдениях – шунтирование ПЖСА, то всего с помощью артериальных шунтов оперировано 89,6 % (52/58) больных.

Использование ЛВГА у повторно оперированных больных имеет особенности. Это связано с необходимостью шунтирования более дистальных, чем во время первичной операции, сегментов ПМЖА. Из 48 больных, у 33 (68,7%) отмечалась достаточная длина ЛВГА и удовлетворительный объёмный кровоток, составляющий 54 (30–100) мл/мин. У 15 (31,3%) больных возникла необходимость в формировании композитного шунта ЛВГА со свободным фрагментом БПВБ, ЛА или *v. cephalica*. При формировании шунта не использовался склонный к спазмам дистальный отдел ЛВГА. Это позволило добиться объёмного кровотока 90,8 (60–150) мл/мин, что превышало таковой при использовании только ЛВГА. Сопоставимый по объёму кровотока отмечался при композитном шунтировании ПЖСА. В одном наблюдении он составил 60 мл/мин, в другом – 90 мл/мин. Разнообразие в использовании для формирования композитного шунта фрагментов БПВБ, ЛА или *v. cephalica* было обусловлено ограничением в выборе кондуитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение повторных операций КШ на «работающем сердце» с использованием минидоступов позволяет снизить риск повреждения сердца и функционирующих шунтов, исключить манипуляции на восходя-

щем отделе аорты, избежать сложности с кардиоплеги-ческой защитой миокарда при функционирующем МКШ. При этом операции направлены на решение локальной задачи по повторному шунтированию левой или правой коронарной артерии с выбором соответствующего по-ставленной цели минидоступа.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии кон-фликта интересов

ЛИТЕРАТУРА

1. Sabik JF, Blackstone EH, Houghtaling PL, Walts PA, Lytle BW. Is reoperation still a risk factor in coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg.* 2005; 80(5): 1719-1727. doi: 10.1016/j.athorac-sur.2005.04.033

2. Подкаменный В.А. *Коронарное шунтирование на рабо-тающем сердце из минидоступов (MIDCAB) в лечении больных ИБС.* Иркутск: РИО ГУ «НЦ РБХ ВСНЦ СО РАМН»; 2006.

3. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации мио-карда 2018. *Российский кардиологический журнал.* 2019; 24(8): 151-226. doi: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226

4. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Ellis SG, Topol EJ, Lauer MS. Predictors of revascularization method and long-term outcome of percutaneous coronary intervention or repeat coronary bypass surgery in patients with multivessel coronary disease and previ-ous coronary bypass surgery. *Eur Heart J.* 2006; 27(4): 413-418. doi: 10.1093/eurheartj/ehi646

5. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson WG, Grover F, Sedlis S, et al.; Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation. Percutaneous coronary intervention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(11): 1951-1954. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02560-3

6. Keogh BE, Kinsman R. *National Adult Cardiac Surgical Da-tabase Report 2000–2001.* Henley-on-Thames: Dendrite Clinical Systems Ltd; 2002.

7. Yap CH, Sposato L, Akowuah E, Theodore S, Dinh DT, Shardey GC, et al. Contemporary results show repeat coronary artery bypass grafting remains a risk factor for operative mortality. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87(5): 1386-1391. doi: 10.1016/j.athorac-sur.2009.02.006

8. Dohi M, Miyata H, Doi K, Okawa K, Motomura N, Takamoto S, et al. The off-pump technique in redo coronary artery bypass graft-ing reduces mortality and major morbidities: Propensity score analysis of data from the Japan Cardiovascular Surgery Database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 47(2): 299-307. doi: 10.1093/ejcts/ezu081

9. Moralesa D, Williamsb E, Johnc R. Is re sternotomy in cardiac surgery still a problem? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010; 11(3): 277-286. doi: 10.1510/icvts.2009.232090

10. Yau TM, Borger MA, Weisel RD, Ivanov J. The changing pattern of reoperative coronary surgery: Trends in 1230 consecu-tive reoperations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 120(1): 156-163. doi: 10.1067/mtc.2000.106983

11. Tugtekin SM, Alexiou K, Kappert U, Esche H, Joskowiak D, Knaut M, et al. Coronary reoperation with and without cardiopul-monary bypass. *Clin Res Cardiol.* 2006; 95(2): 93-98. doi: 10.1007/s00392-006-0335-5

12. Ungerleider RM, Mills ML, Wechsler AS. Left thoracotomy for reoperative coronary artery bypass procedures. *Ann Thorac Surg.* 1985; 40(1): 11-15. doi: 10.1016/s0003-4975(10)61160-5

13. Walker WS, Sang CTM. Avoidance of patent anterior grafts at revisional coronary artery surgery: Use of a lateral thoracotomy approach. *Thorax.* 1986; 41(9): 692-695. doi: 10.1136/thx.41.9.692

14. Doty JR, Salazar JD, Fonger JD, Walinsky PL, Sussman MS, Salomon NW. Reoperative MIDCAB grafting: 3-year clinical experi-ence. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998; 13(6): 641-649. doi: 10.1016/s1010-7940(98)00086-4

REFERENCES

1. Sabik JF, Blackstone EH, Houghtaling PL, Walts PA, Lytle BW. Is reoperation still a risk factor in coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg.* 2005; 80(5): 1719-1727. doi: 10.1016/j.athorac-sur.2005.04.033

2. Podkamenniy VA. *Minimally invasive direct coronary artery bypass (MIDCAB) in the treatment of patients with coronary artery disease.* Irkutsk; 2006. (In Russ.).

3. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revasculariza-tion. *Russian Journal of Cardiology.* 2019; 24(8): 151-226. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226

4. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Ellis SG, Topol EJ, Lauer MS. Predictors of revascularization method and long-term outcome of percutaneous coronary intervention or repeat coronary bypass surgery in patients with multivessel coronary disease and previ-ous coronary bypass surgery. *Eur Heart J.* 2006; 27(4): 413-418. doi: 10.1093/eurheartj/ehi646

5. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson WG, Grover F, Sedlis S, et al.; Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation. Percutaneous coronary intervention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(11): 1951-1954. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02560-3

6. Keogh BE, Kinsman R. *National Adult Cardiac Surgical Da-tabase Report 2000–2001.* Henley-on-Thames: Dendrite Clinical Systems Ltd; 2002.

7. Yap CH, Sposato L, Akowuah E, Theodore S, Dinh DT, Shardey GC, et al. Contemporary results show repeat coronary artery by-pass grafting remains a risk factor for operative mortality. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87(5): 1386-1391. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.02.006

8. Dohi M, Miyata H, Doi K, Okawa K, Motomura N, Takamoto S, et al. The off-pump technique in redo coronary artery bypass graft-ing reduces mortality and major morbidities: Propensity score analy-sis of data from the Japan Cardiovascular Surgery Database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 47(2): 299-307. doi: 10.1093/ejcts/ezu081

9. Moralesa D, Williamsb E, Johnc R. Is re sternotomy in cardiac surgery still a problem? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010; 11(3): 277-286. doi: 10.1510/icvts.2009.232090

10. Yau TM, Borger MA, Weisel RD, Ivanov J. The changing pattern of reoperative coronary surgery: Trends in 1230 consecu-

tive reoperations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 120(1): 156-163. doi: 10.1067/mtc.2000.106983

11. Tugtekin SM, Alexiou K, Kappert U, Esche H, Joskowiak D, Knaut M, et al. Coronary reoperation with and without cardiopulmonary bypass. *Clin Res Cardiol.* 2006; 95(2): 93-98. doi: 10.1007/s00392-006-0335-5

12. Ungerleider RM, Mills ML, Wechsler AS. Left thoracotomy for reoperative coronary artery bypass procedures. *Ann Thorac Surg.* 1985; 40(1): 11-15. doi: 10.1016/s0003-4975(10)61160-5

13. Walker WS, Sang CTM. Avoidance of patent anterior grafts at revisional coronary artery surgery: Use of a lateral thoracotomy approach. *Thorax.* 1986; 41(9): 692-695. doi: 10.1136/thx.41.9.692

14. Doty JR, Salazar JD, Fonger JD, Walinsky PL, Sussman MS, Salomon NW. Reoperative MIDCAB grafting: 3-year clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998; 13(6): 641-649. doi: 10.1016/s1010-7940(98)00086-4

Сведения об авторах

Подкаменный Владимир Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1, ГБУЗ Иркутская область «Знак почёта» областная клиническая больница, e-mail: pvdm@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3465-792X>

Шаравин Анатолий Александрович – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1, ГБУЗ Иркутская область «Знак почёта» областная клиническая больница, e-mail: trew1986@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1073-1213>

Лиханди Дмитрий Игоревич – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1, ГБУЗ Иркутская область «Знак почёта» областная клиническая больница, e-mail: trew1986@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3692-075X>

Желтовский Юрий Всеволодович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1, ГБУЗ Иркутская область «Знак почёта» областная клиническая больница

Вырупаев Алексей Валерьевич – кардиолог кардиохирургического отделения № 1, ГБУЗ Иркутская область «Знак почёта» областная клиническая больница, <https://orcid.org/0000-0001-6474-2917>

Information about the authors

Vladimir A. Podkamenniy – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Cardiovascular Surgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Cardiovascular Surgeon at the Cardiac Surgery Unit No. 1, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: pvdm@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3465-792X>

Anatoly A. Sharavin – Cardiovascular Surgeon at the Cardiac Surgery Unit, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: trew1986@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1073-1213>

Dmitriy I. Likhandi – Cardiovascular Surgeon at the Cardiac Surgery Unit, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: trew1986@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3692-075X>

Yury V. Zheltovsky – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Cardiovascular Surgeon at the Cardiac Surgery Unit No. 1, Irkutsk Regional Clinical Hospital

Alexey V. Vyrupev – Cardiologist at the Cardiac Surgery Unit No. 1, Irkutsk Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0000-0001-6474-2917>

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОПЕРАТИВНЫХ МЕТОДОВ ПРИ МАЛОИНВАЗИВНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Ушакова О.А.¹,
Сутурин М.В.¹,
Лобанов Ю.С.²,
Ефимов А.В.³,
Вильский Г.И.³

¹ ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» (672039, г. Чита, ул. Ленина, 8, Россия)

² ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39А, Россия)

³ ГУЗ «Краевая клиническая больница» (672038, г. Чита, ул. Коханского, 7, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Юрий Сергеевич Лобанов,
e-mail: yuriilobanov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Стремительное развитие лапароскопической хирургии позволяет значительно снизить травматичность при операциях в забрюшинном пространстве.

Указанных целей достигает и ретроперитонеоскопия (РПС), которая получила широкое распространение в последнее десятилетие. Основные сложности для хирургов были связаны с малым рабочим пространством и отсутствием чётких анатомических ориентиров. Различные методы доступа имеют разные особенности, преимущества и недостатки, анализ которых способствует оптимизации оперативного лечения и ускорению реабилитации пациентов.

Цель исследования: изучить преимущества и недостатки ретроперитонеоскопического и трансперитонеального лапароскопического оперативного метода лечения.

Материалы и методы. Проанализировано 305 историй болезни больных, оперированных по поводу различных заболеваний почек. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты, которым выполнялась операция с использованием экстраперитонеального ретроперитонеоскопического доступа, 2-я группа – пациенты, которым применялся трансперитонеальный лапароскопический доступ. Проведено сравнение двух методов оперативного лечения заболеваний почек, ретроперитонеоскопическим и лапароскопическим доступом. Сопоставляли следующие показатели: длительность оперативного вмешательства, продолжительность пребывания в стационаре, потребность в анальгетиках, частота послеоперационных осложнений.

Результаты. Продолжительность операции при ретроперитонеоскопическом оперативном вмешательстве сокращалась более чем на 15 % по сравнению с лапароскопическим доступом. Требовались меньшие сроки обезболивания, а также уменьшалось число осложнений. Продолжительность лечения в стационаре статистически значимо не различалась.

Заключение. Ретроперитонеоскопический доступ может быть использован как метод выбора при операциях на забрюшинном пространстве.

Ключевые слова: забрюшинное пространство, ретроперитонеоскопия, баллонная диссекция, лапароскопия

Статья получена: 08.03.2021

Статья принята: 07.10.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

Для цитирования: Ушакова О.А., Сутурин М.В., Лобанов Ю.С., Ефимов А.В., Вильский Г.И. Сравнительная оценка оперативных методов при малоинвазивном хирургическом лечении заболеваний почек и мочевыводящих путей. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 230-236. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.22

COMPARATIVE EVALUATION OF SURGICAL METHODS FOR LOW INVASIVE SURGICAL TREATMENT OF DISEASES OF THE KIDNEYS AND URINARY TRACT

Ushakova O.A.¹,
Suturin M.V.¹,
Lobanov Yu.S.²,
Efimov A.V.³,
Vilsky G.I.³

¹ City Clinical Hospital No. 1
(Lenina str. 8, Chita 672039,
Russian Federation)

² Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,
Russian Federation)

³ Regional Clinical Hospital of Chita
(Kokhanskogo str. 7, Chita 672038,
Russian Federation)

Corresponding author:
Yuriy S. Lobanov,
e-mail: yuriilobanov@mail.ru

ABSTRACT

Background. The rapid development of laparoscopic surgery can significantly reduce trauma during operations in the retroperitoneal space. These goals are also achieved by retroperitoneoscopy (RPS), which has become widespread in the last twenty years. The main difficulties for surgeons were associated with a small workspace and a lack of clear anatomical landmarks. Different access methods have different features, advantages and disadvantages, the analysis of which helps to optimize surgical treatment and accelerate patient rehabilitation.

Aim: to study the advantages and disadvantages of retroperitoneoscopic and transperitoneal laparoscopic surgical methods of treatment.

Materials and methods: We analyzed 305 case histories of patients operated on for various kidney diseases. The patients were divided into 2 groups: Group 1 – patients who underwent surgery using an extraperitoneal retroperitoneoscopic approach, Group 2 – patients who used the transperitoneal laparoscopic approach. A comparison of two methods of surgical treatment of kidney diseases, retroperitoneoscopic and laparoscopic access, was carried out. The following indicators were compared: duration of surgery, length of hospital stay, need for analgesics, frequency of postoperative complications.

Results. The duration of the operation with retroperitoneoscopic surgery was reduced by more than 15% compared with the laparoscopic approach. Shorter periods of pain relief were required, and the number of complications also decreased. The duration of inpatient treatment did not differ significantly.

Conclusion. Retroperitoneoscopic approach can be used as the method of choice for operations on the retroperitoneal space.

Key words: retroperitoneal space, retroperitoneoscopy, balloon dissection, laparoscopy

Received: 08.03.2021
Accepted: 07.10.2021
Published: 17.11.2021

For citation: Ushakova O.A., Suturin M.V., Lobanov Yu.S., Efimov A.V., Vilsky G.I. Comparative evaluation of surgical methods for low invasive surgical treatment of diseases of the kidneys and urinary tract. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 230-236. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.22

ВВЕДЕНИЕ

Современное развитие лапароскопической хирургии даёт возможность широко применять малотравматичные доступы при различной патологии. Наряду с традиционной эндохирургической техникой в последние десятилетия появились новые подходы к малоинвазивным вмешательствам, в частности робототехника, однопортовая хирургия и NOTES технологии [1, 2]. Одним из наиболее оригинальных доступов к забрюшинному пространству явилась ретроперитонеоскопия.

История ретроперитонеоскопии (РПС) началась ещё в 1960-е годы, при этом более широкое распространение она получила только в последнее десятилетие [3]. В 1969 г. М. Bartel ввёл термин ретроперитонеоскопия [4]. РПС изначально проводилась без создания газовой подушки и применялась для диагностики патологии забрюшинного пространства. В начале 90-х годов значительный накопленный опыт, появление новых инструментов и оборудования позволили использовать РПС в лечении урологических заболеваний [5–7]. Вместе с тем основные сложности для хирургов были связаны с малым рабочим пространством и отсутствием чётких анатомических ориентиров [8]. Для создания рабочего пространства было предложено наложение ретропневмоперитонеума. D. Gaug в значительной степени продвинул развитие РПС, описав в 1992 г. метод баллонной дилатации для создания искусственной рабочей полости – пневморетроперитонеума [9, 10]. Указанный способ способствовал активному внедрению РПС в клиническую практику.

В исследованиях посвящённых изучению РПС отмечается снижение травматичности операций за счёт «неприкосновенности» брюшной полости [11], а также снижение вероятности таких осложнений, как послеоперационные грыжи, грубое рубцевание и развитие спаечной болезни в брюшной полости. Наряду с этим, отмечается менее выраженный болевой синдром [12]. Несмотря на указанные преимущества, в настоящее время, ретроперитонеоскопический доступ всё ещё остаётся достаточно ограниченным. Отсутствует единая точка зрения в отношении показаний и противопоказаний к его применению.

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ВИДАМ ВМЕШАТЕЛЬСТВ
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Вид вмешательства	1-я группа (n = 201), ретроперитонеальный доступ	2-я группа (n = 104), трансперитонеальный доступ
Иссечение кист почек	177	79
Нефропексия	10	10
Резекция почки	7	2
Нефрэктомия	2	10
Уретеролитотомия	5	3

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить преимущества и недостатки ретроперитонеоскопического и трансперитонеального лапароскопического метода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён анализ 305 историй болезни пациентов, оперированных по поводу различных заболеваний почек на базе ГУЗ ККБ г. Читы в период с 2013 по 2019 г. Среди пациентов было 205 (67 %) женщин, 100 (33 %) мужчин. Средний показатель ИМТ – $30 \pm 5,5$. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты, которым выполнялась операция с использованием экстраперитонеального ретроперитонеоскопического доступа, 2-я группа – пациенты, которым применялся трансперитонеальный лапароскопический доступ. Распределение по видам вмешательств представлено в таблице 1.

Ретроперитонеальный доступ: операции выполнялись под эндотрахеальным наркозом в стандартном положении больного (рис. 1).



РИС. 1.
Укладка больного для выполнения ретроперитонеоскопического вмешательства

FIG. 1.
Laying the patient down for retroperitoneoscopic intervention

Разрез около 2 см выполнялся в области 12-го ребра, через все слои брюшной стенки латеральнее края мышцы, выпрямляющей позвоночник (*Musculus erector*

TABLE 1
DISTRIBUTION BY TYPE OF INTERVENTION IN THE STUDY GROUPS

spinae), на 2 см выше гребня подвздошной кости в проекции треугольника Лесгафта – Гринфелта. Далее, после вскрытия поперечной фасции, производили пальцевую диссекцию и формировали промежуток между почечной и поперечной фасцией, для установки баллонного диссектора. В зависимости от локализации патологии, баллон-диссектор можно направить в различных направлениях, для удобства дальнейшего вмешательства.

Далее при помощи шприца Жане выполнялась баллонная диссекция воздухом в объёме 600–800 мл. В нашем случае использовался резиновый баллон, герметично фиксированный к 10 мм троакару (рис. 2).



РИС. 2.

Троакар с фиксированным баллонным диссектором

FIG. 2.

A trocar with fixed balloon dissector

После извлечения баллона, под контролем пальца или лапароскопа, происходила установка дополнительных троакаров в проекции 12-го ребра и передней верхней ости подвздошной кости (рис. 3).



РИС. 3.

Расположение троакаров для выполнения ретроперитонеоскопического вмешательства

FIG. 3.

Location of trocars for retroperitoneoscopic intervention

Мобилизация и иссечение кист почек осуществлялись при помощи электрохирургического или ультразвукового диссектора 5,10 мм. По окончании операции устанавливался трубчатый дренаж.

При лапароскопическом доступе положение больного – в аналогичной латеропозиции на здоровом боку, однако при этом требуется меньшая степень переразгибания, чем при РПС. Первый троакар устанавливался над пупком, создавался карбоксипневмоперитонеум,

вводились два дополнительных троакара в подреберье и подвздошную область. Доступ к забрюшинному пространству осуществлялся путём рассечения париетальной брюшины вдоль линии Тольда. При использовании обоих методов давление инсულიруемого газа для создания рабочего пространства поддерживалось в диапазоне 10–16 мм рт. ст.

Сопоставляя следующие показатели: длительность операции, количество койко-дней после операции, длительность обезболивающей терапии, наличие осложнений. Оценка болевого синдрома по субъективному ощущению больного проводилась по шкале ВАШ (визуально-аналоговая шкала боли), в баллах. Показанием к отмене анальгетиков являлось уменьшение боли до 2 баллов по шкале ВАШ.

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, дали добровольное согласие. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics Version 25.0 (США) с применением параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических (критерий Манна – Уитни, хи-квадрат) методов. Критический уровень статистической значимости при проверке гипотез – $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среднее время проведения операции в 1-й группе, при использовании ретроперитонеоскопического доступа, составило $60,9 \pm 2,5$ мин, во 2-й группе, при лапароскопическом доступе, – $72,1 \pm 3,7$ мин (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ОПЕРАЦИИ

TABLE 2

THE DURATION OF THE OPERATION

Исследуемые группы	Продолжительность операции, мин
1-я группа (ретроперитонеальный доступ)	$60,9 \pm 2,5$ (95% ДИ)
2-я группа (трансперитонеальный доступ)	$72,1 \pm 3,7$ (100% ДИ) $p = 0,012660$

Примечание. p – статистическая значимость между группами.

Средняя продолжительность ретроперитонеоскопического оперативного вмешательства на 15,5 % меньше ($p = 0,012660$), чем при трансперитонеальном лапароскопическом доступе. Сокращение времени операции, возможно, связано с более быстрым доступом к почке, так как исчезает необходимость широкой мобилизации ободочной кишки, как при использовании стандартного лапароскопического доступа, что приводит к увеличению продолжительности операции.

Продолжительность пребывания в стационаре в послеоперационном периоде при использовании ретро-

перитонеоскопического доступа составила $4,8 \pm 0,2$ сут., при лапароскопическом доступе – $5,1 \pm 0,3$ сут. (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПРЕБЫВАНИЯ В СТАЦИОНАРЕ
TABLE 3
LENGTH OF HOSPITAL STAY

Исследуемые группы	Продолжительность пребывания в стационаре, сутки
1-я группа (ретроперитонеальный доступ)	$4,8 \pm 0,2$
2-я группа (трансперитонеальный доступ)	$5,1 \pm 0,3$ $p = 0,4$

Примечание. p – статистическая значимость между группами.

Интенсивность болей после операции по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ) оценивали через 3 часа и через 3 суток с момента операции. Продолжительность обезболивающей терапии ретроперитонеальном доступе составила $2,5 \pm 0,1$ дня, при лапароскопическом – на 19 % больше, а именно $3,2 \pm 0,2$ ($p = 0,007692$) дня (табл. 4), что, возможно, связано с большей травматизацией тканей при использовании лапароскопического доступа, необходимостью широкой мобилизации ободочной кишки для доступа к почке трансперитонеальным путём и, как следствие, большей операционной травмой, так как брюшина богата болевыми нервными окончаниями. Внебрюшинный доступ не сопровождается непосредственным повреждением брюшины, в связи с чем требует меньшей частоты введения анальгетиков.

Кровопотеря при использовании изучаемых доступов была минимальной.

При анализе осложнений отмечено, что при лапароскопическом доступе их частота составила 6,4 % (2 случая). В одном случае послеоперационный период осложнился тромбозом мезентериальных сосудов, с последующим летальным исходом. Во втором случае, в послеоперационном периоде выявлено кровотечение из паренхимы почек, потребовавшее конверсии доступа и проведения хирургического гемостаза.

ТАБЛИЦА 4
ХАРАКТЕР БОЛЕЙ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ВВЕДЕНИЯ АНАЛЬГЕТИКОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Исследуемые группы	Интенсивность болей в баллах по ВАШ		Продолжительность введения анальгетиков, сутки
	через 3 часа	через 3 суток	
1-я группа (ретроперитонеальный доступ)	$2,9 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$ (100% ДИ)
2-я группа (трансперитонеальный доступ)	$4,1 \pm 0,3$ $p = 0,000982$	$2,2 \pm 0,2$ $p = 0,00072$	$3,1 \pm 0,2$ (100% ДИ) $p = 0,007692$

Примечание. p – статистическая значимость между группами.

При использовании ретроперитонеоскопического доступа частота осложнений составила 2,9 % (2 случая) у пациентов с рецидивом заболевания. Отношение шансов (OR) – 0,513. Стандартная ошибка отношения шансов $S = 1,007$, ДИ – 0,071–3,692. В первом случае, ввиду выраженных технических трудностей, пациенту была выполнена конверсия доступа из-за рубцового процесса. Во втором случае, после оперативного вмешательства по дренажу отмечалось подтекание мочи, что купировалось установкой JJ-стента.

К положительным свойствам РПС следует отнести: быстрый выход к почечной ножке, возможность более безопасной работы с почечными сосудами в условиях выраженного рубцового процесса. Зачастую при лапароскопическом доступе, при мобилизации почечной ножки, могут возникнуть значительные трудности при отделении ободочной кишки, ввиду выраженного рубцового процесса, формирования плотных спаек между почкой и ободочной кишкой. Ретроперитонеоскопический доступ позволяет более безопасно выделить почку из окружающих тканей. При выполнении РПС уретеролитотомии в средней трети мочеточника значительно сокращается время операции, так как практически не требуется мобилизации мочеточника.

Таким образом, при использовании забрюшинного доступа возможно выполнение практически всего спектра урологических операций. В нашей клинике ретроперитонеоскопический доступ является методом выбора при расположении кист по задней поверхности почки, а также в случае ранее перенесённых лапаротомий. Метод РПС имеет ряд преимуществ при выполнении уретеролитотомии. Так, после баллонной диссекции практически не требуется мобилизация мочеточника. При выполнении нефрэктомии также снижается риск контакта инструментов с органами желудочно-кишечного тракта. Ретроперитонеоскопический доступ позволяет избежать спаечного процесса в брюшной полости и минимизировать риск травмы полых органов.

У пациентов 1-й группы при РПС доступе в первые часы после операции наблюдался слабо выраженный болевой синдром (табл. 4), что связано с отсутствием манипуляций в брюшной полости. У больных после лапароскопических вмешательств чаще наблюдались уме-

TABLE 4
THE NATURE OF PAIN AND THE DURATION OF THE ADMINISTRATION OF ANALGESICS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

ренные боли, в связи с травматизацией брюшины при мобилизации восходящей, либо нисходящей части ободочной кишки, а также дискомфортом, вызванным наложением пневмоперитонеума. У больных 2-й группы продолжительность применения анальгетиков была более длительной. Через трое суток после операции отмечено стихание болей у пациентов обеих групп. При этом длительность пребывания в стационаре при использовании указанных методов статистически значимо не отличалась. Таким образом, можно полагать, что дальнейшее совершенствование ретроперитонеоскопического метода лечения позволит повысить его технические возможности и экономическую эффективность.

ВЫВОДЫ

Продолжительность операции при РПС доступе сокращается на 15,5 % по сравнению с лапароскопическим доступом. В раннем послеоперационном периоде болевой синдром при РПС доступе выражен слабее ($1,3 \pm 0,1$ балла по ВАШ) и требует меньшего применения анальгетиков, чем при лапароскопической операции. Ретроперитонеоскопический доступ может быть использован как метод выбора при операциях на забрюшинном пространстве.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А.В. Внебрюшинный эндовидеохирургический доступ к органам забрюшинного пространства. *Урологические ведомости*. 2012; 2(3): 35-41.
2. Врублевский С.Г., Иманалиева А.А., Шмыров О.С., Манжос П.И., Врублевская Е.Н. Перспективы и возможности эндовидеохирургии забрюшинного пространства. *Детская хирургия*. 2016; 20(1): 34-40. doi: 10.18821/1560-9510-2016-20-1-34-40
3. Перлин Д.В. Симультанная ретроперитонеоскопическая донорская нефрэктомия с холецистэктомией. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18(3): 102-106. doi: 10.15825/1995-1191-2016-3-102-106
4. Кадыров З.А. Наш опыт использования ретроперитонеоскопии в лечении пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями почек и забрюшинного пространства. *Здравоохранение Таджикистана*. 2017; 1(332): 33-38.
5. Лобанов Ю.С., Ефимов А.В., Лобанов С.Л., Шаповалов К.Г. Влияние пневморетроперитонеума на внутрибрюшное давление при операциях в забрюшинном пространстве. *Забайкальский медицинский вестник*. 2018; (2): 32-35.
6. Лобанов Ю.С., Лобанов С.Л., Шаповалов К.Г. Изменение микроциркуляции при интраабдоминальной гипертензии в хирургии. *Новости хирургии*. 2018; (4): 465-472. doi: 10.18484/2305-0047.2018.4.465
7. De Crea C, Raffaelli M, D'Amato G, Princi P, Gallucci P, Bellantone R, et al. Retroperitoneoscopic adrenalectomy: Tips

and tricks. *Updates Surg*. 2017; 69(2): 267-270. doi: 10.1007/s13304-017-0469-1

8. Dinckan A, Dinc B, Turkyilmaz S, Tekin A, Kocak H, Akbas H, et al. Comparison of open and retroperitoneoscopic donor nephrectomy in terms of lipid and protein peroxidation responses. *Transplant Proc*. 2013; 45(9): 3214-3219. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.06.018

9. Freitas B, Figueiredo R, Carreterre F, Acioly MA. Retroperitoneoscopic resection of a lumbosacral plexus schwannoma: Case report and literature review. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2018; 79(3): 262-267. doi: 10.1055/s-0037-1608814

10. Lombardo R, Martos R, Ribal MJ, Alcaraz A, Tubaro A, De Nunzio C. Retroperitoneoscopy in urology: A systematic review. *Minerva Urol Nefrol*. 2019; 71(1): 9-16. doi: 10.23736/S0393-2249.18.03235-6

11. MacDonald C, Small R, Flett M, Cascio S, O'Toole S. Predictors of complications following retroperitoneoscopic total and partial nephrectomy. *J Pediatr Surg*. 2019; 54(2): 331-334. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.097

12. Rassweiler J, Klein J, Goezen AS. Retroperitoneal laparoscopic non-dismembered pyeloplasty for uretero-pelvic obstruction due to crossing vessels: A matched-paired analysis and review of the literature. *Asian J Urol*. 2018; 5(3): 172-181. doi: 10.1016/j.ajur.2018.03.001

REFERENCES

1. Antonov AV. Extraperitoneal endovascular surgery access to the organs of the retroperitoneal space. *Urologicheskie Vedomosti*. 2012; 2(3): 35-41. (In Russ.).
2. Vrublevsky SG, Imanaliyeva AA, Shmyrov OS, Manzhos PI, Vrublevskaya EN. Prospects and possibilities of endovascular surgery of the retroperitoneal space. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2016; 20(1): 34-40. (In Russ.). doi: 10.18821/1560-9510-2016-20-1-34-40
3. Perlin DV. Simultaneous retroperitoneoscopic donor nephrectomy with cholecystectomy. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2016; 18(3): 102-106. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2016-3-102-106
4. Kadyrov ZA. Our experience in the use of retroperitoneoscopy in the treatment of patients with purulent-inflammatory diseases of the kidneys and retroperitoneal space. *Healthcare of Tajikistan*. 2017; 1(332): 33-38. (In Russ.).
5. Lobanov YuS, Efimov AV, Lobanov SL, Shapovalov KG. Influence of pneumoretroperitoneum on intra-abdominal pressure during operations in the retroperitoneal space. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2018; (2): 32-35. (In Russ.).
6. Lobanov YuS, Lobanov SL, Shapovalov KG. Changes in microcirculation in intra-abdominal hypertension in surgery. *Novosti Khirurgii*. 2018; (4): 465-472. (In Russ.). doi: 10.18484/2305-0047.2018.4.465
7. De Crea C, Raffaelli M, D'Amato G, Princi P, Gallucci P, Bellantone R, et al. Retroperitoneoscopic adrenalectomy: Tips and tricks. *Updates Surg*. 2017; 69(2): 267-270. doi: 10.1007/s13304-017-0469-1
8. Dinckan A, Dinc B, Turkyilmaz S, Tekin A, Kocak H, Akbas H, et al. Comparison of open and retroperitoneoscopic donor nephrectomy in terms of lipid and protein peroxidation responses.

Transplant Proc. 2013; 45(9): 3214-3219. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.06.018

9. Freitas B, Figueiredo R, Carerette F, Acioly MA. Retroperitoneoscopic resection of a lumbosacral plexus schwannoma: Case report and literature review. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2018; 79(3): 262-267. doi: 10.1055/s-0037-1608814

10. Lombardo R, Martos R, Ribal MJ, Alcaraz A, Tubaro A, De Nunzio C. Retroperitoneoscopy in urology: A systematic review. *Minerva Urol Nefrol.* 2019; 71(1): 9-16. doi: 10.23736/S0393-2249.18.03235-6

11. MacDonald C, Small R, Flett M, Cascio S, O'Toole S. Predictors of complications following retroperitoneoscopic total and partial nephrectomy. *J Pediatr Surg.* 2019; 54(2): 331-334. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.097

12. Rassweiler J, Klein J, Goezen AS. Retroperitoneal laparoscopic non-dismembered pyeloplasty for uretero-pelvic obstruction due to crossing vessels: A matched-paired analysis and review of the literature. *Asian J Urol.* 2018; 5(3): 172-181. doi: 10.1016/j.ajur.2018.03.001

Сведения об авторах

Лобанов Юрий Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: yuriilobanov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9398-1447>

Ушакова Оксана Андреевна – ординатор урологического отделения, ГУЗ «Городская клиническая больница № 1», e-mail: oksimask@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2384-8445>

Сутурин Максим Вячеславович – ординатор урологического отделения, ГУЗ «Городская клиническая больница № 1», e-mail: macsim.suturin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8603-2027>

Ефимов Александр Витальевич – ординатор урологического отделения, ГУЗ «Краевая клиническая больница», e-mail: efimchik041191@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6102-3685>

Вильский Григорий Иннокентьевич – ординатор урологического отделения, ГУЗ «Краевая клиническая больница», e-mail: vilski@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4598-4942>

Information about the authors

Yuriy S. Lobanov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery with a Course of Urology, Chita State Medical Academy, e-mail: yuriilobanov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9398-1447>

Oksana A. Ushakova – Resident Physician at the Urological Department, City Clinical Hospital No. 1, e-mail: oksimask@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2384-8445>

Maksim V. Suturin – Resident Physician at the Urological Department, City Clinical Hospital No. 1, e-mail: macsim.suturin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8603-2027>

Alexander V. Efimov – Resident Physician at the Urology Department, Regional Clinical Hospital, e-mail: efimchik041191@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6102-3685>

Grigory I. Vilsky – Resident Physician at the Urological Department, Regional Clinical Hospital, e-mail: vilski@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4598-4942>

Вклад авторов

Лобанов Ю.С. – анализ материала, написание текста.

Ушакова О.А. – набор, анализ материала.

Сутурин М.В. – анализ материала.

Ефимов А.В. – набор, анализ материала.

Вильский Г.И. – написание текста.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

СПОСОБ СОХРАНЕНИЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КУРИНОГО ЭМБРИОНА С ДЕФЕКТОМ СКОРЛУПЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Пахомова Н.Ю.¹,
Строкова Е.Л.¹,
Мелешко Е.М.²,
Корель А.В.¹,
Гусев А.Ф.¹,
Зайдман А.М.¹

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

² МУП «Новосибирский зоопарк имени Р.А. Шило» (630001, г. Новосибирск, ул. Тимирязева, 71/1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Гусев Аркадий Фёдорович,
e-mail: agusev@niito.ru

РЕЗЮМЕ

Яйцо всегда было и остаётся идеальным объектом для проведения различных научных изысканий. Яйцо – это изолированная яйцеклетка вне материнского организма, поэтому является идеальным объектом для изучения эмбриогенеза и проведения различных манипуляций в процессе эмбриогенеза и до рождения жизнеспособного организма. Существующие методы позволяют проводить экспериментальные манипуляции с зародышем *in situ*, внутри яйцевых оболочек без их повреждения. Однако достижение идеальных параметров закрытия дефекта скорлупы оплодного яйца в эксперименте – залог удачного завершения эксперимента. Периоды эмбриогенеза, особенно на последней стадии, когда происходит остеогенез, требуют присутствия в метаболизме развивающегося цыплёнка достаточного количества ионов кальция, которые жизненно необходимы для формирования полноценного цыплёнка.

Цель исследования: разработать оптимальный способ закрытия дефекта и фиксации скорлупы яйца после манипуляций или в процессе эксперимента.

Материалы и методы. Эксперимент проводили на фертильных яйцах кур мясной породы бройлеров Росс-308 (ROSS-308) (ЗАО Птицефабрика «Ново-Барышевская», пос. Кольцово, Новосибирская область). В эксперименте было использовано 120 оплодотворённых яиц. Яйца массой 60–70 г инкубировали при температуре 37,5–38 °C и при влажности 50–55 %. Сравнительные анатомо-физиологические параметры оценивали на 7-й, 14-й, 20-й день инкубации и на 1-е сутки постнатального периода. В экспериментальной группе дефект скорлупы закрывали фрагментом скорлупы яйца-донора. Инкубирование проводили в инкубаторе (бытовой инкубатор «Несушка»).

Результаты. Предложенный способ фиксации и закрытия дефекта скорлупы оплодного яйца исключает использование инородных материалов, которые оказывают неблагоприятное воздействие на развитие эмбриона. Уптенцов группы исследования не выявлено анатомо-физиологических отклонений при сравнении показателей с параметрами в группе сравнения в соответствии с классификацией Гамбургера – Гамильтона.

Ключевые слова: развитие куриного эмбриона, дефект скорлупы яйца, эмбриогенез, способ закрытия дефекта скорлупы яйца

Для цитирования: Пахомова Н.Ю., Строкова Е.Л., Мелешко Е.М., Корель А.В., Гусев А.Ф., Зайдман А.М. Способ сохранения жизнеспособности куриного эмбриона с дефектом скорлупы в эксперименте. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 237-244. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.23

Статья поступила: 12.04.2021

Статья принята: 04.10.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

METHOD FOR PRESERVING THE VIABILITY OF A CHICKEN EMBRYO WITH A SHELL DEFECT IN EXPERIMENT

Pakhomova N.Yu.¹,
Strokova E.L.¹,
Meleshko E.M.²,
Korel A.V.¹,
Gusev A.F.¹,
Zaydman A.M.¹

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

² Rostislav Shilo Novosibirsk Zoo
(Timiryazeva str. 71/1, Novosibirsk
630001, Russian Federation)

Corresponding author:
Arkady F. Gusev,
e-mail: agusev@niito.ru

ABSTRACT

The egg has always been and remains an ideal object for conducting various scientific research. An egg is an isolated egg cell outside the mother's body. Therefore, it is an ideal object for studying embryogenesis and performing various manipulations during embryogenesis and before the birth of a viable organism. The existing methods allow conducting experimental manipulations with the embryo in situ, inside the egg shells without damaging them. However, the achievement of ideal parameters for closing the defect of the fertilized egg shell in the experiment is the key to the successful completion of the experiment. Periods of embryogenesis, especially at the last stage, when osteogenesis occurs, require the presence of a sufficient amount of calcium ions in the metabolism of the developing chicken, which are vital for the formation of a full-fledged chicken.

The aim: to develop an optimal method for closing the defect and fixing the egg shell after manipulation or during the experiment.

Materials and methods. The experiment was carried out on fertile eggs of the breed of chickens – meat breed of broilers Ross-308 (ROSS-308), JSC Poultry Farm “Novo-Baryshevskaya” (Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation). In the experiment, 120 fertilized eggs were used. Eggs weighing 60–70 g were incubated at a temperature of 37.5–38.0 °C and 50–55 % humidity. Comparative anatomical and physiological parameters were evaluated on the 7th, 14th, 20th day of incubation and on the 1st day of the postnatal period. In the experimental group, the shell defect was covered with a fragment of the egg shell of the donor. Incubation was carried out in an incubator – a household incubator “Nesushka” (Novosibirsk, Russian Federation).

Results. The proposed method of fixing and closing the defect of the fertilized egg shell excludes the use of foreign materials that have an adverse effect on the development of the embryo. There were no anatomical and physiological deviations in the chicks of the study group when comparing the indicators with the parameters in the comparison group and the Hamburger – Hamilton classification.

Key words: development of a chicken embryo, eggshell defect, embryogenesis, method of closing an eggshell defect

For citation: Pakhomova N.Yu., Strokova E.L., Meleshko E.M., Korel A.V., Gusev A.F., Zaydman A.M. Method for preserving the viability of a chicken embryo with a shell defect in experiment. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 237-244. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.23

Received: 12.04.2021
Accepted: 04.10.2021
Published: 17.11.2021

ВВЕДЕНИЕ

Яйцо всегда было и остаётся идеальным объектом для проведения различных научных изысканий, начиная со времён Аристотеля. По своей сути яйцо является изолированной яйцеклеткой вне материнского организма. Поэтому оно является идеальным объектом для изучения эмбриогенеза и проведения различных манипуляций в процессе эмбриогенеза и до рождения жизнеспособного самостоятельного организма. В экспериментальных исследованиях куриный эмбрион является объектом изучения закономерностей эмбрионального развития. Исследование куриного зародыша имеет свои уникальные особенности: это доступная и управляемая система; манипуляции с куриным эмбрионом могут быть проведены на любом этапе онтогенеза. Эмбрион является максимально изолированным от внешней среды объектом, что уменьшает спонтанную вариабельность воздействия экзогенных факторов в процессе эксперимента. Воздействие экзогенных факторов на зародыш в процессе его онтогенеза в основном проводится в условиях искусственной инкубации. При этом сам процесс инкубации как основной способ получения экспериментальной эмбриональной модели сопровождается неизбежными потерями. В связи с этим, эксперименты с куриными эмбрионами не противоречат принципам биоэтики [1]. Идеальные параметры сочетания биологических сред – белок, желток – делают яйцо универсальной средой для выращивания и анализа микроорганизмов. В микробиологии и вирусологии куриный эмбрион используется для определения патогенности и степени вирулентности микроорганизма, в иммунологии – для изучения толерантности, аллореактивности, онтогенеза В- и Т-лимфоцитов и пр. [2, 3].

Существующие методы позволяют проводить экспериментальные манипуляции с зародышем *in situ*, внутри яйцевых оболочек без их повреждения. Однако достижение идеальных параметров закрытия дефекта скорлупы оплодного яйца в эксперименте – залог удачного завершения эксперимента. Периоды эмбриогенеза, особенно на последней стадии, когда происходит остеогенез, требуют присутствия в метаболизме развивающегося цыплёнка достаточного количества ионов кальция, которые жизненно необходимы для формирования полноценного цыплёнка.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать оптимальный способ закрытия дефекта и фиксации скорлупы яйца после манипуляций или в процессе эксперимента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработка проводилась в ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России совместно с Новосибирским

зоопарком им. Р.А. Шило. Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России (выписка из протокола № 006/20 от 10.02.2020).

Эксперимент проводили на фертильных яйцах породы кур – мясная порода бройлеров Росс-308 (ROSS-308) (ЗАО Птицефабрика «Ново-Барышевская»). В эксперименте было использовано 120 оплодотворённых яиц. Яйца массой 60–70 г инкубировали при температуре 37,5–38 °С и влажности 50–55 %. Сравнительные анатомо-физиологические параметры оценивали на 7-й, 14-й и 20-й день инкубации и 1-е сутки постнатального периода. В экспериментальной группе дефект скорлупы закрывали фрагментом скорлупы яйца-донора. Для нивелирования погрешностей соприкосновения поверхности экспериментального яйца и крышечки на края дефекта наносили крошку скорлупы, разведённую в белке. В группе сравнения были также использованы яйца породы кур – мясная порода бройлеров Росс-308 (ROSS-308) (ЗАО Птицефабрика «Ново-Барышевская»), но без дефекта скорлупы. Инкубирование эмбрионов проводилось при тех же параметрах в бытовом инкубаторе «Несушка». В группе сравнения было семь яиц.

Методы статистического анализа

Представленное экспериментальное исследование было спланировано как пилотное гипотезопорождающее исследование в изучаемых группах. Учитывая поисковый гипотезопорождающий характер исследования, нулевую гипотезу исследования не формулировали. Для описания показателей, полученных в ходе эксперимента, была использована только описательная статистика. Меж- и внутригрупповых сравнений интервальных и номинальных переменных, с учётом характера исследования, не проводили.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В доступной литературе не найдено способов, которые могут быть использованы исследователями для закрытия дефекта скорлупы оплодного яйца птицы с целью дальнейшего наблюдения за развивающимся эмбрионом вплоть до его вылупления.

Способ, который применяется для экспериментального заражения куриных эмбрионов в микробиологии, позволяет наблюдать за эмбрионом не более 48 часов [4].

С учётом поставленной цели исследования, авторами статьи были предприняты многочисленные попытки разработать оптимальный способ закрытия дефекта скорлупы, в том числе был разработан оригинальный способ анализа и/или обработки оплодотворённого яйца [5], при котором экспериментальное отверстие скорлупы оплодотворённого яйца закрывалось силиконовой крышечкой. Однако оказалось, что закрытие более чем 10 % скорлупы силиконовой крышечкой (непроницаемой для воздуха) в оплодотворённом яйце

приводит к развитию гипоксии эмбриона и, как следствие, его нежизнеспособности [6].

В настоящее время авторам всё же удалось найти оптимальный способ, который полностью восстанавливает физические параметры скорлупы экспериментального яйца с сохранением гомеостаза.

Способ закрытия дефекта оплодного яйца при создании экспериментальной модели имеет следующие особенности: яйцо должно находиться в горизонтальном положении (зародышем вверх); отверстие в скорлупе должно быть сформировано сверху со стороны зародыша; оценка жизнеспособности эмбриона (пульсация «S-shaped heart» – S-образного сердца); герметичное закрытие дефекта в скорлупе. Согласно предложенному способу для закрытия дефекта скорлупы используется фрагмент скорлупы яйца-донора. Из скорлупы intactного яйца вырезается фрагмент, например, на 5–8 % больше экспериментального отверстия, причём фрагмент скорлупы должен быть вырезан вместе с подскорлуповой оболочкой. Intactное яйцо, так же, как и яйцо, участвующее в эксперименте, обрабатывается дезинфицирующими средствами. После проведения эксперимента на курином эмбрионе отверстие скорлупы яйца закрывается донорским фрагментом и фиксируется, например, размягчённым воском. Применяемый способ закрытия дефекта скорлупы оплодотворённого яйца для проведения экспериментальных исследований подтверждён патентом (Патент на изобретение № 2729370 от 06.08.2020) [7].

В последующем процесс фиксации крышечки-донора был доработан следующим образом: на края дефекта экспериментального яйца наносилась «замазка», полученная из крошки скорлупы, разведённой в яичном белке; далее экспериментальное яйцо находилось вне инкубатора несколько минут при комнатной температуре, после чего его помещали в инкубатор; ротация осуществлялась в обычном режиме, также, как и в группе сравнения.

Предлагаемый способ закрытия и фиксации дефекта скорлупы оплодотворённого яйца в эксперименте полностью основан на использовании видовых биологических материалов. Физические методы соответствуют физиологическим параметрам – фиксация происходит при комнатной температуре, что согласуется с периодом, которому подвергается оплодотворённое яйцо при его естественном инкубировании (переворачивание яйца курицей при высиживании).

Сравнительную анатомо-физиологическую оценку экспериментальной группы и группы сравнения проводили в установленные сроки – 7, 14 и 20 дней инкубационного периода и 1-е сутки постнатального периода (вылупившийся птенец). Для оценки временных параметров развития применяли классификацию Гамбургера – Гамильтона [8]. Для наглядности полученных данных анатомо-физиологические параметры куриных эмбрионов по группам сравнения представлены в табличном варианте (табл. 1–3). Анатомо-физиологические параметры цыплят в первые сутки после вылупления представлены в таблице 4.

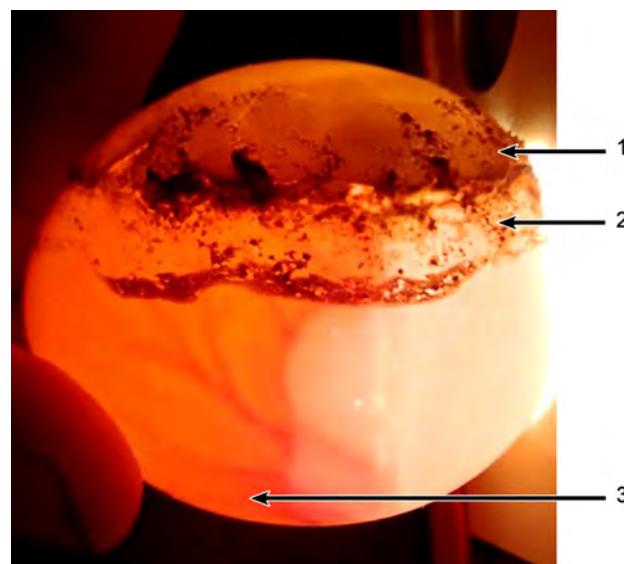


РИС. 1. Фотография оплодотворённого куриного яйца экспериментальной группы после закрытия и фиксации дефекта скорлупы (на 3-и сутки инкубирования или 13-й стадии по классификации Гамбургера – Гамильтона): экспериментальное яйцо закрыто крышечкой из скорлупы яйца донора (1), которая фиксирована крошкой скорлупы донора, разведённой в белке яйца донора (2); на фотографии наблюдается развивающийся эмбрион (3) и разветвлённая сеть питающих его сосудов хорион-аллантоисной оболочки (фотография яйца сделана под овоскопом ОВ-6)

FIG. 1. Photo of a fertilized chicken egg of the experimental group after the closure and fixation of the shell defect (on the 3rd day of incubation or stage 13 according to the Hamburger – Hamilton classification): the experimental egg is closed with a lid from the donor's egg shell (1), which is fixed with a crumb of the donor's egg white diluted in the donor's egg white (2); the photograph shows a developing embryo (3) and a branched network of vessels feeding it in the chorioallantoic membrane (the photograph of the egg was taken under an OV-6 ovoscope).

Как видно из представленных таблиц, в эмбриональном периоде развития (на 7-е, 14-е, 20-е сутки) анатомо-физиологических различий эмбрионов экспериментальной группы и эмбрионов группы сравнения не выявлено. Анатомо-физиологические критерии обеих групп оказались сопоставимы с критериями, представленными в классификации Гамбургера – Гамильтона, что свидетельствует о физиологическом течении процесса эмбриогенеза.

Яйца группы сравнения и экспериментальной группы размещались в одном инкубаторе, и в процессе инкубирования также подвергались физиологическому процессу ротации, как и яйца группы сравнения. В ходе проведения эксперимента не было выявлено протекания жидкой фракции белка в экспериментальной группе, что свидетельствует о надёжной и герметичной фиксации дефекта скорлупы и сохранении физиологических условий для развития эмбриона.

ТАБЛИЦА 1
СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
КУРИНЫХ ЭМБРИОНОВ НА 7-Е СУТКИ ЭМБРИОГЕНЕЗА

TABLE 1
COMPARATIVE INDICATORS OF ANATOMICAL
AND PHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF CHICKEN
EMBRYOS ON THE 7TH DAY OF EMBRYOGENESIS

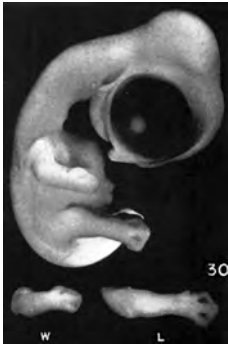
Анатомо-физиологические параметры	Классификация Гамбургера – Гамильтона (30-я стадия, HH30)	Группа сравнения (n = 7)	Экспериментальная группа (n = 120)
Наглядная информация			
Яичный клюв	клюв сформирован	клюв сформирован	клюв сформирован
Верхние и нижние конечности	дифференциация между крылом и лапой	дифференциация между крылом и лапой	дифференциация между крылом и лапой
Кожный покров	сформирован	сформирован	сформирован
Физиологические параметры (шевеление конечностями)	спонтанные движения верхними и нижними конечностями	спонтанные движения верхними и нижними конечностями	спонтанные движения верхними и нижними конечностями
Имитация дыхательных движений	неиндуцированные движения грудной клетки	неиндуцированные движения грудной клетки	неиндуцированные движения грудной клетки

ТАБЛИЦА 2
СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
КУРИНЫХ ЭМБРИОНОВ НА 14-Е СУТКИ ЭМБРИОГЕНЕЗА

TABLE 2
COMPARATIVE INDICATORS OF ANATOMICAL
AND PHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF CHICKEN
EMBRYOS ON THE 14TH DAY OF EMBRYOGENESIS

Анатомо-физиологические параметры	Классификация Гамбургера – Гамильтона (37-я стадия, HH37)	Группа сравнения (n = 7)	Экспериментальная группа (n = 120)
Наглядная информация			
Яичный клюв	клюв сформирован полностью	клюв сформирован полностью	клюв сформирован полностью
Верхние и нижние конечности	полностью сформированы	полностью сформированы	полностью сформированы
Кожный покров	отмечается появление зачатков пуха	отмечается появление зачатков пуха	отмечается появление зачатков пуха
Физиологические параметры (шевеление конечностями)	активные движения нижними конечностями	активные движения нижними конечностями	активные движения нижними конечностями
Имитация дыхательных движений	неиндуцированная экскурсия грудной клетки	неиндуцированная экскурсия грудной клетки	неиндуцированная экскурсия грудной клетки

ТАБЛИЦА 3
СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
КУРИНЫХ ЭМБРИОНОВ НА 20-Е СУТКИ ЭМБРИОГЕНЕЗА

TABLE 3
COMPARATIVE INDICATORS OF ANATOMICAL
AND PHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF CHICKEN
EMBRYOS ON THE 20TH DAY OF EMBRYOGENESIS

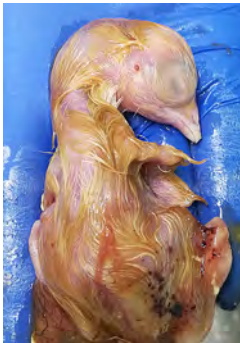
Анатомо-физиологические параметры	Классификация Гамбургера – Гамильтона (44-я стадия, HH44)	Группа сравнения (n = 7)	Экспериментальная группа (n = 120)
Наглядная информация			
Яичный клюв	клюв сформирован полностью	клюв сформирован полностью	клюв сформирован полностью
Верхние и нижние конечности	полностью сформированы	полностью сформированы	полностью сформированы
Кожный покров	кожные покровы полностью покрыты пухом	кожные покровы полностью покрыты пухом	кожные покровы полностью покрыты пухом
Физиологические параметры (шевеление конечностями)	активные движения верхними и нижними конечностями	активные движения верхними и нижними конечностями	активные движения верхними и нижними конечностями
Имитация дыхательных движений	отмечается экскурсия грудной клетки	отмечается экскурсия грудной клетки	отмечается экскурсия грудной клетки

ТАБЛИЦА 4
СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЦЫПЛЯТ,
ПЕРВЫЕ СУТКИ

TABLE 4
COMPARATIVE INDICATORS OF ANATOMICAL
AND PHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF CHICKENS,
THE FIRST DAY

Анатомо-физиологические параметры	Группа сравнения (n = 7)	Экспериментальная группа (n = 120)
Наглядная информация		
Яичный клюв	клюв сформирован полностью	клюв сформирован полностью
Верхние и нижние конечности	полностью сформированы	полностью сформированы
Кожный покров	кожные покровы полностью покрыты пухом	кожные покровы полностью покрыты пухом
Физиологические параметры (шевеление конечностями)	активные движения верхними и нижними конечностями	активные движения верхними и нижними конечностями
Имитация дыхательных движений	отмечается экскурсия грудной клетки	отмечается экскурсия грудной клетки

Основные процессы жизнедеятельности цыплят экспериментальной группы и группы сравнения в первые сутки жизни также не отличались (двигательная активность, употребление корма, воды, дефекация).

ВЫВОДЫ

Предложенный способ фиксации и закрытия дефекта скорлупы оплодотворённого яйца исключает использование инородных материалов, которые оказывают неблагоприятное воздействие на развитие эмбриона. У птенцов группы исследования не выявлено анатомо-физиологических отклонений при сравнении показателей с параметрами в группе сравнения и классификацией Гамбургера – Гамилтона.

Благодарности

Авторский коллектив выражает благодарность директору Новосибирского зоопарка Шило Андрею Ростиславовичу и всем привлечённым сотрудникам зоопарка за помощь при проведении данного исследования.

Финансирование

Бюджетное финансирование осуществлялось в рамках выполнения поискового экспериментального исследования на тему: «Создание экспериментальной модели идиопатического сколиоза на курином эмбрионе путём ингибирования гена *PAX3* липофильными интерферирующими siРНК».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трунова А.П. Особенности развития и иммуногенез куриного эмбриона под влиянием амброзийного антигена: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Ставрополь; 2008: 22.
2. Баррет Т., Берд П., Клегг Дж., Гулд Э., Халл Р., Инглис С., и др. *Вирусология. Методы*. М.: Мир; 1988.
3. Тимченко Л.Д., Косик Н.В., Ржепаковский И.В., Булгакова И.В. Использование препарата СТЭМБ-М1 для стимуляции роста *Listeria Monogytogenes*. *Экология. Культура. Образование*. 2003; (10-11): 48-49.
4. Методы экспериментального заражения куриных эмбрионов. URL: https://studopedia.ru/2_122933_metodi-

[eksperimentalnogo-zarazheniya-kurinih-embrionov.html](https://studopedia.ru/2_122933_metodi-eksperimentalnogo-zarazheniya-kurinih-embrionov.html) [дата доступа: 29.09.2020].

5. Зайдман А.М., Пахомова Н.Ю., Строкова Е.Л., Базлов В.А., Мамуладзе Т.З. *Способ анализа и/или обработки оплодотворённого яйца*: Патент № 2665136 Рос. Федерация; МПК G01N 33/08 (2006.01); заявитель и патентообладатель ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России. № 2017144144; заявл. 15.12.2017; опубл. 28.08.2018. 2018; (25).

6. Коростышевская И.М., Максимов В.Ф. Как выживает куриный эмбрион после закрытия половины скорлупы? *Онтогенез*. 2009; 40(2): 136-147.

7. Пахомова Н.Ю., Строкова Е.Л., Зайдман А.М. *Способ закрытия дефекта оплодотворённого яйца при создании экспериментальной модели*: Патент № 2729370. Рос. Федерация; МПК A01K 45/00 (2006.01), G01N 33/08 (2006.01); заявитель и патентообладатель ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России. № 2019115396; заявл. 20.05.2019; опубл. 06.08.2020. 2020; (22).

8. Hamburger V, Hamilton HL. A series of normal stages in the development of the chick embryo. *J Morphol*. 1951; 88(1): 49-92.

REFERENCES

1. Trunova AP. *Features of development and immunogenesis of a chicken embryo under the influence of ragweed antigen*. Abstract of the Dissertation Thesis for Cand. Sc. (Biol.). Stavropol; 2008: 22. (In Russ.).
2. Barret T, Berd P, Klegg Dzh, Guld E, Xall R, Inglis S, et al. *Virology. Methods*. Moscow: Mir; 1988. (In Russ.).
3. Timchenko LD, Kosik NV, Rzhepakovskij IV, Bulgakova IV. Use of STEM-B-M1 preparation to stimulate the growth of *Listeria Monogytogenes*. *Ekologiya. Kul'tura. Obrazovanie*. 2003; (10-11): 48-49. (In Russ.).
4. *Methods of experimental infection of chicken embryos*. URL: https://studopedia.ru/2_122933_metodi-eksperimentalnogo-zarazheniya-kurinih-embrionov.html [date of access: 29.09.2020]. (In Russ.).
5. Zaydman AM, Pakhomova NYu, Strokova EL, Bazlov VA, Mamuladze TZ. *Method of analysis and/or processing of fertilized egg*. Patent N 2665136 of the Russian Federation. 2018; (25). (In Russ.).
6. Korostyshevskaya IM, Maksimov VF. How chicken embryo survives after half of shell is sealed? *Russian Journal of Developmental Biology*. 2009; 40(2): 136-147. (In Russ.).
7. Pakhomova NYu, Strokova EL, Zaydman AM. *Method for closing a defect in a fertilized egg when creating an experimental model*. Patent N 2729370 of the Russian Federation. 2020; (22). (In Russ.).
8. Hamburger V, Hamilton HL. A series of normal stages in the development of the chick embryo. *J Morphol*. 1951; 88(1): 49-92.

Сведения об авторах

Пахомова Наталья Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела организации научных исследований, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, e-mail: NPahomova@niito.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9575-4096>

Строкова Елена Леонидовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела организации научных исследований, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, e-mail: EZavyalova@niito.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5789-6982>

Мелешко Елена Михайловна – заведующая сектором попугаев, певчей и куриной птицы, МУП «Новосибирский Зоопарк им. П.А. Шило», e-mail: elenamellesko555@gmail.com

Корель Анастасия Викторовна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела организации научных исследований, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, e-mail: akorel@niito.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2945-3658>

Гусев Аркадий Федорович – кандидат медицинских наук, учёный секретарь, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, e-mail: agusev@niito.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1572-0089>

Зайдман Алла Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела организации научных исследований, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, e-mail: zaydmanam@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6613-1615>

Information about the authors

Natalya Y. Pahomova – Cand. Sc. (Med.), Docent, Senior Research Officer at the Department of Research Organization, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, e-mail: NPahomova@niito.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9575-4096>

Elena L. Strokov – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Department of Research Organization, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, e-mail: EZavyalova@niito.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5789-6982>

Elena M. Meleshko – Head of the Department of Ornithology, Rostislav Shilo Novosibirsk Zoo, e-mail: elenamellesko555@gmail.com

Anastasya V. Korel – Cand. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Department of Research Organization, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, e-mail: akorel@niito.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2945-3658>

Arkady F. Gusev – Cand. Sc. (Med.), Scientific Secretary, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, e-mail: agusev@niito.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1572-0089>

Alla M. Zaydman – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Research Officer at the Department of Research Organization, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, e-mail: zaydmanam@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6613-1615>

Вклад авторов

Пахомова Н.Ю. – проведение исследования, идея, обсуждение концепции, апробация методики, подборка и анализ материала, формулирование выводов, формирование текста статьи, редакция.

Строкова Е.Л. – проведение исследования, обсуждение концепции и анализ материала, редакция.

Мелешко Е.М. – участие в проведении исследования (наблюдение и содержание лабораторных животных), участие в обсуждении концепции и анализе материала.

Корель А.В. – участие в обсуждении концепции и анализе материала, редактирование.

Гусев А.Ф. – участие в обсуждении концепции и анализе материала, редактирование.

Зайдман А.М. – научный руководитель проекта, организация проведения исследования, идея, обсуждение концепции, редактирование.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ АССОЦИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ОЖИРЕНИЯ С РАЗВИТИЕМ ФАТАЛЬНЫХ И НЕФАТАЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «ИНТЕРЭПИД»)

Полупанов А.Г.¹,
Маматов А.У.²,
Дуйшеналиева М.Т.¹,
Арыкова А.Т.²,
Рысмазова Ф.Т.⁵,
Бебезов И.Х.³,
Ахунбаев С.М.³,
Сабиров И.С.²,
Джумагулова А.С.⁴

¹ Национальный центр кардиологии
и терапии им. акад. М. Миррахимова
при Министерстве здравоохранения
Кыргызской Республики (720040,
г. Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3,
Кыргызская Республика)

² Кыргызско-Российский славянский
университет им. Б.Н. Ельцина (720065,
г. Бишкек, ул. Киевская, 44, Кыргызская
Республика)

³ Международная высшая школа
медицины (720007, г. Бишкек, ул. Льва
Толстого, 114/1, Кыргызская Республика)

⁴ Кыргызская государственная
медицинская академия им. И.К. Ахунбаева
(720020, г. Бишкек, ул. И. Ахунбаева, 92,
Кыргызская Республика)

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

Автор, ответственный за переписку:
Сабиров Ибрагим Самижонович,
e-mail: sabirov_is@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В настоящее время ожирение стало одной из наиболее важных медико-социальных проблем в мире в связи с его высокой распространённостью. Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что высокий ИМТ связан с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования: изучение взаимосвязи нарушений жирового обмена (избыточной массы тела и генерализованного ожирения) с развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий среди жителей Чуйского региона Кыргызской Республики с учётом пола и возраста.

Материал и методы. Данное исследование было выполнено в рамках международного одномоментного эпидемиологического исследования «Интерэпид». Общий период наблюдения в рамках исследования составил 7 лет. Жизненный статус по истечении срока наблюдения был отслежен у 1096 респондентов из 1341 первоначальной когорты (отклик – 82,1 %). В качестве конечной точки в анализ были включены случаи фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Оценка частоты событий проводилась методами анализа выживаемости (регрессионная модель пропорционального риска Кокса, параметрические модели выживаемости, выживаемость по методу Каплана – Майера).

Результаты. Всего за период наблюдения был зарегистрирован 181 случай фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (16,44 %). У лиц с нормальной массой тела частота развития сердечно-сосудистых осложнений составляла 10 %. У лиц с избыточной массой тела величина этого показателя возрастала и достигала 17,99 % ($p < 0,001$), а у лиц с ожирением – 24,5 % ($p < 0,0001$). Возрастание частоты событий по мере увеличения индекса массы тела не зависело от пола респондентов, однако было характерно только для лиц младше 60 лет. Для пожилых пациентов не было выявлено зависимости между величиной ИМТ и развитием сердечно-сосудистых осложнений. Напротив, относительный риск имел статистически незначимую тенденцию к снижению на 2,6 % на каждый 1 кг/м² увеличения индекса массы тела ($OR = 0,974$; 95% ДИ: 0,924–1,025).

Заключение. Повышение индекса массы тела выше 25 кг/м² является независимым фактором риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых катастроф в анализируемой когорте жителей Чуйского региона независимо от пола, но только у лиц младше 60 лет.

Ключевые слова: ожирение, факторы риска, сердечно-сосудистые осложнения, выживаемость, гендерные возрастные различия, прогностическая значимость

Для цитирования: Полупанов А.Г., Маматов А.У., Дуйшеналиева М.Т., Арыкова А.Т., Рысмазова Ф.Т., Бебезов И.Х., Ахунбаев С.М., Сабиров И.С., Джумагулова А.С. Возрастные и гендерные аспекты ассоциации генерализованного ожирения с развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (результаты проспективного когортного исследования «Интерэпид»). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 245–252. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.24

Статья получена: 12.07.2021

Статья принята: 05.10.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

AGE AND GENDER ASPECTS OF THE ASSOCIATION OF GENERALIZED OBESITY WITH DEVELOPMENT OF FATAL AND NONFATAL CARDIOVASCULAR EVENTS (RESULTS OF THE PROSPECTIVE COHORT STUDY "INTEREPEPID")

Polupanov A.G.¹,
Mamatov A.U.²,
Duishenalieva M.T.¹,
Arykova A.T.²,
Rysmatova F.T.⁵,
Bebezov I.Kh.³,
Akhunbaev S.M.³,
Sabirov I.S.²,
Dzhumagulova A.S.⁴

¹ National Center of Cardiology and Internal medicine named after academician M. Mirrakhimov of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (Togolok Moldo str. 3, Bishkek 720040, Kyrgyz Republic)

² Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin (Kievskaya str. 44, Bishkek 720065, Kyrgyz Republic)

³ International Higher School of Medicine (L'va Tolstogo str. 114/1, Bishkek 720007, Kyrgyz Republic)

⁴ Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev (I. Akhunbaeva str. 92, Bishkek 720020, Kyrgyz Republic)

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

Corresponding author:
Ibragim S. Sabirov,
e-mail: sabirov_is@mail.ru

ABSTRACT

Background. Currently, obesity has become one of the most important medical and social problems in the world due to its high prevalence. Numerous literature data indicate that high BMI is associated with increased mortality from cardiovascular diseases.

The aim: to study the relationship between overweight and generalized obesity with the development of fatal and non-fatal cardiovascular events among residents of the Chui region of the Kyrgyz Republic, taking into account gender and age.

Material and methods. This study was carried out as part of the international cross-sectional epidemiological study "Interepid". The total follow-up period was 7 years. Life status at the end of the follow-up period was monitored in 1096 respondents out of 1341 initial cohorts (response – 82.1 %). The endpoints were cases of fatal and non-fatal cardiovascular events. The frequency of events was assessed using methods of analysis of survival (Cox proportional hazard regression model, parametric survival models, survival by the Kaplan – Meier method).

Results. A total of 181 cases of fatal and non-fatal cardiovascular events (16.44 %) were recorded during the follow-up. In persons with normal body weight, the incidence of cardiovascular complications was 10 %. In overweight individuals, the value of this indicator increased and reached 17.99 % ($p < 0.001$), and in individuals with obesity – 24.5 % ($p < 0.0001$). The increase in the frequency of events with the increase in body mass index did not depend on the gender of the respondents but was typical only for people under 60 years of age. For elderly patients, there was no relationship between BMI and the development of cardiovascular complications. In contrast, the relative risk had an insignificant tendency to decrease by 2.6 % for every 1 kg/m² increase in body mass index (RR – 0.974; 95% CI: 0.924–1.025).

Conclusion. The increase of body mass index above 25 kg/m² is an independent risk factor for the development of fatal and non-fatal cardiovascular events in the analyzed cohort of the Chui region residents, regardless of gender, but only in persons under 60 years of age.

Key words: obesity, risk factors, cardiovascular complications, survival, gender and age differences, prognostic value

For citation: Polupanov A.G., Mamatov A.U., Duishenalieva M.T., Arykova A.T., Rysmatova F.T., Bebezov I.Kh., Akhunbaev S.M., Sabirov I.S., Dzhumagulova A.S. Age and gender aspects of the association of generalized obesity with development of fatal and nonfatal cardiovascular events (results of the prospective cohort study "Interepid"). *Acta bio-medica scientifica*. 2021; 6(5): 245-252. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.24

Received: 12.07.2021

Accepted: 05.10.2021

Published: 17.11.2021

В настоящее время ожирение стало одной из наиболее важных медико-социальных проблем в мире в связи с его высокой распространённостью и существенными затратами на преодоление его последствий. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от ожирения и его последствий умирают не менее 2,8 млн человек [1].

За последние десятилетия отмечается резкое увеличение распространённости избыточной массы тела и ожирения, как среди подростков, так и взрослых. Так, за период с 1980 по 2015 г. частота ожирения в мире почти удвоилась, а средний индекс массы тела (ИМТ) увеличился на 0,4 кг/м² за десятилетие у мужчин и на 0,5 кг/м² у женщин [2]. S.A. Souza et al. (2018) [3] отмечают, что в 50 % странах мира распространённость ожирения среди взрослых превышает 20 %. Быстро возрастает доля лиц с крайней степенью ожирения [4]. По оценкам T. Kelly et al. (2008) [5], 57,8 % населения мира будет иметь избыточный вес или ожирение к 2030 г., если текущие тенденции сохранятся.

По нашим данным [6, 7], в Кыргызской Республике за последние три десятилетия частота нарушений жирового обмена среди жителей страны также возросла на 30–40 %, при этом распространённость ИМТ достигла 56,7 %, а ожирения – 25,7 %.

Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что высокий ИМТ связан с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и некоторых видов рака [8, 9]. В то же время появляются данные о модифицирующем влиянии ряда факторов [10, 11] на ассоциацию ИМТ со смертностью и развитием кардиальных и церебральных осложнений, в том числе пола и возраста.

Исходя из изложенного **целью** настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи нарушений жирового обмена (избыточной массы тела и генерализованного ожирения) с развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий среди жителей Чуйского региона Кыргызской Республики с учётом пола и возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование было выполнено в рамках международного проекта «Интерэпид». Это одномоментное эпидемиологическое исследование распространённости основных хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска среди жителей малых городов и сельской местности нескольких стран, выполняемое по единому протоколу, описанному ранее [12].

На первом этапе исследования, на основании избирательных списков жителей двух населённых пунктов Чуйского региона Кыргызстана – малого города и села, была сформирована случайная выборка, включавшая 1774 человека, репрезентативная по половозрастному составу населения. Обследован 1341 человек, включённый в выборку, что составило 75 % от общей численности выборки. Для оценки избыточной массы тела проводили

измерение роста с помощью ростомера и взвешивание на весах. Рассчитывали индекс Кетле: вес (кг) / рост (м²). Наличие избыточной массы тела признавали при индексе массы тела (ИМТ) более 25 кг/м², ожирения – при ИМТ 30 кг/м² и более.

Проспективный этап исследования проводился по специальному протоколу, который включал контакт с участником исследования, определение жизненного статуса, возникновения конечных точек; верификация случая смерти (медицинское свидетельство о смерти, гражданское свидетельство о смерти и опрос родственников); верификация выбывших из исследования (отправка запроса о жизненном статусе пациента в паспортный отдел по месту жительства или в ЗАГС); верификация нефатальных конечных точек (амбулаторная карта, выписка из истории болезни, опрос участника исследования, опрос родственника).

В качестве конечной точки в анализ были включены случаи фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальный инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА), нестабильная стенокардия, реваскуляризация любого сосудистого бассейна (операции – аортокоронарное шунтирование, транскатетерная баллонная коронарная ангиопластика, каротидная эндоартерэктомия, реваскуляризация артерий нижних конечностей).

Общий период наблюдения в рамках нашего исследования составил 7 лет. Жизненный статус по истечении срока наблюдения был отслежен у 1096 респондентов из 1341 первоначальной когорты (отклик – 82,1 %). При распределении по полу жизненный статус был установлен у 82 % женщин ($n = 628$) и 81,4 % мужчин ($n = 468$). При распределении по национальности – у 79,1 % коренных жителей ($n = 598$) и 84,7 % ($n = 392$) респондентов русской национальности.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы Statistica 8.0 и SPSS 23.0 с использованием пакета стандартных статистических программ. Оценка частоты событий проводилась методами анализа выживаемости (регрессионная модель пропорционального риска Кокса, параметрические модели выживаемости, выживаемость по методу Каплана – Майера). Различия в группах оценивались по суммарной вероятности достижения конечных точек при помощи логарифмического рангового критерия. Для построения кривых выживаемости и определения прогностически значимых показателей применялась регрессионная модель пропорционального риска Кокса. Уточнение выраженности влияния каждого из независимых факторов на риск развития фатальных и нефатальных событий проводили методом логистической регрессии с вычислением отно-

шения риска (ОР) и 95% ДИ. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего за период наблюдения был зарегистрирован 181 случай фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (16,44 %). В целом кумулятивное снижение доли респондентов без развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) составило 83,56 %. Данные по нарас-

танию числа сердечно-сосудистых осложнений за время наблюдения проиллюстрированы путём построения кривой Каплана – Майера (рис. 1).

Нами не было выявлено статистически значимых различий по частоте сердечно-сосудистых событий между мужчинами и женщинами (17,76 и 15,45 % соответственно, $p = 0,385$).

При анализе влияния генерализованного ожирения на риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в исследуемой когорте жителей Чуйского региона в течение 7-летнего проспективного на-

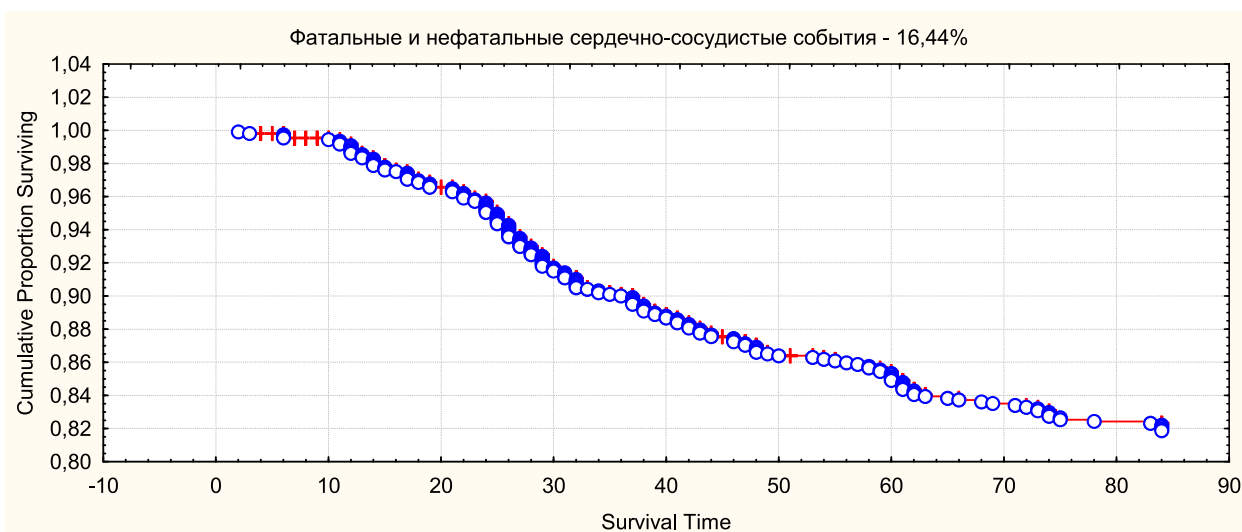


РИС. 1.

Частота развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в изучаемой когорте жителей Чуйского региона Кыргызской Республики за 7 лет (2012–2019 гг.)

FIG. 1.

Frequency of development of fatal and non-fatal cardiovascular events in the studied cohort of the Chui region residents of the Kyrgyz Republic for 7 years (2012–2019)

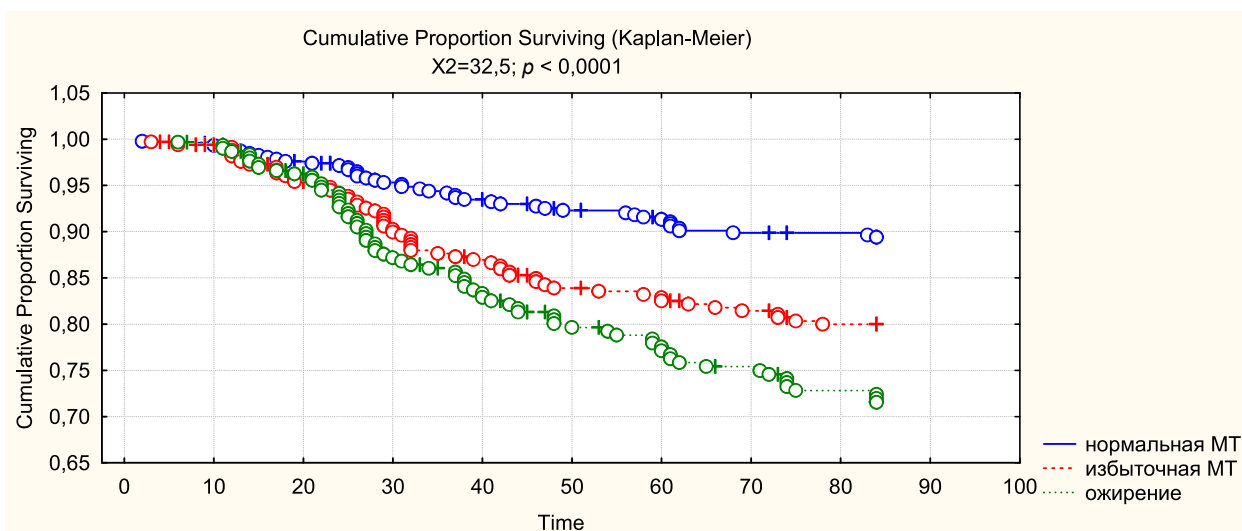


РИС. 2.

Частота развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в общей когорте жителей Чуйской области за 7 лет наблюдения в зависимости от индекса массы тела

FIG. 2.

The incidence of fatal and non-fatal cardiovascular events in the general cohort of the Chui region residents for 7 years follow-up depending on the body mass index

блюдения были получены следующие данные. Так, у лиц с нормальной массой тела частота развития (ССО) составляла 10 %. У лиц с избыточной массой тела величина этого показателя возрастала и достигала 17,99 % ($p < 0,001$), а у лиц с ожирением – 24,5 % ($p < 0,0001$) (рис. 2, табл. 1).

Возрастание частоты развития кардиальных осложнений при наличии ожирения регистрировалось как у мужчин, так и у женщин. У мужчин частота осложнений при наличии генерализованного ожирения составляла 31,33 % (против 12,77 % при наличии нормальной МТ, $p < 0,001$), у женщин – 21,92 % (против 7,11 % при наличии нормальной МТ, $p < 0,0001$). Респонденты с избыточной массой тела по частоте развития сердечно-сосудистых осложнений занимали промежуточное положение, причём в общей когорте, а также у женщин различия в частоте СС событий между лицами с нормальной и избыточной массой тела достигали уровня статистической значимости (табл. 1).

При анализе ассоциации генерализованного ожирения с развитием фатальных и нефатальных ССО в возрастном аспекте были получены следующие данные. Оказалось, что до 60 лет частота кардиальных осложне-

ний прогрессивно нарастала по мере увеличения ИМТ. Так, ССО у респондентов с нормальной МТ регистрировались в 4,85 % случаев, у лиц с избыточной МТ – в 10,07 % случаев, что было статистически значимо выше в сравнении с первой группой ($p = 0,0044$). Наиболее высокая частота осложнений отмечалась у пациентов с ожирением (12,63 %, $p = 0,00022$ в сравнении с лицами с нормальной МТ). Различия между группами с ожирением и избыточной МТ были статистически не значимы ($p = 0,39$).

Иная ситуация отмечалась среди когорты респондентов старше 60 лет. В этой группе нами не было выявлено зависимости между величиной ИМТ и развитием сердечно-сосудистых катастроф. Так, частота ССО составила для подгрупп с нормальной МТ, избыточной МТ и ожирением 54,17 %, 47,89 % и 47,12 % соответственно (для всех $p > 0,05$) (табл. 2).

Построение регрессионной модели Кокса и последующий логистический регрессионный анализ подтвердил полученные данные. Так, в возрастной группе до 60 лет после поправки на пол и возраст ИМТ явился независимым фактором риска развития ССО ($\beta = 0,047 \pm 0,010$; $p < 0,0001$). При этом относительный риск развития ос-

ТАБЛИЦА 1
ЧИСЛО СЛУЧАЕВ РАЗВИТИЯ ФАТАЛЬНЫХ И НЕФАТАЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ И ИХ ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЧАСТОТА (%) В ИЗУЧАЕМОЙ КОГОРТЕ ЖИТЕЛЕЙ ЧУЙСКОЙ ОБЛАСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЛИЧИНЫ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА И ПОЛА

Группы	Нормальная МТ (1)	Избыточная МТ (2)	Ожирение (3)	p
Вся когорта ($n = 1096$)	46 (10 %)	61 (17,99 %)	74 (24,5 %)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,0001$
Мужчины ($n = 468$)	30 (12,77 %)	28 (18,06 %)	26 (31,33 %)	$p_{1-2} = 0,27$ $p_{1-3} < 0,001$
Женщины ($n = 628$)	16 (7,11 %)	33 (17,93 %)	48 (21,92 %)	$p_{1-2} = 0,0012$ $p_{1-3} < 0,0001$

Примечание. p – статистическая значимость различий; МТ – масса тела.

TABLE 1
THE NUMBER OF CASES OF DEVELOPMENT OF FATAL AND NON-FATAL CARDIOVASCULAR EVENTS AND THEIR RELATIVE FREQUENCY (%) IN THE STUDIED COHORT OF THE CHUI REGION RESIDENTS, DEPENDING ON THE BODY MASS INDEX AND GENDER)

ТАБЛИЦА 2
ЧИСЛО СЛУЧАЕВ РАЗВИТИЯ ФАТАЛЬНЫХ И НЕФАТАЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ И ИХ ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЧАСТОТА (%) В ИЗУЧАЕМОЙ КОГОРТЕ ЖИТЕЛЕЙ ЧУЙСКОЙ ОБЛАСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЛИЧИНЫ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА И ВОЗРАСТА

Группы	Нормальная МТ (1)	Избыточная МТ (2)	Ожирение (3)	p
Вся когорта < 60 лет ($n = 878$)	20 (4,85 %)	27 (10,07 %)	25 (12,63 %)	$p_{1-2} = 0,0044$ $p_{1-3} = 0,00022$ $p_{2-3} = 0,39$
Вся когорта ≥ 60 лет ($n = 223$)	26 (54,17 %)	34 (47,89 %)	49 (47,12 %)	$p_{1-2} = 0,42$ $p_{1-3} = 0,116$ $p_{2-3} = 0,46$

Примечание. p – статистическая значимость различий; МТ – масса тела.

TABLE 2
THE NUMBER OF CASES OF DEVELOPMENT OF FATAL AND NON-FATAL CARDIOVASCULAR EVENTS AND THEIR RELATIVE FREQUENCY (IN %) IN THE STUDIED COHORT OF THE CHUI REGION RESIDENTS, DEPENDING ON THE BODY INDEX AND AGE

ложнений возрастал на 7,8 % на каждый 1 кг/м² увеличения ИМТ (ОР = 1,078; 95% ДИ: 1,044–1,115, $p < 0,001$). В то же время в возрастной группе старше 60 лет отсутствовало статистически значимое влияние ИМТ на риск ССО ($\beta = -0,001 \pm 0,016$; $p = 0,94$), а относительный риск, напротив, имел статистически не значимую тенденцию к снижению на 2,6 % на каждый 1 кг/м² увеличения ИМТ (ОР = 0,974; 95% ДИ: 0,924–1,025, $p = 0,31$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что высокий ИМТ связан с повышенной смертностью от ССЗ и некоторых видов рака [8, 9]. Имеющиеся результаты метаанализов крупномасштабных эпидемиологических исследований, включающие от 900 тыс. до нескольких миллионов участников, свидетельствуют о наличии прямой ассоциации между ИМТ и смертностью респондентов, причём наименьший уровень смертности регистрируется в диапазоне ИМТ от 22,5 до 25 кг/м² [9]. Продemonстрировано, что на каждые 5 кг/м² происходит увеличение риска развития сердечно-сосудистых катастроф на 27–31 % [9, 13]. В Азиатско-тихоокеанском когортном исследовании с участием 430 000 взрослых, продемонстрировано увеличение ишемических сердечных событий на 9 % на каждую единицу изменения ИМТ [14].

Большое количество исследований посвящено изучению возрастных и половых различий в распространённости избыточной массы тела и ожирения [15, 16], а также их связи с вовлечением сердечно-сосудистой, бронхолёгочной, мочевыделительной систем [17, 18, 19]. Следует отметить, что целый ряд факторов может модифицировать ассоциацию ожирения с риском развития сердечно-сосудистых катастроф и сахарного диабета. В частности, ОР смерти от ССЗ снижается с увеличением возраста респондентов, включённых в исследование. Так, по данным метаанализа The Global BMI Mortality Collaboration (2016) [13], ОР смерти при наличии ожирения был максимален у молодых пациентов, составляя 1,52, и снижался в возрастном диапазоне 70–80 лет до 1,21. Аналогично, I. Janssen и A. Mark (2007) [8] по результатам систематического обзора, включающего исследования с участием пожилых пациентов указывают на тот факт, что у пожилых лиц старше 65 лет ИМТ в диапазоне избыточной массы тела не связан со статистически значимым возрастанием риска общей и сердечно-сосудистой смертности.

Таким образом, в нашем исследовании риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений в когорте жителей Чуйского региона в течение 7-летнего проспективного наблюдения прогрессивно нарастал по мере увеличения показателя ИМТ. При этом отметим, что риск развития фатальных и нефатальных ССО в изучаемой когорте возрастает уже у лиц с избыточной массой тела, без формирования так называемого «феномена ожирения». Особенно это было характерно для женщин, у которых риск ССО статистически значимо увеличивался уже в диапазоне избыточной массы тела. Нами

также была продемонстрирована зависимость прогностической значимости ИМТ в зависимости от возраста респондентов. Так, только для пациентов младше 60 лет продемонстрирована позитивная независимая ассоциация ИМТ с возрастанием риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых катастроф. При этом повышение ИМТ на 1 кг/м² ассоциировалось с увеличением ОР развития осложнений на 7,8 %. В старшей возрастной группе нами не было выявлено зависимости между величиной ИМТ и развитием ССО. Напротив, относительный риск имел статистически не значимую тенденцию к снижению на 2,6 % на каждый 1 кг/м² увеличения ИМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. *10 facts about obesity*. 2017; 1–10.
2. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011; 377(9765): 557–567. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62037-5
3. Souza SA, Silva AB, Cavalcante UMB, Lima CMBL, de Souza TC. Adult obesity in different countries: an analysis via beta regression models. *Cad Saude Publica*. 2018; 34(8): e00161417. doi: 10.1590/0102-311X00161417
4. Katz D, Friedman R. *Diet, weight regulation, and obesity*. In: Nutrition in clinical practice. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2008.
5. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(9): 1431–1437. doi: 10.1038/ijo.2008.102
6. Романова Т.А., Нышанова С.Т., Полупанов А.Г., Халматов А.Н. Распространённость артериальной гипертензии и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции сельских жителей Кыргызстана. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2007; 3: 14–17.
7. Джумагулова А.С., Полупанов А.Г., Халматов А.Н., Алтымышева А.Т., Маматов А.У., Романова Т.А. Гендерные и этнические особенности распространённости ожирения среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской Республики (по данным исследования «Интерэпид»). *Кардиологический вестник*. 2019; 2: 61–66. doi: 10.17116/Cardiobulletin20191402161
8. Janssen I, Mark AE. Elevated body mass index and mortality risk in the elderly. *Obes Rev*. 2007; 8(1): 41–59. doi: 10.1111/j.1467-789X.2006.00248.x
9. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, et al. BMI and all-cause mortality: Systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 2016; 353: i2156.35. doi: 10.1136/bmj.i2156
10. Barry V, Baruth M, Beets M, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: A meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014; 56(4): 382–390. doi: 10.1016/j.pcad.2013.09.002
11. Hansel B, Roussel R, Elbez Y, Marre M, Krempf M, Ikeda Y, et al. Cardiovascular risk in relation to body mass index and use

of evidence-based preventive medications in patients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2015; 36(40): 2716-2728. doi: 10.1093/eurheartj/ehv347

12. Полупанов А.Г., Концевая А.В., Халматов А.Н., Алтымисева А.Т., Суворова Е.Т., Романова Т.А. и др. Распространённость артериальной гипертензии среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской Республики: этнические особенности (по данным международного исследования «Интерэпид»). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013; 12(6): 4-8. doi: 10.15829/1728-8800-2013-6-4-8

13. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, et al. Body-mass index and all-cause mortality: Individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016; 388(10046): 776-786. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1

14. Ni Mhurchu C, Rodgers A, Pan WH, Gu DF, Woodward M, Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310 000 participants. *Int J Epidemiol*. 2004; 33(4): 751-758. doi: 10.1093/ije/dyh163

15. Liao W, Luo Z, Hou Y, Cui N, Liu X, Huo W, et al. Age and gender specific association between obesity and depressive symptoms: A large-scale cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2020; 20(1): 1565. doi: 10.1186/s12889-020-09664-8

16. Hosseini Z, Veenstra G, Khan NA, Conklin AI Associations between social connections, their interactions, and obesity differ by gender: A population-based, cross-sectional analysis of the Canadian Longitudinal Study on Aging. *PLoS ONE*. 2020; 15(7): e0235977. doi: 10.1371/journal.pone.0235977

17. Tsao YC, Lee YY, Chen JY, Yeh WC, Chuang CH, Yu W, et al. Gender- and age-specific associations between body fat composition and C-reactive protein with lung function: A cross-sectional study. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 384. doi: 10.1038/s41598-018-36860-9

18. Tsao YC, Chen JY, Yeh WC, Li WC. Gender- and age-specific associations between visceral obesity and renal function impairment. *Obes Facts*. 2019; 12(1): 67-77. doi: 10.1159/000496626

19. Wang Q, Xu L, Li J, Sun L, Qin W, Ding G, et al. Association of anthropometric indices of obesity with hypertension in Chinese elderly: An analysis of age and gender differences. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(4): 801. doi: 10.3390/ijerph15040801

REFERENCES

1. World Health Organization. *10 facts about obesity*. 2017; 1-10.

2. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011; 377(9765): 557-567. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62037-5

3. Souza SA, Silva AB, Cavalcante UMB, Lima CMBL, de Souza TC. Adult obesity in different countries: an analysis via beta regression models. *Cad Saude Publica*. 2018; 34(8): e00161417. doi: 10.1590/0102-311X00161417

4. Katz D, Friedman R. *Diet, weight regulation, and obesity*. In: Nutrition in clinical practice. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2008.

5. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(9): 1431-1437. doi: 10.1038/ijo.2008.102

6. Romanova TA, Nyshanova ST, Polupanov AG, Khalmatov AN. The spread of arterial hypertension and other risk factors for cardiovascular diseases in the rural population of Kyrgyzstan. *Profilaktika zabojevanij i ukreplenie zdorovya*. 2007; 3: 14-17. (In Russ.).

7. Dzhumagulova AS, Polupanov AG, Khalmatov AN, Altymysheva AT, Mamatov AU, Romanova TA. Gender and ethnic characteristics of the prevalence of obesity among residence of small towns and rural areas of the Kyrgyz Republic (according to the Interepid Study). *Kardiologicheskij Vestnik*. 2019; 2: 61-66. (In Russ.).

8. Janssen I, Mark AE. Elevated body mass index and mortality risk in the elderly. *Obes Rev*. 2007; 8(1): 41-59. doi: 10.1111/j.1467-789X.2006.00248.x

9. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, et al. BMI and all-cause mortality: Systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 2016; 353: i2156.35. doi: 10.1136/bmj.i2156

10. Barry V, Baruth M, Beets M, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: A meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014; 56(4): 382-390. doi: 10.1016/j.pcad.2013.09.002

11. Hansel B, Roussel R, Elbez Y, Marre M, Krempf M, Ikeda Y, et al. Cardiovascular risk in relation to body mass index and use of evidence-based preventive medications in patients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2015; 36(40): 2716-2728. doi: 10.1093/eurheartj/ehv347

12. Polupanov AG, Kontsevaya AV, Khalmatov AN, Altymysheva AT, Suvarova E.T, Romanova TA, et al. Ethnic features of arterial hypertension prevalence in small town and countryside residents of the Kyrgyz Republic: results of the International Study Interepid. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013; 12(6): 4-8. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2013-6-4-8

13. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, et al. Body-mass index and all-cause mortality: Individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016; 388(10046): 776-786. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1

14. Ni Mhurchu C, Rodgers A, Pan WH, Gu DF, Woodward M, Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310 000 participants. *Int J Epidemiol*. 2004; 33(4): 751-758. doi: 10.1093/ije/dyh163

15. Liao W, Luo Z, Hou Y, Cui N, Liu X, Huo W, et al. Age and gender specific association between obesity and depressive symptoms: A large-scale cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2020; 20(1): 1565. doi: 10.1186/s12889-020-09664-8

16. Hosseini Z, Veenstra G, Khan NA, Conklin AI Associations between social connections, their interactions, and obesity differ by gender: A population-based, cross-sectional analysis of the Canadian Longitudinal Study on Aging. *PLoS ONE*. 2020; 15(7): e0235977. doi: 10.1371/journal.pone.0235977

17. Tsao YC, Lee YY, Chen JY, Yeh WC, Chuang CH, Yu W, et al. Gender- and age-specific associations between body fat composition and C-reactive protein with lung function:

A cross-sectional study. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 384. doi: 10.1038/s41598-018-36860-9

18. Tsao YC, Chen JY, Yeh WC, Li WC. Gender- and age-specific associations between visceral obesity and renal function impairment. *Obes Facts*. 2019; 12(1): 67-77. doi: 10.1159/000496626

19. Wang Q, Xu L, Li J, Sun L, Qin W, Ding G, et al. Association of anthropometric indices of obesity with hypertension in Chinese elderly: An analysis of age and gender differences. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(4): 801. doi: 10.3390/ijerph15040801

Сведения об авторах

Полупанов Андрей Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения КР, e-mail: polupanov_72@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4621-3939>

Маматов Азизбек Умарович – аспирант кафедры терапии № 2 медицинского факультета, Кыргызско-Российский славянский университет им. Б.Н. Ельцина, e-mail: azizbek-mamatov@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1858-940X>

Дуишеналиева Мыскал Туратбековна – научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения КР, e-mail: dmyskal@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0813-4719>

Арыкова Айдана Таалайбековна – преподаватель кафедры терапии № 2 медицинского факультета, Кыргызско-Российский славянский университет им. Б.Н. Ельцина, e-mail: arykova.aidana98@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5727-537X>

Рысмазова Флора Таштемировна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой внутренних болезней № 3, Ошский государственный университет, e-mail: rft74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0856-2230>

Беззов Ильхом Хакимович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиохирургии и инвазивных методов исследования и лечения, Международная высшая школа медицины, e-mail: ilhom_b@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6191-3397>

Ахунбаев Сталбек Медерович – кандидат медицинских наук, ректор Международной высшей школы медицины, e-mail: stal.ahunbaev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7762-8187>

Сабиров Ибрагим Самижонович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 медицинского факультета, Кыргызско-Российский славянский университет им. Б.Н. Ельцина, e-mail: sabirov_is@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>

Джумагулова Айнагуль Сексеналиевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиохирургии и рентгенэндоваскулярной хирургии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, e-mail: asd_0154@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7533-211X>

Information about the authors

Andrey G. Polupanov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Research Officer at the Department of Arterial Hypertension, National Center of Cardiology and Internal medicine named after academician M. Mirrakhimov of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, e-mail: polupanov_72@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4621-3939>

Azizbek U. Mamatov – Postgraduate at the Department of Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine, Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, e-mail: azizbek-mamatov@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1858-940X>

Myskal T. Duisenaliyeva – Research Officer at the Department of Arterial Hypertension, National Center of Cardiology and Internal medicine named after academician M. Mirrakhimov of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, e-mail: dmyskal@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0813-4719>

Aidana T. Arykova – Lecturer at the Department of Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine, Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, e-mail: arykova.aidana98@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5727-537X>

Flora T. Rysmatova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine No. 3, Osh State University, e-mail: rft74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0856-2230>

Ilkhom H. Bebezov – Dr. Sc. (Med.), Professor. Head of the Department of Cardiac Surgery and Invasive Research and Treatment Methods, International Higher School of Medicine, e-mail: ilhom_b@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6191-3397>

Stalbek M. Akhunbaev – Cand. Sc. (Med.), Rector of the International Higher School of Medicine, e-mail: stal.ahunbaev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7762-8187>

Ibragim S. Sabirov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases No. 2 of the Faculty of Medicine, Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, e-mail: sabirov_is@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>

Ainagul S. Dzhumagulova – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Cardiac Surgery and X-ray Endovascular Surgery Department, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, e-mail: asd_0154@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7533-211X>

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ НАСЕЛЕНИЯ ЮЖНЫХ РЕГИОНОВ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА РОССИИ К SARS-COV-2

Попова А.Ю.¹,
Смирнов В.С.²,
Ежлова Е.Б.¹,
Мельникова А.А.¹,
Троценко О.Е.³,
Курганова О.П.⁴,
Детковская Т.Н.⁵,
Лялина Л.В.²,
Аббасова Е.И.⁵,
Юргина О.М.⁶,
Романова О.Б.⁷,
Пятырова Е.В.⁷,
Бурдинская Е.Н.⁶,
Солохин А.С.⁴,
Богдан Е.В.⁶,
Базыкина Е.А.³,
Тотолян А.А.²

¹ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (127994, г. Москва, Вадковский пер., 18, стр. 5, 7, Россия)

² ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора (197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, Россия)

³ ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора (680000, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2, Россия)

⁴ Управление Роспотребнадзора по Амурской области (675002, г. Благовещенск, ул. Первомайская, 30, Россия)

⁵ Управление Роспотребнадзора по Приморскому краю (690087, г. Владивосток, ул. Сельская ул., 3, Россия)

⁶ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Амурской области» (675002, г. Благовещенск, ул. Первомайская, 30, Россия)

⁷ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Приморскому краю» (690000, г. Владивосток, ул. Уткинская, 36, Россия)

РЕЗЮМЕ

Цель: исследовать структуру и динамику популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 населения Южных Регионов Дальнего Востока (ЮРДВ): Хабаровского, Приморского краёв и Амурской области в период эпидемии COVID-19 в 2020 г.

Материалы и методы. Работа проводилась по программе оценки популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 населения РФ по методике, разработанной Роспотребнадзором РФ при участии НИИЭМ им. Пастера. Исследование одобрено этическим комитетом института им. Пастера. Отбор участников проводили методом анкетирования с использованием облачных технологий. Рандомизацию волонтеров проводили по возрасту путём стратификации на 7 возрастных групп: 1–17, 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70+ лет. Рандомизация по территориальному признаку заключалась в ограничении привлечения волонтеров – не более 30 человек с одного предприятия. После первичного поперечного исследования был проведён трёхэтапный серомониторинг, в котором участвовали одни и те же волонтеры. Антитела к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 определяли в сыворотке периферической крови иммуноферментным методом с применением соответствующего набора реагентов производства ГНЦПМиБ Роспотребнадзора (г. Оболенск). Статистический анализ проводили с использованием пакета Excel. Доверительный интервал доли рассчитывали по методу A. Wald, J. Wolfowitz с корректировкой A. Agresti, B.A. Coull. Расчёт статистической значимости различий проводили с помощью специализированного онлайн-калькулятора. Статистическую значимость различий оценивали с вероятностью $p < 0,05$, если не указано иначе.

Результаты. При сравнительном анализе наибольшую заболеваемость наблюдали в Хабаровском крае, наименьшую – в Приморском крае. Уровень серопревалентности среди населения региона составил: 19,6 % (95% ДИ: 18,2–21,1) в Хабаровском крае, 19,6 % (95% ДИ: 18,1–21,2) в Приморском крае и 45,5 % (95% ДИ: 43,7–47,3) в Амурской области. Наибольшая серопревалентность отмечена среди детей 1–17 лет, преимущественно за счёт подгруппы 14–17 лет. Наименьшая доля серопозитивных выявлена среди 40–49-летних в Хабаровском крае (14,7 %, 95% ДИ: 11,2–18,6), 18–28-летних в Приморском крае (13,3 %, 95% ДИ: 10,0–17,1) и 30–39-летних в Амурской области (36,3 %, 95% ДИ: 31,7–41,6). Не установлено статистически значимой зависимости серопревалентности от территориальных и профессиональных факторов за исключением увеличения доли серопозитивных медиков в Приморском крае. В процессе трёхэтапного серомониторинга выявлен закономерный рост доли серопозитивных во всех ЮРДВ. Полученная тенденция корректно описывается полиномом 2-го порядка. Выявлена зависимость между числом реконвалесцентов и контактировавших с ними лиц, что позволило вычислить базовое репродуктивное число (R_0) в пределах от 1,4 (Приморский край) до 2,4 (Амурская область). При анализе серопревалентных волонтеров показано, что число лиц с бессимптомным течением варьировало в пределах от 94,1 % (95% ДИ: 92,8–95,3) до 98,3 % (95% ДИ: 98,8–99,2). Это свидетельствует о том, что большинство волонтеров переносило COVID-19 бессимптомно.

Выводы. Сравнительное исследование показало преобладание серопревалентности в Амурской области по сравнению с Хабаровским и Приморским краями. Отмечена зависимость между числом реконвалесцентов и контак-

Автор, ответственный за переписку:
Смирнов Вячеслав Сергеевич,
 e-mail: vssmi@mail.ru

тировавших с ними лиц. Вычислено значение базового R_0 . Показано, что у более 90 % серопозитивных лиц в ЮРДВ COVID-19 протекала бессимптомно.

Ключевые слова: коронавирусы, COVID-19, заболеваемость, серопревалентность, серомониторинг, Хабаровский край, Приморский край, Амурская область, население, бессимптомное течение

Статья получена: 31.07.2021
 Статья принята: 04.10.2021
 Статья опубликована: 17.11.2021

Для цитирования: Попова А.Ю., Смирнов В.С., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Троценко О.Е., Курганова О.П., Детковская Т.Н., Лялина Л.В., Аббасова Е.И., Юргина О.М., Романова О.Б., Пятых Е.В., Бурдинская Е.Н., Солохин А.С., Богдан Е.В., Базыкина Е.А., Тотолян А.А. Популяционный иммунитет населения Южных регионов Дальнего Востока России к SARS-CoV-2. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 253-273. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.25

HERD IMMUNITY TO SARS-COV-2 IN THE POPULATION OF THE SOUTHERN REGIONS OF THE FAR EAST OF RUSSIA

Popova A.Yu.¹,
Smirnov V.S.²,
Ezhlova E.B.¹,
Melnikova A.A.¹,
Trotsenko O.E.³,
Kurganova O. P.⁴,
Detkovskaya T.N.⁵,
Lyalina L.V.²,
Abbasova E.I.⁵,
Yurgina O.M.⁶,
Romanova O.B.⁷,
Pyatyrova E.V.⁷,
Burdinskaya E.N.⁶,
Solokhin A.S.⁴,
Bogdan E.V.⁶,
Bazykina E.A.³,
Totolian A.A.²

¹ Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rospotrebnadzor) (Vadkovsky lane 18, build. 5, 7, Moscow 127994, Russian Federation)

² Saint Petersburg Pasteur Institute (Mira str. 14, Saint Petersburg 197101, Russian Federation)

³ Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology (Shevchenko str. 2, Khabarovsk 680000, Russian Federation)

⁴ Rospotrebnadzor Administration in the Amur Region (Pervomaiskaya str. 30, Blagoveshchensk 675002, Russian Federation)

⁵ Rospotrebnadzor Administration in the Primorsky Krai (Selskaya str. 3, Vladivostok 690087, Russian Federation)

⁶ Center for Hygiene and Epidemiology in the Amur Region (Pervomaiskaya str. 30, Blagoveshchensk 675002, Russian Federation)

⁷ Center for Hygiene and Epidemiology in Primorsky Krai (Utkinskaya str. 36, Vladivostok 690000, Russian Federation)

ABSTRACT

The aim: to study the structure and dynamics of population immunity to SARS-CoV-2 of the population of the Southern Regions of the Far East (SRFE): Khabarovsk, Primorsky Krai and Amur Region during the COVID-19 epidemic in 2020.

Materials and methods. The work was carried out according to the program for assessing population immunity to SARS-CoV-2 of the population of the Russian Federation according to the methodology developed by the Rospotrebnadzor with the participation of the St. Petersburg Pasteur Institute. The study was approved by the ethical committee of the St. Petersburg Pasteur Institute. The selection of participants was carried out by a questionnaire method using cloud technologies. The volunteers were randomized by age by stratification into 7 age groups: 1–17, 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70+ years old. Territorial randomization consisted in limiting the engaging of volunteers – no more than 30 people from one enterprise. After the initial cross-sectional study, a 3-stage seromonitoring was carried out, in which the same volunteers participated. Antibodies to the SARS-CoV-2 nucleocapsid were determined in peripheral blood serum by the enzyme immunoassay using an appropriate set of reagents produced by the State Scientific Center for Medical and Biological Sciences of the Rospotrebnadzor (Obolensk). Statistical analysis was performed using the Excel package. The confidence interval for the proportion was calculated using the A. Wald, J. Wolfowitz method with A. Agresti, B.A. Coull's correction. The statistical significance of the differences was calculated online using a specialized calculator. The statistical significance of the differences was assessed with a probability of $p < 0.05$, unless otherwise indicated.

Results. In a comparative analysis, the highest morbidity was observed in the Khabarovsk Territory, the lowest – in the Primorsky Territory. The level of seroprevalence among the population of the region was 19.6 % (95 % CI: 18.2–21.1) in the Khabarovsk Territory, 19.6 % (95 % CI: 18.1–21.2) in the Primorsky Territory 19.6 % and 45.5 % (95 % CI: 43.7–47.3) in the Amur region. The highest seroprevalence was noted among 1–17 years old children, mainly due to the subgroup of 14–17-years-olds. The smallest proportion of seropositive was found among 40–49-year-olds in the Khabarovsk Territory (14.7 %, 95 % CI: 11.2–18.6), 18–28-year-olds in the Primorsky Territory (13.3 %, 95 % CI: 10.0–17.1) and 30–39-year-olds in the Amur Region (36.3 %, 95 % CI: 31.7–41.6). No statistically significant dependence of seroprevalence on territorial and occupational factors has been established, with the exception of an increase in the proportion of seropositive medical workers in Primorsky Territory. In the process of 3-stage seromonitoring, a regular increase in the proportion of seropositive people was revealed in all SRFE. The resulting tendency is correctly described by a second-order polynomial. A relationship was revealed between the number of convalescents and persons in contact with them, which made it possible to calculate the base reproductive number (R_0) in the range from 1.4 (Primorsky Territory) to 2.4 (Amur Region). Analysis of seroprevalent volunteers showed that the number of asymptomatic individuals varied from 94.1 % (95 % CI: 92.8–95.3) to 98.3 % (95 % CI: 98.8–99.2). This indicates that most of the volunteers had COVID-19 asymptotically.

Conclusions. A comparative study showed the prevalence of seroprevalence in the Amur Region compared with the Khabarovsk and Primorsky Territories. The relationship between the number of convalescents and persons in contact with them was noted. The value of the base R_0 is calculated. It has been shown that more than 90 % of seropositive individuals in the COVID-19 SRFE were asymptomatic.

Corresponding author:
Vyacheslav S. Smirnov,
e-mail: vssmi@mail.ru

Key words: coronaviruses, COVID-19, morbidity, seroprevalence, seromonitoring, Khabarovsk Territory, Primorsky Territory, Amur Region, population, asymptomatic course

Received: 31.07.2021
Accepted: 04.10.2021
Published: 17.11.2021

For citation: Popova A.Y., Smirnov V.S., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Trotsenko O.E., Kurganova O.P., Detkovskaya T.N., Lyalina L.V., Abbasova E.I., Yurgina O.M., Romanova O.B., Pyatyrova E.V., Burdinskaya E.N., Solokhin A.S., Bogdan E.V., Bazykina E.A., Totolian A.A. Herd immunity to SARS-CoV-2 in the population of the Southern regions of the Far East of Russia. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 253-273. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.25

ВВЕДЕНИЕ

Прошло более полутора лет с тех пор, как на рынке морепродуктов в Ухане появился высокопатогенный β -коронавирус SARS-CoV-2, ставший этиологическим фактором новой коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19). Почти молниеносное глобальное распространение нового возбудителя, частые случаи тяжёлого течения заболевания, нередко заканчивающиеся летальным исходом стали причиной того, что уже на втором месяце истории новой инфекции Всемирная Организация Здравоохранения потребовала объявить глобальную пандемию COVID-19 [1], побудила политиков и медицинские органы почти всех стран мира предпринять беспрецедентные меры ограничений и контроля [2]. Однако, все режимно-ограничительные меры в виде приостановления деятельности торговых, зрелищных и общественно-политических учреждений, закрытия государственных границ, широкого применения обсервационных мер оказались, по меньшей мере, малоэффективными. К концу июля 2020 г. случаи COVID-19 были выявлены практически во всех странах мира [3]. На протяжении 2020 г. заболевание протекало в виде двух волн. Первая волна заболеваемости, довольно слабая, наблюдалась на большинстве территорий в период с января по май [4]. Вторая, более сильная – начавшись во второй половине октября, достигла пика в середине декабря. После снижения в течение порядка 10 недель, в первой декаде июня 2021 г. начался новый подъём числа заражений с тенденцией к формированию третьей волны [5].

В Российской Федерации первый случай COVID-19 был зафиксирован 03.01.2020 в Тюменской области у студентки из КНР [6]. В дальнейшем, в течение марта было завезено основное число случаев COVID-19, преимущественно из европейских стран. В результате уже к началу апреля начался рост числа заболевших практически на всех территориях России за исключением Чукотки и полярных территорий России. Первый пик заболеваемости в целом по стране пришёлся на 19-ю – начало 20-й нед. (2020 г.), который сменился медленным постепенным снижением, наблюдавшимся до 34-й нед. года. С 39-й нед. тренд развернулся – началась вторая волна COVID-19, достигшая максимума на 53-й нед. года. В дальнейшем с 1–2-й нед. 2021 г. отмечено повторное снижение заболеваемости к 13–14-й нед. 2021 г., но уровень заболеваемости в этот период был примерно в 2 раза выше, чем в аналогичный период 2020 г. [5]. По состоянию на 09.07.2021, в России за весь период наблюдений зарегистрировано 5 707 452 заражённых лица ($3904 \text{ }^0/_{0000}$), из них выздоровело 5 142 255 (90,1 %) человек, умерло – 140 775 (2,47 %). По абсолютному числу накопленных заражений Россия располагается на 5-м месте после США, Индии Бразилии и Франции, а по числу заражённых на 1 млн населения – на 28-м месте среди стран Европы.

Три обследованных субъекта Российской Федерации: Хабаровский и Приморский края, а также Амурская область по числу заражений занимают соответственно 13-е, 32-е и 66-е места в рейтинге российских территорий по числу верифицированных случаев за-

ражения SARS-CoV-2 [5]. Уровни заболеваемости в этих регионах на 09.07.2021 соответственно составили 4500, 2600 и 3190 чел. на 100 тыс. населения. Первые завозные случаи заболевания были выявлены в марте 2020 г. (Хабаровский край – 19.03.2020; Приморский край – 21.03.2020; Амурская область – 13.03.2020).

Географически три региона соседствуют между собой, образуя территорию в 1 318 200 км². Из трёх субъектов Российской Федерации самым густонаселённым является Приморский район (11,7 чел./км²), в Амурской области проживает 2,2 чел./км², Хабаровский край – самый малонаселённый (1,6 чел./км²). На первый взгляд цифры различаются в 1,3–7,1 раза, однако все они характерны для малонаселённых территорий. Если соотнести суммарное население трех регионов к его площади, то средняя плотность составит всего 3 чел./км². Соотношение женщин и мужчин составляет в Амурской области и Хабаровском крае 1,27; в Приморском крае – 1,08. В отмеченных дальневосточных регионах от 68 до 83 % населения сосредоточено в городах. Это указывает на города как источники распространения инфекции и, соответственно, требует тщательного контроля за соблюдением режимно-ограничительных мероприятий [7].

Помимо оценки динамики заболеваемости важное место в системе контроля эпидемического процесса при любой инфекции, включая COVID-19, занимает анализ популяционного иммунитета [8, 9]. Подобные исследования представляют собой существенное дополнение к диагностическим процедурам, основанным на выявлении РНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В совокупности перечисленные инструменты позволяют более объективно оценить динамику эпидемического процесса и выбрать адекватные средства и способы противоэпидемической защиты [10].

Существуют, по меньшей мере, три парадигмы борьбы с коронавирусной инфекцией:

- 1) выработка среди населения естественного коллективного иммунитета к SARS-CoV-2;
- 2) массовая вакцинация населения;
- 3) комплекс мер, позволяющих научиться жить с коронавирусом и смягчать его воздействие [2].

Что касается первого пути, он никогда не станет основным источником популяционного иммунитета, поскольку спонтанное распространение патогенной инфекции неизбежно вызовет неприемлемый ущерб ввиду дополнительной смертности и постинфекционных осложнений [11]. Второй путь – массовая вакцинация – наиболее перспективный в плане быстрого достижения порогового значения коллективного иммунитета населения [12]. Работа множества коллективов из разных стран увенчалась беспрецедентным успехом создания серии эффективных вакцин против SARS-CoV-2 [13, 14, 15]. Благодаря усилиям учёных, врачей, политиков, СМИ, во всём мире развёрнута широкая кампания вакцинации против SARS-CoV-2, а в некоторых странах, как например, в Израиле [16], достигнут необходимый порог коллективного иммунитета, при котором, согласно теории, может наблюдаться спонтанное подавление инфекции, вследствие разрыва путей передачи [12].

Спустя год после начала пандемии начали появляться работы по обнаружению новых штаммов SARS-CoV-2, обладающих более высокой инвазивностью [17]. И хотя пока вакцина против Уханьского штамма дикого типа ещё способна генерировать нейтрализующие антитела (АТ) против британского штамма B.1.1.7 и более вирулентного индийского штамма B.1.617.2 [18], тем не менее, существует вероятность, что при более глубоких мутационных изменениях вируса некоторые или большинство существующих вакцин окажутся слабоэффективными. В этой связи остаётся третья стратегия – научиться жить с коронавирусом и смягчать его воздействие [2]. Реализация этой стратегии предполагает интеграцию всех существующих методов борьбы:

- мониторинг формирующегося адаптивного иммунитета, возникающего вследствие инвазии вируса;
- разработку и совершенствование способов механической защиты;
- поиск профилактических мер, способных активировать развитие адаптивного иммунитета в ответ на внедрение патогенного вируса при одновременном подавлении путей формирования патогенного процесса;
- формирование максимальной доли серопозитивности к SARS-CoV-2 среди населения Российской Федерации.

Последний пункт особенно важен, поскольку считается, что минимальный уровень защиты населения, необходимый для разрыва путей передачи вируса, составляет, по разным оценкам, от 50 до 85 % [9, 12, 19, 20]. Достиганию этого порога способствует не только массовая вакцинация, но и особенности жизни людей в современных условиях, интенсивность миграции, активность контактов и эффективность противоэпидемической защиты. Для достижения указанных целей с мая 2020 г. на территории Российской Федерации проводится продольный когортный серологический мониторинг 26 модельных территорий, на которых проживает больше 50 % населения. В число модельных субъектов Федерации были включены три экономически наиболее развитых региона Дальнего Востока: Хабаровский, Приморский края и Амурская область, условно объединённых в данной статье термином «Южные регионы Дальнего Востока (ЮРДВ)».

Целью проведённого сероэпидемиологического исследования была оценка структуры и динамики популя-

ционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 среди населения ЮРДВ в период с июня по декабрь 2020 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методика исследования и характеристика обследованных когорт

Работа проводилась в рамках программы Роспотребнадзора по оценке популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у населения Российской Федерации по методике продольного когортного рандомизированного исследования, разработанного при участии НИИ эпидемиологии и иммунологии им. Пастера [21] с учётом протокола, рекомендованного ВОЗ [22]. В работе с добровольцами соблюдались этические принципы, регламентированные Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации [23]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (протокол № 64 от 26.05.2020). Перед началом исследования все без исключения участники или их юридические представители были ознакомлены с целью, методикой исследования и подписали информированное согласие.

Отбор добровольцев для исследования проводили методом анкетирования с использованием облачных территорий. Критерием исключения была манифестная инфекция COVID-19 в момент анкетирования. Объём выборки определяли по методу расчёта необходимой численности выборки [24].

По результатам анкетирования для последующего серологического анализа в Хабаровском крае было отобрано 2675 чел., в Приморском крае – 2688, в Амурской области – 2396 чел. Общая численность когорты составила 7759 чел. В каждом регионе когорту волонтеров стратифицировали на 7 возрастных групп: 1–17, 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70 и более лет (последнюю группу обозначили как 70+). Учитывая особенности и темпы созревания иммунной системы у детей, детскую группу дополнительно разделили на три подгруппы: 1–7, 8–12 и 13–17 лет. Средний размер одной возрастной группы варьировал в пределах 370 (95% ДИ: 348–390) человек. Рандомизация по территориальному признаку предусматривала, что из одного предприятия в группу волонтеров

ТАБЛИЦА 1
СТРУКТУРА КОГОРТ ВОЛОНТЕРОВ РЕГИОНОВ ЮЖНЫХ РЕГИОНОВ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА

Регион	Гендерная структура, абс.		Территориальная структура, %		Отношение к COVID-19, абс.	
	мужчины	женщины	население городов	сельское население	реконвалесценты	контакт с больными
Хабаровский край	846	1808	82,1	19,0	56	312
Приморский край	854	1830	98,3	1,7	17	104
Амурская область	739	2197	68,4	31,6	71	307

TABLE 1
STRUCTURE OF COHORTS OF VOLUNTEERS IN THE SOUTH REGIONS OF THE FAR EAST

ТАБЛИЦА 2
СХЕМА ТРЁХЭТАПНОГО МОНИТОРИНГА,
ПРОВЕДЁННОГО В ИЮНЕ-ДЕКАБРЕ 2020 г.

TABLE 2
SCHEME OF THE THREE-STAGE MONITORING
IN JUNE-DECEMBER 2020

Этап	Содержание этапа	Даты проведения в обследуемом регионе и численность когорты, абс.		
		Хабаровский край	Приморский край	Амурская область
1-я фаза	Формирование когорты волонтеров	09.06 – 21.06 (2688 чел.)	26.06 – 06.07 (2684 чел.)	03.08 – 07.08 (2936 чел.)
	Поперечное обследование	09.06 – 21.06 (2688 чел.)	26.06 – 06.07 (2684 чел.)	03.08 – 07.08 (2936 чел.)
2-я фаза	1-й этап Отбор волонтеров для мониторинга	21.06 (1605 чел.)	06.07 (1466 чел.)	07.08 (2116 чел.)
	2-й этап Отбор проб на серопозитивность	14.09 – 04.10 (1313 чел.)	14.09 – 04.10 (1150 чел.)	14.09 – 04.10 (1972 чел.)
	3-й этап Отбор проб на серопозитивность	10.12 – 30.12 (1609 чел.)	10.12 – 30.12 (1467 чел.)	10.12 – 30.12 (2116 чел.)

Примечание. На 1-м этапе формировали когорту волонтеров, согласившихся на участие в последующем серомониторинге. Некоторое расхождение в значении (абс.) обусловлено участием или неучастием отдельных волонтеров на конкретном этапе мониторинга.

включалось не более 30 человек, что исключало возможность формирования когорты за счёт одного учреждения (учебного заведения, крупного предприятия и пр.).

Распределение обследованных волонтеров по территориальному и профессиональному факторам в каждом регионе приведены в соответствующих разделах при изложении результатов исследований.

Официальные данные по динамике заболеваемости населения Российской Федерации и обследованных регионов взяты с портала <https://coronavirus-monitor.info> [5].

Схема исследования предполагала две фазы: в 1-ю фазу определяли долю серопозитивных волонтеров в отобранной когорте. Одновременно, в рамках 2-й фазы, с помощью компьютера отбирали добровольцев для участия в трёхэтапном серомониторинге и на основании результатов 1-й фазы определяли среди них долю серопозитивных (табл. 2). Во 2-й фазе определяли динамику серопревалентности на двух оставшихся этапах.

Методика определения серопозитивности к SARS-CoV-2

Пробы крови волонтеров отбирали в объёме 3 мл из кубитальной вены в вакутейнеры с ЭДТА, центрифугировали, после чего плазму отделяли от клеточных элементов, переносили в пластиковые пробирки и хранили до исследования при температуре 4 °С. Содержание антител к SARS-CoV-2 определяли методом ИФА на подходящем анализаторе с использованием набора реагентов для исследования сыворотки или плазмы крови человека на наличие специфических иммуноглобулинов класса G (IgG) к нуклеокапсиду (Nc) вируса SARS-CoV-2 производства ФБУН ГНЦПМиБ Роспотребнадзора (г. Оболensk). Результаты учитывали качественным методом [6, 25].

Статистический анализ

Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационной или непараметрической статистики с помощью статистического пакета

Excel, 2020. При необходимости рассчитывали стандартную ошибку доли [26]. Расчёт 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ) для доли проводили по методу A. Wald, J. Wolfowitz [27] с поправкой A. Agresti, B.A. Coull [28]. Определение базового репродуктивного числа проводилось путём расчёта отношения числа серопозитивных респондентов, перенёвших в анамнезе COVID-19, к числу волонтеров, контактировавших с инфицированными SARS-CoV-2 лицами и имевших определяемые уровни антител в сыворотке крови [29].

Расчёт статистической значимости различий проводили по результатам расчёта z-теста с помощью специализированного калькулятора [30]. Статистическую значимость различий, если не указано иначе, оценивали с вероятностью $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ заболеваемости COVID-19 в ЮРДВ

Как уже было отмечено выше, первые случаи COVID-19 в регионах Южного Приморья были выявлены в марте 2020 г. у жителей, вернувшихся из других стран. Спустя одну-две недели после завоза, в регионах сформировался полноценный эпидемический процесс (рис. 1). На 18–26-й нед. отмечен первый невысокий подъём заболеваемости, который, вероятно, можно квалифицировать как первую волну. После относительной стабилизации, продолжавшейся с 33-й по 40-ю нед., начался быстрый рост числа заражённых, достигший максимума на 50-й нед. 2020 г. – 1-й нед. 2021 г., затем тренд развернулся на снижение и стабилизировался на 13–17-й нед. (срок наблюдения). Второй пик заболеваемости можно вполне справедливо назвать второй волной пандемии. Графический анализ показал, что указанная динамика процесса корректно описывается полиномом 5-го

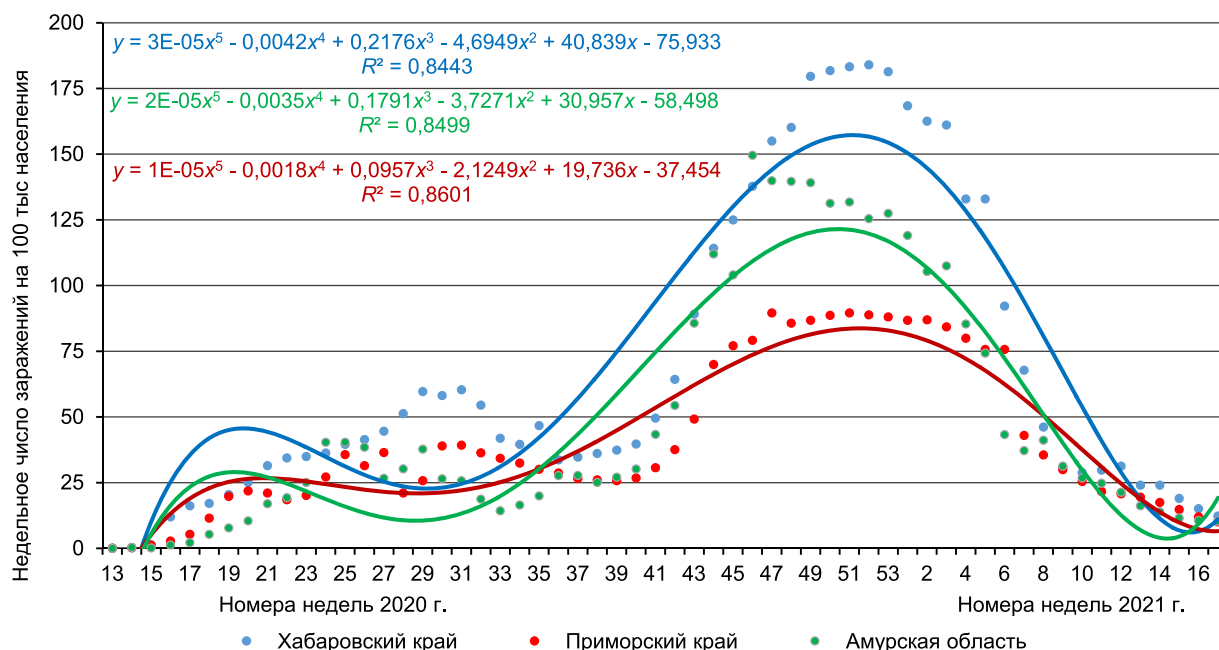


РИС. 1.

Динамика заболеваемости COVID-19 населения Южных регионов Дальнего Востока в 2020–2021 гг. Кривые заболеваемости: синие точки – Хабаровский край; тёмно-красные точки – Приморский край; зелёные точки – Амурская область. Сплошные линии, окрашенные в цвета регионов, – кривые аппроксимации. Соответствующие уравнения и коэффициенты детерминации, окрашенные в условные цвета регионов, приведены в левом верхнем углу. Значения коэффициента детерминации выше 0,8 свидетельствуют о статистически значимом соответствии полученных динамик распределения заболеваемости с теоретическими кривыми трендов

FIG. 1.

Dynamics of the incidence of COVID-19 in the population of the South Regions of the Far East in 2020–2021. Morbidity curves: blue dots – Khabarovsk Territory; dark red dots – Primorsky Territory; green dots – Amur region. Solid lines, colored in the colors of the regions, are approximation curves. The corresponding equations and coefficients of determination, colored in the conditional colors of the regions, are shown in the upper left corner. The values of the coefficient of determination above 0.8 indicate a statistically significant correspondence of the obtained dynamics of the distribution of morbidity with the theoretical curves of trends

порядка типа $y = Ax^5 - Bx^4 + Cx^3 - Dx^2 + Ex - F$, где буквами обозначены расчётные коэффициенты кривых (рис. 1).

Из сравниваемых территорий наименьшая заболеваемость наблюдалась в Приморском крае. Максимальный уровень в период первой волны, составивший $38,5 \text{ }^0/0000$, был зарегистрирован на 25-й нед. Во вторую волну, начавшуюся на 42-й нед., наибольшее недельное число заражённых лиц было отмечено на 51-й нед. и составило $89,6 \text{ }^0/0000$, после чего началось постепенное снижение до $10,7 \text{ }^0/0000$ к 17-й нед. (рис. 1, красная кривая). Наблюдавшаяся динамика описывается полиномиальной линией тренда 5-го порядка. Коэффициент детерминации составил 0,86.

Существенно более высокие показатели заболеваемости отмечены в Хабаровском крае (рис. 1, синяя кривая). Первая волна оказалась более выраженной с максимумом на 29–30-й нед. ($57,7\text{--}60,4 \text{ }^0/0000$). Так же как в Приморском крае, вторая волна началась на 42-й нед., но скорость и высота подъёма оказалась статистически значимо выше ($p < 0,05$). В максимальной точке, пришедшейся на 52 нед., число заражений достигло $184 \text{ }^0/0000$. Начиная с 1-й нед. 2021 г., восходящий тренд сменился снижением до $12,3 \text{ }^0/0000$ к 17-й нед. Динамика заболеваемости COVID-19 также описывается полиномиальной кривой 5-го порядка. Коэффициент детерминации составил 0,84.

В Амурской области первый пик заболеваемости пришёлся на 24–25-ю нед., когда число заражённых составило $40,4 \text{ }^0/0000$. Вторая волна началась на 41-й нед. и достигла пика на 46-й нед. с показателем в $149,6 \text{ }^0/0000$ (рис. 1, зелёная кривая). Последующая динамика была аналогична двум предыдущим, а минимальный порог в $10,4 \text{ }^0/0000$ был зафиксирован на 17-й нед. 2021 г. Линия тренда динамики числа заражённых COVID-19 жителей Амурской области также описывается полиномиальной кривой 5-го порядка с коэффициентом детерминации в 0,84. Соответствующие уравнения кривых приведены на рисунке 1.

Таким образом, кривые заболеваемости, хотя и имеют близкие конфигурации, тем не менее, при проверке по методу Манна – Уитни между ними отмечены статистически значимые различия при $p < 0,05$.

Структура серопревалентности антител к SARS-CoV-2 среди населения ЮРДВ

Принимая во внимание относительную близость динамики заболеваемости в обследованных регионах, можно было ожидать сходных результатов оценки возрастной структуры серопревалентности. Однако это оказалось несколько иначе (табл. 3).

Измерение доли серопозитивных к SARS-CoV-2 волонтеров в обследованных регионах показало ряд статистически значимых различий. Прежде всего в преде-

ТАБЛИЦА 3
ВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТИ
К SARS-COV-2 ВОЛОНТЁРОВ ЮЖНЫХ РЕГИОНОВ
ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА В 1-Ю ФАЗУ ИССЛЕДОВАНИЯ

TABLE 3
AGE STRUCTURE OF SEROPREVALENCE TO SARS-COV-2
OF VOLUNTEERS FROM THE SOUTH REGIONS
OF THE FAR EAST IN THE 1ST PHASE OF THE STUDY

Возраст волонтеров, лет		Серопревалентность населения обследованных ЮРДВ, % (95% ДИ)			Статистическая значимость различий, $p < 0,5$
		Хабаровский край	Приморский край	Амурская область	
в том числе:	1–17	23,1 (19,0–27,4)*	23,9 (19,7–28,6)*	61,6 (56,5–66,4)*	1,2
	1–6	18,2 (13,1–24,0)	18,9 (11,4–28,5)	62,5 (52,8–71,5)*	
	7–13	24,8 (17,6–33,2)	23,1 (16,7–30,5)	61,9 (53,9–69,4)*	
	14–17	34,4 (23–47,3)*	28,4 (20,9–36,8)*	60,1 (50,5–69,3)*	
	18–29	19,0 (15,2–23,2)	13,3 (10,0–17,1)	49,2 (44,2–54,3)	
	30–39	15,4 (11,9–19,4)	17,4 (13,7–21,6)	36,3 (31,7–41,6)	
	40–49	14,7 (11,2–18,6)	22,4 (18,3–26,9)	40,1 (35,6–44,8)	
	50–59	20,9 (17,0–25,4)	21,9 (17,8–26,3)	41,5 (36,9–46,1)	
	60–69	21,8 (17,8–26,3)	19,5 (15,7–23,9)	45,6 (40,9–50,3)	
	70+	22,6 (18,5–27,2)	19,0 (15,2–23,3)	45,9 (40,7–51,2)	
	Итого	19,6 (18,2–21,1)	19,6 (18,1–21,2)	45,5 (43,7–47,3)*	

Примечание. 1,2 – различия между серопревалентностью волонтеров Хабаровского и Приморского краёв статистически значимы; * – статистически значимые различия с итоговыми результатами в пределах одного региона. Результаты определения серопревалентности жителей Амурской области анализировали отдельно из-за значительно более позднего обследования (см. табл. 2). Результаты оценки возрастной серопревалентности взяты из нашей ранее опубликованной статьи [31].

лах каждого региона отмечена большая доля серопозитивных волонтеров в группах 1–17 лет. В Хабаровском и Приморском краях это обусловлено более высокой серопозитивностью среди детей в возрасте 14–17 лет (табл. 3). В других возрастных группах в пределах одного региона статистически значимых различий не установлено. Несколько неожиданной оказалась высокая доля серопозитивного населения Амурской области, которая статистически значимо отличается от доли серопозитивных лиц в двух других ЮРДВ. На первый взгляд сложно объяснить причину этого роста серопревалентности до 45,5 % (95% ДИ: 43,7–47,3) по сравнению с 19,6 % (95% ДИ: 18,2–21,1), при том что столь же существенных различий в динамике заболеваемости не установлено (рис. 1). Одной из вероятных причин может быть время проведения исследований. В Хабаровском и Приморском краях формирование когорт и отбор проб на исследование серопревалентности в 1-ю фазу были проведены в период с 09.06 по 21.06 и с 26.06 по 06.07.2020 соответственно, тогда как в Амурской области – только с 03.08 по 07.08.2020, т. е. фактически на 1 мес. позднее. К этому времени число реконвалесцентов увеличилось практически на 1500 $\frac{0}{0000}$ и, хотя значительную часть из них к этому времени выписали из лечебно-профилактического учреждения, тем не менее, не исключено, что эти лица в течение некоторого времени были способны распространять вирус среди населения [2, 11]. Это могло послужить причиной роста числа доли серопозитивных лиц.

Учитывая то, что большая часть волонтеров рекрутировалась преимущественно из городов края, мы по-

пытались оценить влияние численности населения на уровень серопревалентности. При этом в анализ включены только те города, в которых обследовали не менее 30 человек (табл. 4).

Для всей территории ЮРДВ характерна низкая плотность населения, не превышающая 3 чел./км², и, одновременно, высокая концентрация жителей в крупных городах. Так, в административном центре Хабаровского края, г. Хабаровске, плотность населения составила 1681,1 чел./км², а в Ванинском административном округе того же края – только 1,2 чел./км². Соответственно, и уровень заболеваемости в последнем случае ниже, чем в Хабаровске в 7 раз, и, хотя серопозитивность в анализируемом округе немного выше, чем в краевом центре, получена она, однако, при обследовании всего 32 волонтеров против 2421 чел. в Хабаровске (табл. 4).

Аналогичная ситуация характерна и для Приморского края, с той разницей, что в этом регионе плотность населения в 19,3 раза выше, чем в Хабаровском крае. Соответственно, и крупных населённых пунктов с населением больше 100 тыс. человек в Приморском крае в 2 раза больше, чем в Хабаровском, хотя и здесь наблюдались значительные различия. С одной стороны, Владивосток с плотностью 1814 чел./км², с другой – Спасск-Дальний, где проживает всего 6,4 чел./км². Столь же неравномерно распределилась доля серопозитивных волонтеров. Во Владивостоке доля серопревалентных лиц составила 26,1 % (95% ДИ: 23,5–28,9) среди 600 871 чел. населения и практически столько же в Дальнегорске, где проживает всего 33 803 чел. –

ТАБЛИЦА 4
СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТЬ К SARS-COV-2 СРЕДИ
НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДОВ ЮЖНЫХ РЕГИОНОВ ДАЛЬНЕГО
ВОСТОКА В 1-Ю ФАЗУ ИССЛЕДОВАНИЯ

TABLE 4
SEROPREVALENCE TO SARS-COV-2 AMONG
THE POPULATION OF THE CITIES OF THE SOUTH REGIONS
OF THE FAR EAST IN THE 1ST PHASE OF RESEARCH

Городские округа	Население, абс.	Плотность населения, чел./км ²	Число обследованных, абс.	Число заражённых, 0/0000	Серопревалентность, % (95% ДИ)
<i>Хабаровский край</i>					
Хабаровский	616 372	1681,1	2421	341,0	19,7 (18,1–21,3)
Комсомольский-на-Амуре	244 768	741,5	40	30,6	10,0 (2,8–23,7)
Ванинский	23 590	1,2	32	49	21,9 (9,3–39,9)
<i>Приморский край</i>					
Владивосток	600 871	1814,4	1042	361,7	26,1 (23,5–28,9)
Уссурийск	172 942	52,7	625	161,8	23,0 (19,8–26,5)
Находка	142 673	437,8	344	553,0	5,2 (3,1–8,1)
Артём	104 926	207,2	187	112,9	19,8 (14,3–26,2)
Арсеньев	51 723	570,0	81	187,6	19,7 (17,7–30,1)
Спасск-Дальний	39 311	6,4	154	44,3	4,6 (1,8–9,1)
Лесозаводск	34 827	13,64	74	63,6	0
Дальнегорск	33 803	7,75	85	18,9	27,1 (18,0–37,8)
<i>Амурская область</i>					
Благовещенск	231 628	701,3	1570	542,7	42,4 (40,0–45,0)
Белогорск	65 776	569,0	429	112,5	51,5 (46,7–56,3)
Зея	54 017	0,2	146	1103,4	9,6 (5,3–15,6)
Свободный	33 177	235,2	432	563,6	56,5 (51,7–61,2)
Тында	22 984	265,3	359	52,2	52,1 (46,8–57,4)

Примечание. Статистические данные взяты из официальных интернет-порталов [32, 33]. Заболеваемость и серопревалентность в Хабаровском крае заимствованы из нашей статьи [31].

27,1 % (95% ДИ: 18,0–37,8), и при этом в г. Лесозаводске с населением в 34 827 чел. серопозитивных лиц не выявлено (табл. 4).

Для населения Амурской области характерна довольно высокая доля серопозитивных волонтеров. Как уже было отмечено, возможным объяснением этого феномена может быть более позднее вхождение в исследование (табл. 2). В отличие от двух других регионов, население Амурской области более близко подошло к пороговому значению популяционного иммунитета, чем жители Хабаровского или Приморского краёв, хотя и на этих территориях существуют статистически значимые различия серопревалентности. Если в четырёх из пяти городов области серопревалентность варьировала в пределах от 40 до 60 %, то в г. Зее она составила всего лишь 9,6 % (95% ДИ: 5,3–15,6). Различия статистически значимы ($p < 0,01$).

Таким образом, территориальные факторы, такие как численность и плотность населения, наряду с демографической составляющей, могли оказывать суще-

ственное влияние на динамику заболеваемости и серопревалентности населения ЮРДВ

Профессия человека может быть ещё одним фактором, оказывающим влияние на процессы серопревалентности. Хорошо известно, что риск заражения существенно выше среди лиц, имеющих активный профессиональный контакт с окружающими людьми [34]. В число подобных групп риска в первую очередь относятся: медицинский персонал, промышленные рабочие, работники торговли, общественного питания, сотрудники парикмахерских и косметических салонов – то есть все те лица, которые не могут выполнять свои производственные обязанности, не выходя из дома и не контактируя с окружающими [35, 36, 37].

В Хабаровском крае наименьшее значение серопозитивности отмечено у военнослужащих и безработных, наибольшее – у работников образования. Различия статистически значимы ($p < 0,05$). В Приморском крае отмечено незначительное преобладание доли серопозитивных среди медиков по сравнению

ТАБЛИЦА 5
СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТЬ К SARS-COV-2
ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ
ГРУПП В ПЕРВУЮ ФАЗУ ИССЛЕДОВАНИЯ

TABLE 5
SEROPREVALENCE TO SARS-COV-2 IN REPRESENTATIVES
OF DIFFERENT PROFESSIONAL GROUPS IN THE 1ST PHASE
OF RESEARCH

Профессиональная группа	Число обследованных, абс.		Серопревалентность, % (95% ДИ)
	всего	серопозитивных	
Хабаровский край			
Медицина	459	87	19,0 (15,5–22,8)
Бизнес	165	26	18,9 (15,5–22,8)
Образование	176	47	26,7 (20,3–33,9)*
Военнослужащие	218	19	8,7 (5,3–13,3)
Производство	40	8	20,0 (9,0–35,6)
Силловые структуры	201	45	22,4 (16,8–28,8)
Служащие	391	69	17,6 (14,0–21,8)
Пенсионеры	558	126	22,6 (19,2–26,3)
Безработные	96	8	8,0 (3,7–15,7)
Приморский край			
Медицина	201	51	25,4 (19,5–32,0)*
Бизнес	373	70	18,8 (14,9–23,1)
Образование	248	42	16,9 (12,5–21,2)*; *
Амурская область			
Медицина	307	141	45,9 (40,2–51,7)
Бизнес	100	35	34,0 (25,7–45,2)
Образование	374	155	41,4 (36,4–46,6)
Искусство/творчество	44	17	38,6 (24,4–54,5)
Производство	119	41	34,4 (26,0–43,7)
Транспорт	78	42	53,8 (42,2–65,2)
Служащие	266	94	35,3 (29,6–41,4)
Офис	275	124	45,1 (39,1–51,2)
Безработные	103	49	47,6 (37,6–57,6)
Прочие	154	73	47,4 (39,3–55,6)

Примечание. Надстрочными символами отмечены статистически значимые различия между показателями идентичных профессиональных групп в других регионах: * – между работниками медицины и образования в Приморском крае; * – среди работников образования. Из-за существенно более позднего начала исследований популяционного иммунитета в Амурской области поиск различий полученных в ней показателей с аналогичными данными в других регионах не проводился.

с бизнесменами и работниками образования, причём в последнем случае эти различия были статистически значимы ($p < 0,5$). Внутри когорты волонтеров Амурской области статистически значимых различий между представителями профессиональных групп не выявлено (табл. 5).

Результаты поперечного исследования серопревалентности (1-я фаза) среди волонтеров ЮРДВ показали, что максимальный уровень заболеваемости наблюдался в Хабаровском крае, минимальный – в Приморском

(рис. 1). Однако это никак не повлияло на структуру серопревалентности ни в возрастном, ни в территориальном, ни в профессиональном аспектах. Отметим, что обследование в этих регионах проводилось в течение 4 недель на близком фоне заболеваемости (с 24-й по 29-ю нед.). Вероятно, именно этим фактом объясняются близкие результаты серопревалентности. И хотя в Хабаровском крае в указанный период заболеваемость была значимо выше, она могла компенсироваться в 7,3 раза большей плотностью населения Приморского края.

Что касается Амурской области, то по плотности населения она только в 1,4 раза выше, чем в Хабаровском крае, но исследование серопревалентности в ней началось на 1 мес. позднее, вероятно, в течение этого времени число серопозитивных лиц выросло до 45,5 % (95% ДИ: 43,7–47,3). В этой связи представлялось целесообразным результаты обследования амурских волонтеров анализировать отдельно от лиц двух других территорий. Предположение о статистически значимой природе наблюдавшихся различий между регионами было проверено в период трёхэтапного продольного когортного исследования.

Анализ продольного когортного трёхэтапного серомониторинга волонтеров ЮРДВ

После завершения поперечного исследования серопревалентности волонтеров ЮРДВ из них были сформированы когорты обследованных волонтеров, согласившихся участвовать в дальнейшем мониторинге. Количественный состав этих когорт приведен в табл. 2. Долю серопозитивных лиц для 1-го этапа серомониторинга определяли по результатам исследования в 1-ю фазу исследования. Второй этап мониторинга был проведен с 38-й по 40-ю неделю во всех регионах одновременно. При этом в Хабаровском и Приморском краях интервалы между первым и вторым этапами составили 10–12 нед., а в Амурской области – только 5.

Анализ распределения серопревалентности по этапам обследования в целом показал целесообразность одновременного исследования волонтеров во всех регионах (рис. 2).

Анализируя полученные результаты, можно констатировать, что рост заболеваемости COVID-19 сопровождался статистически значимым увеличением доли серопози-

тивных волонтеров, что может служить отражением роста популяционного иммунитета населения ЮРДВ. Стоит отметить, на 2-м этапе мониторинга наблюдалось выравнивание отмеченных первоначально статистических различий (рис. 2). На 3-м этапе наименьший рост (41,5 %, 95% ДИ: 39,1–44,0) отмечен в Хабаровском крае, в Приморском крае уровень серопозитивности вырос в 1,4 раза до 59,7 % (95% ДИ: 57,2–62,2). Различия по z-тесту статистически значимы ($p = 0,0001$). В Амурской области количество серопозитивных лиц достигло максимального значения: 64,3 % (95% ДИ: 61,3–66,6). Различия по z-тесту статистически значимы в сравнении с соответствующими показателями Хабаровского края при $p < 0,0001$ (рис. 2). Приведенные выше результаты были получены, по существу, на пике заболеваемости – в последнюю неделю 2020 г. Тем не менее, высокий уровень серопревалентности, вероятно, мог оказать позитивное влияние на динамику заболеваемости, которая начала снижаться с первой недели января и достигла минимального уровня к концу апреля текущего года (17-я нед.). Интересно отметить, что начиная с 6-й нед. 2021 г. кривые заболеваемости сблизились между собой до статистически неразличимого уровня, что, вероятно, может свидетельствовать о некотором приближении к пороговому уровню популяционного иммунитета на всей территории ЮРДВ. Ускорить этот процесс, очевидно, может массовая вакцинация населения.

Влияние перенесённой COVID-19 на динамику серопревалентности у реконвалесцентов и контактных лиц

Исходом перенесённой COVID-19 является рост числа серопозитивных реконвалесцентов, которые в течение некоторого времени после клинического выздоров-

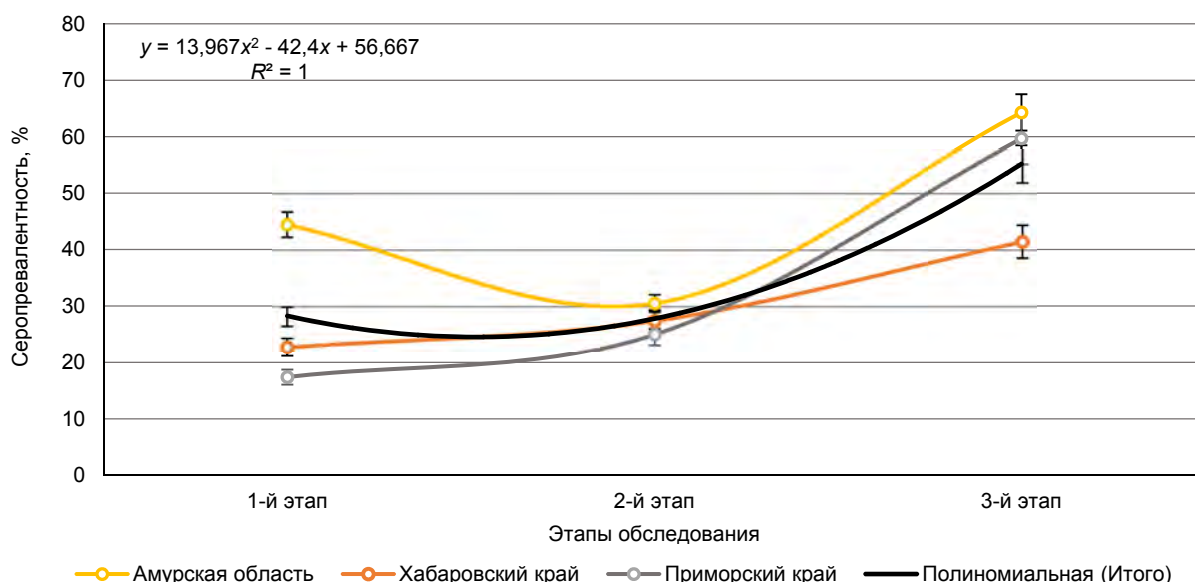


РИС. 2.

Серопревалентность среди волонтеров Южных регионов Дальнего Востока на этапах мониторинга. Чёрная кривая – линия тренда. Уравнение кривой и коэффициент детерминации приведены в левом верхнем углу

FIG. 2.

Seroprevalence among volunteers in the South Regions of the Far East at the monitoring stages. The black curve is the trend line. Curve Equation and Coefficient of Determination are shown in the upper left corner

ления, вероятно, способны распространять вирус среди контактирующих с ними лиц.

Всего среди волонтеров обследованных регионов было выявлено 144 реконвалесцента после COVID-19. Наибольшее их количество зафиксировано среди волонтеров Амурской области, наименьшее – в Приморском крае (табл. 6).

Интересно, что на фоне высокой доли серопозитивности среди здоровых волонтеров в этих группах также выявлено самое большое число серопозитивных лиц с АТ к Nc SARS-CoV-2 (табл. 6). В Приморском крае отмечена не только минимальная заболеваемость в наблюдаемый период (рис. 1), но и наименьшее количество реконвалесцентов (всего 17 чел.), среди которых число серопозитивных не достигало даже половины (табл. 6). Таким образом, проведенный анализ подтвердил существование связи между заболеваемостью и серопревалентностью. Иными словами, естественный иммунитет, по существу, являлся функцией заболеваемости [19].

Одним из условий формирования естественного иммунитета считается контакт восприимчивых субъектов с носителями вирулентного вируса (больные, реконвалесценты). Как показали Н.Е. Randolph и L. Barreiro [12], один носитель может заразить от двух до шести восприимчивых индивидуумов (репродуктивное число (R_0) при SARS-CoV-2 находится в пределах от 2 до 6).

В когортах волонтеров в ЮРДВ количество контактных лиц варьировало от 3,9 до 11,6 % (табл. 7).

Наибольшая доля серопозитивных волонтеров была выявлена в Амурской области, в двух других регионах

она была в 2–2,3 раза ниже. Иными словами, порядок распределения доли серопозитивных контактных лиц соответствовал таковому среди реконвалесцентов (табл. 6). Поскольку было известно число серопревалентных реконвалесцентов и контактных лиц, это позволило корректно рассчитать репродуктивное число (рис. 3).

Полученные значения R_0 полностью согласуются с имеющимися представлениями относительно величины базового репродуктивного числа при COVID-19 [38, 39]. В большинстве случаев один больной или реконвалесцент, не имеющий клинических проявлений заболевания, но продолжающий выделять вирус во внешнюю среду, может заразить от одного до трёх здоровых восприимчивых субъектов. В сущности, в этом и состоит движущий механизм развития эпидемического процесса. Разорвать эту патологическую цепь возможно только при достижении порога популяционного иммунитета путём увеличения числа серопозитивных лиц до порога коллективного иммунитета, при котором происходит разрыв цепи передачи вируса. В соответствии с принятой моделью, коллективный иммунитет описывается уравнением $Ip = 1 - 1/R_0$. Усреднив данные столбцов на рис. 3, получим $R_0 = 2,8$, после подстановки полученного значения R_0 в уравнение получим $Ip = 0,65$, или 65 % – минимальную долю серопревалентных лиц в популяции, при которой может происходить разрыв цепи передачи вируса и последующего угасания эпидемического процесса. К сожалению, в данной модели совершенно не учитывается свойственное COVID-19 бессим-

ТАБЛИЦА 6
ОБЩЕЕ ЧИСЛО И ДОЛЯ СЕРОПОЗИТИВНЫХ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ СРЕДИ ВОЛОНТЕРОВ В ЮЖНЫХ РЕГИОНАХ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА

Регион	Число реконвалесцентов, абс.		Серопревалентность, % (95 % ДИ)
	всего	серопозитивных	
Хабаровский край	56	33	58,9 (45–70,8)*
Приморский край	17	8	47,1 (23–72,2)*
Амурская область	71	59	83,1 (72,6–91)

Примечание. * – статистически значимые различия с данными по Амурской области ($p < 0,05$).

TABLE 6
TOTAL NUMBER AND PROPORTION OF SEROPOSITIVE CONVALESCENTS AMONG VOLUNTEERS IN THE SOUTH REGIONS OF THE FAR EAST

ТАБЛИЦА 7
КОЛИЧЕСТВО И СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТЬ К SARS-COV-2 ВОЛОНТЕРОВ, ИМЕВШИХ ВЕРИФИЦИРОВАННЫЙ КОНТАКТ С БОЛЬНЫМИ ИЛИ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТАМИ COVID-19

Регион	Численность когорты	Количество контактных лиц		Серопревалентность, % (95% ДИ)
		абс.	%	
Хабаровский край	2688	312	11,6	26,6 (21,8–31,9)
Приморский край	2684	104	3,9	24,4 (16,3–33,4)
Амурская область	2936	307	10,4	55,4 (49,7–60,8)

TABLE 7
THE NUMBER AND SEROPREVALENCE TO SARS-COV-2 OF VOLUNTEERS WHO HAD VERIFIED CONTACT WITH PATIENTS OR CONVALESCENTS OF COVID-19

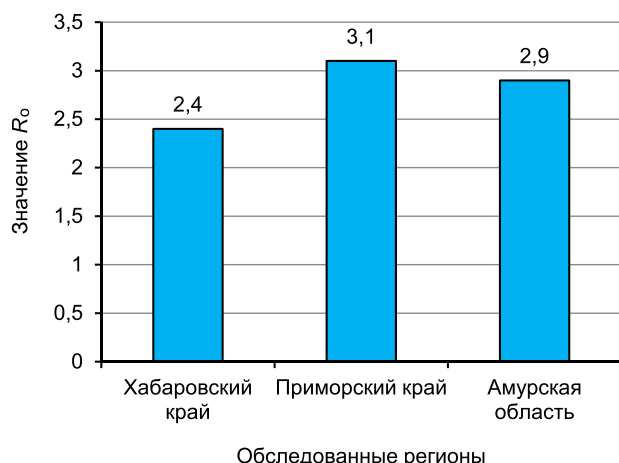


РИС. 3.

Значение базового репродуктивного числа, R_0 . Поскольку R_0 представляет собой расчётное соотношение двух абсолютных значений, статистическую значимость различий и доверительные интервалы не рассчитывали

FIG. 3.

The value of the base reproductive number, R_0 . Since R_0 is the calculated ratio of two absolute values, statistical significance of differences and confidence intervals were not calculated

птомное течение, при котором может происходить неконтролируемое или слабо контролируемое распространение вируса в восприимчивой популяции [40].

Распространение бессимптомных форм COVID-19 среди серопозитивных лиц

Наиболее интригующей категорией волонтеров являются серопозитивные субъекты без каких-либо клинических проявлений. Само понятие «бессимптомности»,

на наш взгляд, нуждается в уточнении. Одной из форм может быть бессимптомное носительство, при котором в крови определяется только РНК вируса в отсутствие каких-либо иных симптомов [41]. В нашем исследовании было выявлено 30 подобных волонтеров: в Хабаровском крае – 20 чел., среди которых доля серопозитивных составила 50 % (95% ДИ: 27,2–72,8); в Приморском крае – 10 чел., в том числе у половины из них выявлены АТ к Nc SARS-CoV-2 (серопозитивность – 50 %, 95% ДИ: 18,7–81,3); в Амурской области подобных лиц не выявлено. По мнению Q.-X. Long et al. [40], эти лица могут представлять эпидемиологическую опасность, поскольку они способны длительно выделять вирус в окружающую среду, поддерживая и таким образом эпидемический процесс.

Другая часть – серопозитивные к SARS-CoV-2 лица без каких-либо клинических проявлений на момент обследования. Дальнейшая судьба их различна: часть из них так и окажутся бессимптомными, у других в дальнейшем могут развиваться те или иные симптомы. В нашей программе мы обследовали когорту серопозитивных бессимптомных лиц в раннем периоде пандемии COVID-19. Всего в трёх регионах было выявлено 2384 человека, среди которых 2342 человека не имели клинических проявлений (98,2 %, 95% ДИ: 97,6–98,7). Распределение по возрастам и регионам представлено в табл. 8.

Как можно видеть, доля серопозитивных бессимптомных волонтеров была близка к 100 % и не зависела от возраста и места проживания. Таким образом, число серопревалентных волонтеров в объединённой когорте ЮРДВ составило 28,7 %, из которых у 28,1 %, кроме АТ к Nc SARS-CoV-2 каких-либо иных симптомов не продемонстрировало. Это может свидетельствовать о том, что практически каждый пятый волонтер является серопозитивным к SARS-CoV-2 без каких-либо заметных

ТАБЛИЦА 8

ТЕРРИТОРИАЛЬНОЕ И ВОЗРАСТНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СЕРОПОЗИТИВНЫХ К SARS-COV-2 ВОЛОНТЕРОВ С БЕССИМПТОМНЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19

TABLE 8

TERRITORIAL AND AGE DISTRIBUTION OF SARS-COV-2 SEROPOSITIVE VOLUNTEERS WITH ASYMPTOMATIC COVID-19 COURSE

Возрастная группа, лет	Характеристика бессимптомных лиц по обследованным регионам:					
	Хабаровский край		Приморский край		Амурская область	
	Всего серопозитивных, абс.	Бессимптомные, % (95% ДИ)	Всего серопозитивных, абс.	Бессимптомные, % (95% ДИ)	Всего серопозитивных, абс.	Бессимптомные, % (95% ДИ)
1–17	88	94,3 (87,2–98,1)	91	100 н.п.	237	92,0 (87,8–95,1)
18–29	73	95,9 (88,4–99,1)	51	98,0 (89,5–100)	193	91,2 (86,3–94,8)
30–39	59	91,5 (81,3–97,2)	67	98,5 (92,0–100)	155	89,7 (83,8–94,0)
40–49	56	98,2 (90,4–100)	86	98,8 (93,7–100)	183	95,6 (91,6–98,1)
50–59	80	88,8 (79,7–94,7)	84	98,8 (93,5–100)	190	95,3 (91,2–97,8)
60–69	83	94,0 (86,5–98,0)	75	93,3 (85,1–97,8)	206	96,6 (93,1–98,6)
70+	86	94,2 (86,9–98,1)	73	100 н.п.	168	98,8 (95,8–99,9)
Итого	525	93,7 (91,3–95,6)	527	98,3 (98,8–99,2)	1332	94,1 (92,8–95,3)

Примечание. н.п. – при достижении средней величины значения в 100 %, расчёт 95% ДИ не применяется.

проявлений манифестной инфекции, развивающейся в ответ на инвазию патогенного вируса [41, 42]. Учитывая, что использованная нами тест-система создана на основе Nc, стоит отметить недавнюю публикацию M. Khoshchreh et al. [43], в которой показано, что Nc-SARS-CoV-2 позитивные лица чаще бывают серопревалентными, хотя и не обязательно защищёнными от повторного инфицирования SARS-CoV-2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Появившееся в декабре 2019 г. новое заболевание, стремительно захватившее весь мир и навсегда изменившее социально-политическую картину мира, стало самым грозным напоминанием о беспомощности человека перед силами природы. Несмотря на беспрецедентные усилия научного медицинского сообщества, направленные на борьбу с новой коронавирусной болезнью – COVID-19, успехи в этой борьбе оказались довольно скромными. Максимум, что смогло объединённое человечество это в беспрецедентно короткие сроки разработать и внедрить в медицинскую практику некоторое количество вакцин и новых лекарственных препаратов, но не остановить развитие эпидемического процесса. Как можно видеть на рис. 1 в этой статье, динамика заболеваемости мало зависела от предпринятых усилий по контролю пандемии даже на фоне вакцинации, приобретающей всё более широкие масштабы.

Среди инструментов оценки эпидемических процессов наиболее информативными считаются серологические исследования, проводимые как в виде разового обследования, так и в форме многоэтапного мониторинга.

Основной задачей серологического скрининга является, с одной стороны, определение уровня популяционного иммунитета населения, а с другой – оценка распространения инфекции [9, 44, 45].

Согласно обобщённым данным, серопревалентность среди мужчин составила 5,33 % (95% ДИ: 4,35–6,31), женщин – 5,05 % (95% ДИ: 4,06–6,04). По возрастам серопревалентность варьировала от 2,28 % (95% ДИ: 1,01–3,56) у лиц до 19 лет до 3,22 % (95% ДИ: 1,90–4,55) среди лиц в возрасте от 20 до 49 лет [9, 46].

В Российской Федерации глобальное сероэпидемиологическое исследование было развёрнуто в июне-июле 2020 г. на фоне снижения заболеваемости после первой волны COVID-19 (табл. 2, рис. 1). Полученные результаты показали обобщённую картину популяционного иммунитета населения Российской Федерации на раннем этапе эпидемии COVID-19 [38].

На территории ЮРДВ были обследованы жители трёх наиболее крупных регионов: Хабаровского, Приморского краёв и Амурской области. Волонтеры первых двух были обследованы в конце июня-первой половине июля. В совокупности процедура отбора и обработки проб крови с целью определения АТ к Nc SARS-CoV-2 заняла 4 недели. Популяционное значение долей серопозитивности в первых двух регионах составили 19,6 % (95% ДИ: 18,2–21,1) и 19,6 % (95% ДИ: 18,1–21,2), разница между показателями

сравнимых территорий, равная 0,1 %, отмечена только в размахе ДИ. Наибольшее значение доли серопозитивных выявлено среди детей в возрасте 1–17 лет, преимущественно за счёт возрастной группы 14–17 лет (табл. 3). Различия статистически значимы по сравнению со значениями популяционной серопревалентности ($p < 0,05$). В других возрастных группах из Хабаровского и Приморского краёв статистически значимых различий не установлено. Совсем иная структура отмечена в Амурской области, где исследование проводилось спустя месяц, в августе 2020 г. Здесь уровень популяционной серопревалентности составил 45,5 % (95% ДИ: 43,7–47,3) и по средней величине выборки превышал соответствующий показатель двух других ЮРДВ в 2,3 раза. Излишне при этом говорить, что различия были статистически значимы с вероятностью $p < 0,0001$. При проверке статистической значимости различий в уровне заболеваемости в период с 30-й по 34-ю нед., то есть за две недели до и через две недели после 32-й нед., когда у волонтеров брали кровь для определения титров АТ в Амурской области, нам не удалось выявить статистически значимых различий (рис. 1). Тогда мы предположили, что различия могут иметь географическую природу. Серопревалентность волонтеров из городов Хабаровского края варьировала в пределах от 10,0 % (95% ДИ: 2,8–23,7) до 19,7 % (95% ДИ: 18,1–21,3), что в целом соответствовало данным Приморского края, где пороги варьирования, хотя и были от 0 % в Лесозаводске до 27,1 % (95% ДИ: 18,0–37,8) в Дальнегорске, но не выходили за пределы 30%-ного порога. Напротив, в Амурской области был отмечен широкий размах варьирования серопревалентности от 9,6 % (95% ДИ: 5,3–15,6) до 56,5 % (95% ДИ: 51,7–61,2). Любопытно отметить, что минимальная доля серопозитивных отмечена в г. Зея с плотностью населения 0,2 чел./км², а максимальная – в г. Свободный с плотностью населения в 235,2 чел./км². В других городах области, где плотность населения превышала 200 чел./км², серопревалентность варьировала от 42,4 % (95% ДИ: 40,0–45,0) в Благовещенске до 52,1 % (95% ДИ: 46,8–57,4) в г. Тында.

Аналогичные различия отмечены и при анализе распределения доли серопозитивных волонтеров по профессиональному фактору. В Хабаровском крае максимальная доля серопревалентных лиц выявлена среди работников образования (26,7 %, 95% ДИ: 20,3–33,9), тогда как в Приморском крае доля серопревалентных в этой группе была статистически значимо меньше не только по отношению к представителям других специальностей и не только на территории края, но и по отношению к результатам Хабаровского края. Различия статистически значимы при $p < 0,05$. Считается, что работники здравоохранения относятся к основной группе риска по COVID-10 вследствие их тесных профессиональных контактов с больными [47, 48, 49]. Наименьшая доля серопозитивных медицинских работников (19,0 %, 95% ДИ: 15,5–22,8) выявлена в Хабаровском крае, тогда как аналогичный показатель в Приморском крае составил 25,4 % (95% ДИ: 19,5–32,0) и был статистически значимо выше, чем среди работников образования ($p < 0,05$). Наибольшая доля серопозитивных работников здравоохранения

(45,9 %, 95% ДИ: 40,2–51,7) выявлена в Амурской области. Таким образом, в ЮДРВ прослеживается определённая зависимость между долей серопозитивных работников здравоохранения, с одной стороны, плотностью населения и интенсивностью эпидемического процесса – с другой (рис. 1, табл. 5).

Особый интерес представляла группа профессий с наиболее низкой долей серопозитивных лиц, что указывало на вероятно большее участие этих представителей в распространения инфекции. В Амурской области к такой категории были отнесены производственные работники (34,4 %, 95% ДИ: 26,0–43,7), государственные служащие (35,3 %, 95% ДИ: 29,6–41,4) и лица, занятые в сфере бизнеса (34,0 %, 95% ДИ: 25,7–45,2). В Хабаровском наименьшая доля серопозитивных волонтеров выявлена среди военнослужащих (8,7 %, 95% ДИ: 5,3–13,3) и временно не работающих лиц (8,0 %, 95% ДИ: 3,7–15,7), к числу которых, чаще всего, относятся женщины, находящиеся в дородовом и послеродовом отпусках. Можно полагать, что в обоих случаях это обусловлено малым числом контактов. Ограниченность контактов женщин могла быть связана с вынашиванием беременности и занятостью в послеродовом уходе за ребёнком. Низкая доля серопозитивных военнослужащих скорее всего обусловлена ограниченностью контактов с местным населением, вследствие определённой закрытости военных городков.

Представленные выше результаты были получены в процессе первичного поперечного исследования популяционного иммунитета. В этот период, на фоне близких значений долей серопозитивности среди волонтеров Хабаровского и Приморского края, в Амурской области было отмечено превышение популяционного показателя серопревалентности в среднем в 2,3 раза (табл. 3, рис. 2). Однако уже на 2-м этапе столь значимого отличия не наблюдалось. Серопревалентность оказалась практически одинаковой во всех обследованных ЮДРВ (рис. 2). На 3-м этапе отмечен минимальный прирост в Хабаровском крае и максимальный в Амурской области. Построение прогнозируемой трендовой кривой абсолютно совпало со средними значениями на каждом этапе мониторинга. Коэффициент детерминации достиг максимального значения 1 (рис. 2).

Оценивая долю реконвалесцентов среди волонтеров ЮДРВ, мы не выявили каких-либо особенностей. Наибольшее число реконвалесцентов (71 чел.) выявлено в Амурской области, доля серопревалентных среди них составила 83,1 % (95% ДИ: 72,6–91,0); наименьшее доля (17 чел.) выявлена в Приморском крае на фоне минимальной заболеваемости (рис. 1) и серопревалентности (47,1 %, 95% ДИ: 23–72,2) (табл. 6). Количество больных и реконвалесцентов, способных продолжительное время выделять вирус, может быть ведущим фактором инфицирования населения. Считается, что один вирусоноситель способен заразить до 6 человек [12]. В этой связи логично ожидать, что численность контактных лиц может достичь от 100 до 300 чел. в одном регионе, среди которых не менее 24 % оказались носителями АТ к Nc SARS-CoV-2 (табл. 7). Это позволило рассчитать базовое репродуктивное число, составившее от 2,4 в Хабаровском крае до 3,1

– в Приморском (рис. 3). Таким образом, сравнительный анализ показал важную роль реконвалесцентов в распространении COVID-19 среди населения, отражением чего может стать R_0 , величина которого служит мерой интенсивности эпидемического процесса [12, 50, 51].

Известно, что наряду с манифестным течением COVID-19 регистрируется большое число серопозитивных бессимптомных носителей вируса SARS-CoV-2. По данным, полученным в Ленинградской области, число таких лиц может достигать 90–100 % [25, 39]. По сведениям других авторов, около 80 % пациентов имеют лёгкое или бессимптомное течение [51]. Исследование частоты бессимптомного течения среди серопревалентных к SARS-CoV-2 волонтеров из ЮДРВ продемонстрировало почти абсолютную долю серопозитивных лиц с бессимптомным течением среди участников программы серомониторинга (табл. 8). В Приморском крае удельный вес бессимптомных случаев достигал 98,3 % (95% ДИ: 98,8–99,2) от числа серопозитивных, в Амурской области и Хабаровском крае данный показатель оказался несколько ниже: 94,1 % (95% ДИ: 92,8–95,3) и 93,7 % (95% ДИ: 91,3–95,6) соответственно. Частота бессимптомной/инаппарантной формы COVID-19 в группе обследованных серопозитивных волонтеров в Приморском крае оказалась статистически значимо выше по сравнению с данными, полученными в Амурской области и Хабаровском крае ($p < 0,05$). Высокая доля бессимптомного течения COVID-19 характерна и для Российской Федерации в целом – так, усреднённый показатель был равен 93,6 % (межквартильный интервал – 87,1–94,2) [38].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что на первом этапе мониторинга популяционного иммунитета среди жителей Приморского и Хабаровского краёв была отмечена умеренная серопревалентность к вирусу SARS-CoV-2, сопоставимая со средним показателем по России. У населения Амурской области был выявлен более высокий уровень популяционного иммунитета, более чем двукратно превышающий усреднённое значение по Российской Федерации [38]. Во всех ЮДРВ абсолютное большинство серопозитивных волонтеров перенесли COVID-19 в бессимптомной форме. Полученные результаты необходимо учитывать при планировании и проведении комплекса лечебно-профилактических и противоэпидемических мероприятий среди населения изучаемых регионов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коллективный иммунитет населения ЮДРВ оказался гетерогенным: в Хабаровском и Приморском краях он составил 19,6 % (95% ДИ: 18,2–21,1) и 19,6 % (95% ДИ: 18,1–21,2) соответственно; в Амурской области он оказался статистически значимо выше – 45,5 % (95% ДИ: 43,7–47,3). В процессе трёхэтапного серомониторинга произошло выравнивание доли серопозитивности во всех ЮДРВ. Можно полагать, что различия в уровнях популяционного иммунитета сравниваемых регионов могут быть обусловлены временным разрывом продол-

жительностью около 1 мес. в проведении первичного поперечного исследования. При расчёте возрастных характеристик популяционного иммунитета его максимальный уровень отмечен у детей совокупных возрастных групп преимущественно среди детей возрастной подгруппы 14–17 лет в Хабаровском и Приморском краях – 34,4 % (95% ДИ: 23–47,3) и 28,4 % (95% ДИ: 20,9–36,8) соответственно. В Амурской области преобладающей оказалась подгруппа 1–6 лет – 62,5 % (95% ДИ: 52,8–71,5).

Результаты проведённого трёхэтапного серомониторинга показали, что первоначально высокая серопревалентность среди волонтеров Амурской области в дальнейшем нормализовалась. Динамика серопревалентности на поздних этапах соответствовала общей тенденции по ЮРДВ.

После перенесённой COVID-19 АТ в плазме обнаружены в 58,9 % (95% ДИ: 45–70,8) у жителей Хабаровского края и в 47,1 % (95% ДИ: 23–72,2) у населения Приморского края, а в Амурской области показатель был статистически значимо выше – 83,1 % (95% ДИ: 72,6–91). Во всех ЮРДВ число лиц с верифицированными контактами было больше числа реконвалесцентов в 1,4–2,4 раза, а уровень серопозитивности возрастал в 1,2–1,3 раза.

Среди серопозитивных к SARS-CoV-2 жителей ЮРДВ число бессимптомных лиц варьировало в пределах от 93,7 % (95% ДИ: 91,3–95,6) до 98,3 % (95% ДИ: 98,8–99,2), что даёт основание считать, что большая часть жителей переносила COVID-19 в бессимптомной форме.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам ФБУЗ «Центра гигиены и эпидемиологии в Приморском крае» В.М. Слоновой, П.В. Сухоруковой, Н.М. Христинич и Ю.А. Титовой за техническую помощь при проведении исследований, медицинским работникам ФБУЗ «Центра гигиены и эпидемиологии в Амурской области», организаций Министерства здравоохранения Правительства Амурской области и специалистам учреждений Роспотребнадзора Хабаровского края – за участие в проекте.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. URL: <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> [date of access: 08.07.2021].
2. Raboisson 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
3. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to pre-

vent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020; 395(10242): 1973-1987. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9

4. Greiner J, Naik H, Johnson MR, Liu D, Silvestre B, Ballouk H, et al. Learning from the first wave: Lessons about managing patient flow and resource utilization on medical wards at providence health during the COVID-19 pandemic. *Healthc (Amst)*. 2021; 9(2): 00530. doi: 10.1016/j.hjdsi.2021.100530

5. *Заболееваемость коронавирусом*. URL: <https://coronavirus-monitor.ru> [дата доступа: 09.07.2021].

6. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Степанова Т.Ф., Шаруха Г.В., Летюшев А.Н., и др. Распределение серопревалентности к SARS-CoV-2 среди жителей Тюменской области в эпидемическом периоде COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020; 97(5): 392-400. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-5-1

7. Sharma A, Farouk IA, Lal SK. COVID-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*. 2021; 13(2): 202. doi: 10.3390/v13020202

8. Wolff F, Dahma H, Duterme C, Van den Wijngaert S, Vandenberg O, Cotton F, et al. Monitoring antibody response following SARS-CoV-2 infection: Diagnostic efficiency of 4 automated immunoassays. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020; 98(3): 115140. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115140

9. Rostami A, Sepidarkish M, Leeftang MMG, Riahi SM, Shiadeh MN, Esfandyari S, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 27(3): 331-340. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.020

10. World Health Organization. *Public health surveillance for COVID-19: Interim guidance*. URL: [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)) [date of access: 09.07.2021].

11. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegd S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current state of the science. *Immunity*. 2020; 52(6): 910-941. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002

12. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020; 52(5): 737-741. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.012

13. Beeraka NM, Tulimilli SRV, Karnik M, Sadhu SP, Pragada RR, Aliev G, et al. The current status and challenges in the development of vaccines and drugs against Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus-2 (SARS-CoV-2). *Biomed Res Int*. 2021; 2021: 8160860. doi: 10.1155/2021/8160860

14. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021; 397(10275): 671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8

15. Stamataios L, Czartoski J, Wan Y-H, Homad LJ, Rubin V, Glantz H, et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science*. 2021; eabg9175. doi: 10.1126/science.abg9175

16. Balicer RD, Ohana R. Israel's COVID-19 endgame. *Science*. 2021; 372(6543): 663. doi: 10.1126/science.abj3858

17. Souza WM, Amorim MR, Sesti-Costa R, Coimbra LD, Brunetti NS, Toledo-Teixeira DA, et al. Neutralisation of SARS-CoV-2 lineage P.1 by antibodies elicited through natural SARS-CoV-2 infection or vaccination with an inactivated SARS-CoV-2 vac-

- cine: An immunological study. *Lancet*. 2021; 2(10): e527-e535. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00129-4
18. Wall EC, Wu M, Harvey R, Kelly G, Warchal S, Sawyer C, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet*. 2021; 397(10292): 2331-2333. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01290-3
19. Vignesh R, Shankar EM, Velu V, Thyagarajan SP. Is herd immunity against SARS-CoV-2 a silver lining? *Front Immunol*. 2020; 11: 586781. doi: 10.3389/fimmu.2020.586781
20. Britton T, Ball F, Trapman P. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. *Science*. 2020; 369(6505): 846-849. doi: 10.1126/science.abc6810
21. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Башкетова Н.С., Фридман Р.К., Лялина Л.В., и др. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в период эпидемии COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; (3): 124-130. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-124-130
22. Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 infection. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Seroepidemiology-2020.2> [date of access: 10.07.2021].
23. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. URL: http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=21 [дата доступа: 10.07.2021].
24. Расчёт необходимой численности выборки. URL: https://bstudy.net/672834/sotsiologiya/raschet_neobhodimoy_chislennosti_vyborki [дата доступа: 15.07.2021].
25. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Историк О.А., Мосевич О.С., Лялина Л.В., и др. Опыт оценки популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Ленинградской области в период эпидемии COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; (3): 114-123. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-114-123
26. Стандартная ошибка доли. URL: <https://statanaliz.info/statistika/opisaniedannyx/dispersiya-i-standartnaya-oshibka-doli> [дата доступа: 10.07.2021].
27. Wald A, Wolfowitz J. Confidence limits for continuous distribution functions. *Ann Math Statist*. 1939; 10(2): 105-118. URL: www.jstor.org/stable/2235689. [Date of access: 10.07. 2021]
28. Agresti A, Coull BA. Approximate is better than "exact" for interval estimation of binomial proportions. *Am Stat*. 1998; 52(2): 119-126. doi: 10.2307/2685469
29. Dietz K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Stat Methods Med Res*. 1993; 2(1): 23-41. doi: 10.1177/096228029300200103
30. Калькулятор значимых различий (z-тест). URL: https://radar-research.ru/software/z-test_calculator [дата доступа: 10.07.2021].
31. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Троценко О.Е., Зайцева Т.А., Лялина Л.В., и др. Уровень серопревалентности к SARS-CoV-2 среди жителей Хабаровского края на фоне эпидемии COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021; 98(1): 7-17. doi: 10.36233/0372-9311-92
32. Википедия – свободная энциклопедия. URL: <https://ru.wikipedia.org/> [дата доступа: 10.07.2021].
33. Statdata.ru – сайт о странах и городах. URL: <http://www.statdata.ru> [дата доступа: 10.07.2021].
34. Siff EJ, Aghagholi G, Gallo Marin B, Tobin-Tyler E, Poitevien P. SARS-CoV-2 transmission: A sociological review. *Epidemiol Infect*. 2020; 148: e242. doi: 10.1017/S095026882000240X
35. Nguyen LH, Drew DA, Graham MS, Joshi AD, Guo C-G, Ma W, et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: A prospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2020; 5(9): e475-e483. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30164-X
36. Baker MG, Peckham TK, Seixas NS. Estimating the burden of United States workers exposed to infection or disease: A key factor in containing risk of COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020; 15(4): e0232452. doi: 10.1371/journal.pone.0232452
37. Harris OO, Leblanc N, McGee K, Randolph S, Wharton MJ, Relf M. Alarm at the gate—health and social inequalities are comorbid conditions of HIV and COVID-19. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2020; 31(4): 367-375. doi: 10.1097/JNC.0000000000000190
38. Попова А.Ю., Андреева Е.Е., Бабура Е.А., Балаховнов С.В., Башкетова Н.С., Буланов М.В., и др. Особенности формирования серопревалентности населения Российской Федерации к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 в первую волну эпидемии COVID-19. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(2): 297-323. doi: 10.15789/2220-7619-FOD-1684
39. Fialkowski A, Gernez Y, Arya P, Weinacht KG, Kinane TB, Yonker LM. Insight into the pediatric and adult dichotomy of COVID-19: Age-related differences in the immune response to SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55(10): 2556-2564. doi: 10.1002/ppul.24981
40. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020; 26(8): 1200-1204. doi: 10.1038/s41591-020-0965-6
41. Han D, Li R, Han Y, Zhang R, Li J. COVID-19: Insight into the asymptomatic SARS-COV-2 infection and transmission. *Int J Biol Sci*. 2020; 16(15): 2803-2811. doi: 10.7150/ijbs.48991
42. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A narrative review. *Ann Intern Med*. 2020; 173(5): 362-367. doi: 10.7326/M20-3012
43. Khoshchehreh M, Wald-Dickler N, Holtom P, Butler-Wu SM. A needle in the haystack? Assessing the significance of envelope (E) gene-negative, nucleocapsid (N2) gene-positive SARS-CoV-2 detection by the Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 assay. *J Clin Virol*. 2020; 133: 104683. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104683
44. Wolff F, Dahma H, Duterme C, Van den Wijngaert S, Vandenberg O, Cotton F, et al. Monitoring antibody response following SARS-CoV-2 infection: Diagnostic efficiency of 4 automated immunoassays. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020; 98(3): 115140. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115140
45. Estudio ene-covid: Informe final estudio nacional de seroepidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España/Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. URL: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/docs/ESTUDIO_ENE-COVID19_INFORME_FINAL.pdf [date of access: 10.07.2021].
46. Lai C-C, Wang J-H, Hsueh P-R. Population-based seroprevalence surveys of anti-SARS-CoV-2 antibody: An up-to-date review. *Int J Inf Dis*. 2020; 101: 314-322. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.011
47. Iversen K, Bundgaard H, Hasselbalch RB, Kristensen JH, Nielsen PB, Pries-Heje M, et al. Risk of COVID-19 in health-care workers in Denmark: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(12): 1401-1408. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30589-2
48. Hunter BR, Dbeibo L, Weaver CS, Beeler C, Saysana M, Zimmerman MK, et al. Seroprevalence of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) antibodies among healthcare workers with differing levels of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patient

exposure. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020; 41(12): 1441-1442. doi: 10.1017/ice.2020.390

49. Chen Y, Tong X, Wang J, Huang W, Yin S, Huang R, et al. High SARS-CoV-2 antibody prevalence among healthcare workers exposed to COVID-19 patients. *J Infect.* 2020; 81(3): 420-426. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.067

50. Britton T, Ball F, Trapman P. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. *Science.* 2020; 369(6505): 846-849. doi: 10.1126/science.abc6810

51. Anderson RM, May RM. Vaccination and herd immunity to infectious diseases. *Nature.* 1985; 318(6044): 323-329. doi: 10.1038/318323a0

REFERENCES

1. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. URL: <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> [date of access: 08.07.2021].

2. Raboisson 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

3. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2020; 395(10242): 1973-1987. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9

4. Greiner J, Naik H, Johnson MR, Liu D, Silvestre B, Ballouk H, et al. Learning from the first wave: Lessons about managing patient flow and resource utilization on medical wards at providence health during the COVID-19 pandemic. *Healthc (Amst).* 2021; 9(2): 00530. doi: 10.1016/j.hjdsi.2021.100530

5. The incidence of coronavirus. URL: <https://coronavirus-monitor.ru> [date of access: 07/09/2021]. (In Russ.).

6. Popova AY, Ezhlova EB, Melnikova AA, Patyashina MA, Sizova EP, Yuzlibaeva LR, et al. Distribution of SARS-CoV-2 seroprevalence among residents of the Republic of Tatarstan during the COVID-19 epidemic period. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii.* 2020; 97(6): 518-528. (In Russ.). doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-6-2

7. Sharma A, Farouk IA, Lal SK. COVID-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses.* 2021; 13(2): 202. doi: 10.3390/v13020202

8. Wolff F, Dahma H, Duterme C, Van den Wijngaert S, Vandenberg O, Cotton F, et al. Monitoring antibody response following SARS-CoV-2 infection: Diagnostic efficiency of 4 automated immunoassays. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020; 98(3): 115140. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115140

9. Rostami A, Sepidarkish M, Leeftang MMG, Riahi SM, Shideh MN, Esfandiyari S, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 27(3): 331-340. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.020

10. World Health Organization. *Public health surveillance for COVID-19: Interim guidance.* URL: <https://www.who.int/publica->

tions-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov) [date of access: 09.07.2021].

11. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegd S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current state of the science. *Immunity.* 2020; 52(6): 910-941. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002

12. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020; 52(5): 737-741. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.012

13. Beeraka NM, Tulimilli SRV, Karnik M, Sadhu SP, Pragada RR, Aliev G, et al. The current status and challenges in the development of vaccines and drugs against Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus-2 (SARS-CoV-2). *Biomed Res Int.* 2021; 2021: 8160860. doi: 10.1155/2021/8160860

14. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021; 397(10275): 671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8

15. Stamatos L, Czartoski J, Wan Y-H, Homad LJ, Rubin V, Glantz H, et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2021; eabg9175. doi: 10.1126/science.abg9175

16. Balicer RD, Ohana R. Israel's COVID-19 endgame. *Science.* 2021; 372(6543): 663. doi: 10.1126/science.abj3858

17. Souza WM, Amorim MR, Sesti-Costa R, Coimbra LD, Brunetti NS, Toledo-Teixeira DA, et al. Neutralisation of SARS-CoV-2 lineage P.1 by antibodies elicited through natural SARS-CoV-2 infection or vaccination with an inactivated SARS-CoV-2 vaccine: An immunological study. *Lancet.* 2021; 2(10): e527-e535. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00129-4

18. Wall EC, Wu M, Harvey R, Kelly G, Warchal S, Sawyer C, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet.* 2021; 397(10292): 2331-2333. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01290-3

19. Vignesh R, Shankar EM, Velu V, Thyagarajan SP. Is herd immunity against SARS-CoV-2 a silver lining? *Front Immunol.* 2020; 11: 586781. doi: 10.3389/fimmu.2020.586781

20. Britton T, Ball F, Trapman P. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. *Science.* 2020; 369(6505): 846-849. doi: 10.1126/science.abc6810

21. Popova AY, Ezhlova EB, Mel'nikova AA, Bashketova NS, Fridman RK, Lyalina LV, et al. Herd immunity to SARS-CoV-2 among the population in Saint-Petersburg during the COVID-19 epidemic. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2020; (3): 124-130. (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-124-130

22. Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 infection. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Seroepidemiology-2020.2> [date of access: 10.07.2021].

23. World Medical Association Declaration of Helsinki. URL: http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=21 [date of access: 10.07.2021]. (In Russ.).

24. Calculation of the required sample size. URL: https://bstudy.net/672834/sotsiologiya/raschet_neobhodimoy_chislennosti_vyborki [date of access: 07.15.2021]. (In Russ.).

25. Popova AY, Ezhlova EB, Mel'nikova AA, Historik OA, Mosevich OS, Lyalina LV, et al. Assessment of the herd immunity to SARS-

CoV-2 among the population of the Leningrad region during the COVID-19 epidemic. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020; (3): 114-123. (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-114-123

26. *Standard error of the proportion*. URL: <https://statanaliz.info/statistika/opisaniedannykh/dispersiya-i-standartnaya-oshibkadoli> [date of access: 10.07.2021]. (In Russ.).

27. Wald A, Wolfowitz J. Confidence limits for continuous distribution functions. *Ann Math Statist*. 1939; 10(2): 105-118. URL: www.jstor.org/stable/2235689. [Date of access: 10.07.2021]

28. Agresti A, Coull BA. Approximate is better than "exact" for interval estimation of binomial proportions. *Am Stat*. 1998; 52(2): 119-126. doi: 10.2307/2685469

29. Dietz K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Stat Methods Med Res*. 1993; 2(1): 23-41. doi: 10.1177/096228029300200103

30. *Calculator of significant differences (z-test)*. URL: https://radar-research.ru/software/z-test_calculator [date of access: 10.07.2021]. (In Russ.).

31. Popova AY, Ezhlova EB, Melnikova AA, Trotsenko OE, Zaitseva TA, Lyalina LV, et al. The seroprevalence of SARS-CoV-2 among residents of the Khabarovsk Krai during the COVID-19 epidemic. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2021; 98(1): 7-17. doi: 10.36233/0372-9311-92

32. *Wikipedia – The Free Encyclopedia*. URL: <https://ru.wikipedia.org> [date of access: 10.07.2021]. (In Russ.).

33. *Statdata.ru – site about countries and cities*. URL: <http://www.statdata.ru> [date of access: 10.07.2021]. (In Russ.).

34. Siff EJ, Aghagholi G, Gallo Marin B, Tobin-Tyler E, Poitevien P. SARS-CoV-2 transmission: A sociological review. *Epidemiol Infect*. 2020; 148: e242. doi: 10.1017/S095026882000240X

35. Nguyen LH, Drew DA, Graham MS, Joshi AD, Guo C-G, Ma W, et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: A prospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2020; 5(9): e475-e483. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30164-X

36. Baker MG, Peckham TK, Seixas NS. Estimating the burden of United States workers exposed to infection or disease: A key factor in containing risk of COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020; 15(4): e0232452. doi: 10.1371/journal.pone.0232452

37. Harris OO, Leblanc N, McGee K, Randolph S, Wharton MJ, Relf M. Alarm at the gate—health and social inequalities are comorbid conditions of HIV and COVID-19. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2020; 31(4): 367-375. doi: 10.1097/JNC.000000000000190

38. Popova AY, Andreeva EE, Babura EA, Balakhonov SV, Bashketova NS, Bulanov MV, et al. Features of developing SARS-CoV-2 nucleocapsid protein population-based seroprevalence during the first wave of the COVID-19 epidemic in the Russian Federation. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2021; 11(2): 297-323. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-FOD-1684

39. Fialkowski A, Gernez Y, Arya P, Weinacht KG, Kinane TB, Yonker LM. Insight into the pediatric and adult dichotomy of COVID-19: Age-related differences in the immune response

to SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55(10): 2556-2564. doi: 10.1002/ppul.24981

40. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020; 26(8): 1200-1204. doi: 10.1038/s41591-020-0965-6

41. Han D, Li R, Han Y, Zhang R, Li J. COVID-19: Insight into the asymptomatic SARS-CoV-2 infection and transmission. *Int J Biol Sci*. 2020; 16(15): 2803-2811. doi: 10.7150/ijbs.48991

42. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A narrative review. *Ann Intern Med*. 2020; 173(5): 362-367. doi: 10.7326/M20-3012

43. Khoshchehreh M, Wald-Dickler N, Holtom P, Butler-Wu SM. A needle in the haystack? Assessing the significance of envelope (E) gene-negative, nucleocapsid (N2) gene-positive SARS-CoV-2 detection by the Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 assay. *J Clin Virol*. 2020; 133: 104683. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104683

44. Wolff F, Dahma H, Duterme C, Van den Wijngaert S, Vandenberg O, Cotton F, et al. Monitoring antibody response following SARS-CoV-2 infection: Diagnostic efficiency of 4 automated immunoassays. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020; 98(3): 115140. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115140

45. *Estudio ene-covid: Informe final estudio nacional de seroepidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España/Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social*. URL: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/docs/ESTUDIO_ENE-COVID19_INFORME_FINAL.pdf [date of access: 10.07.2021].

46. Lai C-C, Wang J-H, Hsueh P-R. Population-based seroprevalence surveys of anti-SARS-CoV-2 antibody: An up-to-date review. *Int J Inf Dis*. 2020; 101: 314-322. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.011

47. Iversen K, Bundgaard H, Hasselbalch RB, Kristensen JH, Nielsen PB, Pries-Heje M, et al. Risk of COVID-19 in health-care workers in Denmark: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(12): 1401-1408. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30589-2

48. Hunter BR, Dbeibo L, Weaver CS, Beeler C, Saysana M, Zimmerman MK, et al. Seroprevalence of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) antibodies among healthcare workers with differing levels of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patient exposure. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020; 41(12): 1441-1442. doi: 10.1017/ice.2020.390

49. Chen Y, Tong X, Wang J, Huang W, Yin S, Huang R, et al. High SARS-CoV-2 antibody prevalence among healthcare workers exposed to COVID-19 patients. *J Infect*. 2020; 81(3): 420-426. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.067

50. Britton T, Ball F, Trapman P. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. *Science*. 2020; 369(6505): 846-849. doi: 10.1126/science.abc6810

51. Anderson RM, May RM. Vaccination and herd immunity to infectious diseases. *Nature*. 1985; 318(6044): 323-329. doi: 10.1038/318323a0

Сведения об авторах

Попова Анна Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: depart@gsen.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2567-9032>

Смирнов Вячеслав Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной эпидемиологии, ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, e-mail: vssmi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2723-1496>

Ежлова Елена Борисовна – кандидат медицинских наук, заместитель руководителя, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: ezhlova_eb@rospotrebnadzor.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8701-280X>

Мельникова Альбина Андреевна – кандидат медицинских наук, заместитель начальника управления эпидемиологического надзора, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: melnikova_aa@rospotrebnadzor.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5651-1331>

Троценко Ольга Евгеньевна – доктор медицинских наук, директор, ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, e-mail: trotsenko_oe@hniiem.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3050-4472>

Курганова Ольга Петровна – кандидат медицинских наук, руководитель, Управление Роспотребнадзора по Амурской области, e-mail: info@rospotrebnadzor-amur.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3010-3054>

Детковская Татьяна Николаевна – руководитель, Управление Роспотребнадзора по Приморскому краю, e-mail: Detkovskaya_TN@pkprn.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7543-0633>

Лялина Людмила Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний, ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, email: lyalina@pasteurorg.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9921-3505>

Аббасова Елена Ивановна – начальник эпидемиологического отдела, Управление Роспотребнадзора по Приморскому краю, e-mail: epid_rpn_pk@pkprn.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3278-9216>

Юргина Олеся Михайловна – главный врач, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Амурской области», e-mail: office@cge-amur.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5794-3689>

Романова Ольга Борисовна – главный врач, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Приморскому краю», e-mail: Romanova_OB@fguzpk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2990-8610>

Пятырова Елена Владимировна – заместитель главного врача по экспертной деятельности, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Приморскому краю», e-mail: sangigexp@fguzpk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6750-8920>

Бурдинская Екатерина Николаевна – заместитель главного врача, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Амурской области», e-mail: office@cge-amur.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9931-9203>

Солохин Александр Сергеевич – заместитель начальника, Управление Роспотребнадзора по Амурской области, e-mail: info@rospotrebnadzor-amur.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4888-0612>

Богдан Елена Васильевна – врач-эпидемиолог, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Амурской области», e-mail: office@cge-amur.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5316-0433>

Базыкина Елена Анатольевна – младший научный сотрудник, ФБУН «Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, e-mail: adm@hniiem.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5695-6752>

Тотолян Арег Артёмович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор, ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, e-mail: pasteur@pasteurorg.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>

Information about the authors

Anna Yu. Popova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rosпотrebnadzor), e-mail: depart@gsen.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2567-9032>

Vyacheslav S. Smirnov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Leading Research Officer at the Department of Molecular Epidemiology, Saint Petersburg Pasteur Institute, e-mail: vssmi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2723-1496>

Elena B. Yezhlova – Cand. Sc. (Med.), Deputy Head, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rosпотrebnadzor), e-mail: ezhlova_eb@rospotrebnadzor.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8701-280X>

Albina A. Melnikova – Cand. Sc. (Med.), Deputy Head of the Epidemiological Surveillance Department, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rosпотrebnadzor), e-mail: melnikova_aa@rospotrebnadzor.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5651-1331>

Olga E. Trotsenko – Dr. Sc. (Med.), Director, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, e-mail: trotsenko_oe@hniiem.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3050-4472>

Olga P. Kurganova – Cand. Sc. (Med.), Head, Rosпотrebnadzor Administration in the Amur Region, e-mail: info@rospotrebnadzor-amur.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3010-3054>

Tatyana N. Detkovskaya – Head, Rosпотrebnadzor Administration in the Primorsky Krai, e-mail: Detkovskaya_TN@pkprn.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7543-0633>

Liudmila V. Lyalina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-infectious Diseases, Saint Petersburg Pasteur Institute, email: lyalina@pasteurorg.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9921-3505>

Elena I. Abbasova – Head of the Epidemiological Department, Rosпотrebnadzor Administration in the Primorsky Krai, e-mail: epid_rpn_pk@pkprn.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3278-9216>

Olesia M. Yurgina – Chief Physician, Center for Hygiene and Epidemiology in the Amur Region, email: office@cge-amur.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5794-3689>

Olga B. Romanova – Chief Physician, Center for Hygiene and Epidemiology in Primorsky Krai, e-mail: Romanova_OB@fguzpk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2990-8610>

Elena V. Pyatyrova – Deputy Chief Physician for Expert Activities, Center for Hygiene and Epidemiology in Primorsky Krai, e-mail: sangigexp@fguzpk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6750-8920>

Ekaterina N. Burdinskaya – Deputy Chief Physician, Center for Hygiene and Epidemiology in the Amur Region, e-mail: office@cge-amur.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9931-9203>

Alexander S. Solokhin – Deputy Head, Rosпотrebnadzor Administration in the Amur Region, e-mail: info@rospotrebnadzor-amur.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4888-0612>

Elena V. Bogdan – Epidemiologist, Center for Hygiene and Epidemiology in the Amur Region, e-mail: office@cge-amur.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5316-0433>

Elena A. Bazykina – Junior Research Officer, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, e-mail: adm@hniiem.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5695-6752>

Areg A. Totolian – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of RAS, Director, Saint Petersburg Pasteur Institute, e-mail: pasteur@pasteurorg.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>

Вклад авторов

Попова А.Ю., Тотолян А.А. – концепция и план исследования.

Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Курганова О.П., Детковская Т.Н., Аббасова Е.И., Юргина О.М., Романова О.Б., Пятырова Е.В., Бурдинская Е.Н., Солохин А.С., Богдан Е.В., Базыкина Е.А. – сбор данных.

Лялина Л.В., Смирнов В.С. – анализ данных и выводы.

Смирнов В.С., Тотолян А.А., Троценко О.Е. – подготовка рукописи.

Формат А4 (60×84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 29.10.2021.
Подписано в печать 12.11.2021, дата выхода в свет 17.11.2021.
Печ. л. 34,25. Усл. печ. л. 31,85. Уч. изд. л. 25,9. Зак. 038-21. 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

