

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

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 8
№ 1
2023



ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9556 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 8
№ 1
2023

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

Аль-Джефут М., доктор медицины, профессор (Иордания, Карак)

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

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

Грибковский А.М., д.м.н., профессор (РФ, Архангельск)

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

Мадаева И.М., д.м.н. (РФ, Иркутск)

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

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

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

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

Семёнова Н.В., д.б.н. (РФ, Иркутск)

Сычёв Д.А., академик РАН (РФ, Москва)

Хавинсон В.Х., академик РАН (РФ, Санкт-Петербург)

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

Айзман Р.И., д.б.н. (РФ, Новосибирск); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); Белокриницкая Т.Е., д.м.н., профессор (РФ, Чита); Бохан Н.А., академик РАН (РФ, Томск); Бывальцев В.А., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Даничнова Г.А., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дубровина В.И., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дыгай А.М., академик РАН (РФ, Томск); Ковров Г.В., д.м.н. (РФ, Москва); Колосов В.П., академик РАН (РФ, Благовещенск); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (РФ, Иркутск); Кривошапкин А.Л., член-корр. РАН (РФ, Москва); Кудлай Д.А., член-корр. РАН (РФ, Москва); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Малышев В.В., д.м.н., профессор (РФ, Калининград); 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); Савченков М.Ф., академик РАН (РФ, Иркутск); Сутурина Л.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (Монголия, Улан-Батор); Уварова Е.В., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Хохлов А.Л., член-корр. РАН (РФ, Ярославль); Эпштейн О.И., член-корр. РАН (РФ, Москва); Янг Йонгхонг, иностранный член РАН (Китай, Пекин).

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

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

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

Тел.: (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru>

E-mail: journalirk@gmail.com

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

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

Соучредители – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16), Федеральное государственное бюджетное научное 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 2587-9556 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 8
N 1
2023

Chief Editor

Kolesnikov S.I., Member 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

Al-Jefout M., MD, Professor (Jordan, Karak)

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

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

Grzhibovskii A.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Arkhangelsk)

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

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

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

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

Nyamdavaa K., Member of Mongolian Academy of Sciences (Mongolia, Ulaanbaatar)

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

Semenova N.V., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk)

Sychev D.A., Member of RAS (Russia, Moscow)

Khavinson V.Kh., Member of RAS (Russia, Saint Petersburg)

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

Aizman R.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Novosibirsk); Atshabar B.B., Dr. Sc. (Med.), Professor (Kazakhstan, Almaty); Belokrinskaya T.E., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Chita); Bokhan N.A., Member of RAS (Russia, Tomsk); Byvaltsev V.A., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Danchinova G.A., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dubrovina V.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dygai A.M., Member of RAS (Russia, Tomsk); Kovrov G.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Moscow); Kolosov V.P., Member of RAS (Russia, Blagoveshchensk); Konstantinov Yu.M., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Krivoshekin A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Kudlay D.A., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Makarov L.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Malyshev V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Kaliningrad); 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); Savchenkov M.F., Member of RAS (Russia, Irkutsk); Suturina L.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Sergelen O., Dr. Sc. (Med.), Professor (Mongolia, Ulaanbaatar); 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 № 1 (2023)

**Колесников
Сергей Иванович**

академик РАН

Уважаемые читатели!

Изучив статьи, представленные в данном номере, мне не удалось выделить одну передовую статью, т. к. большая часть опубликованных работ – это работы приблизительно одного, высокого, уровня. Поэтому я остановлюсь на тех статьях, которые могут вызвать интерес не только у узких специалистов, но и у более широкого круга читателей.

Начну со статей, имеющих отношение к инфекционной патологии, которая так и не ушла с передовиц как научных журналов, так и популярных изданий. Это касается как COVID-19 и его последствий, так и вновь угрожающего населению гриппа A/H1N1.

Прежде всего это статья Д.Д. Брюховой и соавт. (Иркутск) о динамике гуморального иммунитета у детей в период распространения COVID-19. Они доказали высокую интенсивность скрыто протекающего эпидемического процесса и формирование относительно устойчивого иммунитета, что, на мой взгляд, требует отдельного обсуждения в плане предполагаемой вакцинации детского населения. В работе Т.И. Петелиной и соавт. (Тюмень) показано, что характер развития как психологических, так и сердечно-сосудистых осложнений после COVID-19 определяется пролонгированной сосудистой реакцией, нарушением реологических и метаболических свойств крови.

Естественно, что распространение инфекций требует применения методов оценки их возможной динамики, формирования иммунитета и коррекции возникающих нарушений. Статья А.В. Малярчикова и К.Г. Шаповалова (Чита) посвящена увеличенному риску развития органной недостаточности при тяжёлой пневмонии с полиморфизмом гена *TLR4 Asp299Gly* при гриппе A/H1N1. А в работе В.Ю. Малыгиной и соавт. (Симферополь) выявлено, что введение сапонина таурозида Sx1 положительно влияет на функциональную активность селезёнки при инфицировании мышей вирусом гриппа H1N1.

В обзоре А.М. Зиганшина и соавт. (Уфа, Чита) доказывается перспективность применения технологии CRISPR-Cas9 в профилактике и лечении некоторых вирусных заболеваний. Статья Е.Ю. Зяблицкой с соавторами-учёными и производственниками из Симферополя и Москвы показала эффективность использования метода ELISPOT «ТиграТест® SARS-CoV-2» для выявления скрытых форм коронавирусной инфекции.

Не уходит из научной повестки нашей страны и проблема туберкулёза, в том числе при его коморбидности с ВИЧ-инфекцией, чему посвящена статья Е.А. Бородулиной и соавт. (Самара). Есть проблема и с диагностикой псевдотуберкулёза и его вспышек, о чём свидетельствует статья Т.Ю. Загоскиной и соавт. (Иркутск) по использованию дот-иммуноанализа для экспресс-идентификации культур *Y. pseudotuberculosis*.

Мне кажется, что внимание читателей привлечёт статья Н.Б. Семёновой и соавт. (Красноярск, Новосибирск) по распространённости психосоматической коморбидности расстройств пищевого поведения и особенно подпороговых пищевых расстройств у школьников 11–17 лет. Особенностью клинических проявлений является частое отсутствие дефицита массы тела и коморбидность с болевым синдромом. Надеюсь, что вас заинтересует и статья Е.А. Горобец и О.Р. Есина (Казань) относительно связи уровня алекситимии у подростков с различными соматическими заболеваниями, что следует учитывать при оценке уровня алекситимии и центральной сенситизации у подростков с головными болями.

Несколько статей посвящены разработке и использованию методов не-лекарственного воздействия при различных заболеваниях и их моделировании. Это работы Н.С. Трибрат и соавт. (Симферополь, Казань) по влиянию глюкозо-электролитного напитка с растительными антиоксидантами на показатели артерий вертебробазиллярного бассейна после ступенчато-возрастающей нагрузки. Статья А.Э. Шобоева и соавт. (Бохан, Иркутск) доказывает, что метод рефлексотерапии в сравнении с физиотерапией более эффективен для восстановления функции глотания в постинсультном периоде.

Несколько статей посвящены хирургическим проблемам и их экспериментальному моделированию. В работе М.М. Бикбова и соавт. (Уфа) показана эффективность дозированной мышечно-конъюнктивальной резекции хряща верхнего века у пациентов с частичным птозом верхнего века. Также я бы выделил работу М.С. Дениско и соавт. (Томск) по анализу эффективности и цитокинового профиля при персонализированной клеточной терапии эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы.

И.А. Степанов и В.А. Белобородов (Иркутск) доказали, что спинальный жировой индекс позволяет прогнозировать риск развития септического спондилодисцита после выполнения чрескожной лазерной декомпрессии поясничных межпозвонковых дисков, что важно использовать в предоперационной подготовке.

Ряд работ посвящены хирургии желудочно-кишечного тракта: П.В. Колядко и соавт. (Нижевартовск, Омск) описали использование продольной резекции желудка для снижения массы тела и компенсации сахарного диабета 2-го типа; статья В.А. Ганкова и соавт. (Барнаул) посвящена оперативному лечению ущемлённых диафрагмальных грыж.

Одна из немногих экспериментальных работ этого выпуска – статья С.В. Нотовой и соавт. (Оренбург) – посвящена актуальной проблеме возникающего дисбаланса микроэлементного состава, в т. ч. цинка, в крови и печени крыс при высококалорийной диете.

Редкой (к сожалению) для нашего журнала является важная для организаторов здравоохранения статья авторов из Барнаула (Колядо Е.В. и соавт.) по применению цифровых технологий и созданию системы работы с нежелательными событиями и принятия управленческих решений по их устранению и предупреждению.

Как всегда, в выпуске есть интересные обзоры и метаанализы по различным клиническим и историческим вопросам, представленные авторами из Иркутска, Кургана, Твери, Волгограда и Екатеринбурга.

Большое спасибо авторам за проделанную работу и интерес к нашему журналу, а рецензентам – за квалифицированные рецензии в сжатые сроки.

Благодаря Вам журнал становится лучше и популярнее, о чём свидетельствует посещаемость его сайта.

Для цитирования: Колесников С.И. Предисловие главного редактора к № 1 (2023). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.1

EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE TO ISSUE 1, 2023

Sergey I. Kolesnikov

Academician of RAS

Dear readers!

Having studied the articles presented in this issue, I was not able to single out one leading article, since most of the published works are works of approximately the same, high level. Therefore, I will focus on those articles that may be of interest not only to narrow specialists, but also to a wider readership.

I will start with articles related to infectious pathology, which has not left the front pages of both scientific journals and popular publications. This applies to both COVID-19 and its consequences, as well as the newly threatening A/H1N1 influenza.

First of all, this is an article by D.D. Bryukhova et al. (Irkutsk) on the dynamics of humoral immunity in children during the spread of COVID-19. They proved the high intensity of the hidden epidemic process and the formation of relatively stable immunity, which, in my opinion, requires a separate discussion in terms of the proposed vaccination of the child population. In the work of T.I. Petelina et al. (Tyumen) it has been shown that the nature of the development of both psychological and cardiovascular complications after COVID-19 is determined by a prolonged vascular response, a violation of the rheological and metabolic properties of blood.

Naturally, the spread of infections requires the use of methods for assessing their possible dynamics, the formation of immunity and the correction of emerging disorders. Article by A.V. Malyarchikov and K.G. Shapovalov (Chita) is devoted to the increased risk of developing organ failure in severe pneumonia with *TLR4* Asp299Gly gene polymorphism in influenza A/H1N1. And in the work of V.Yu. Malygina et al. (Simferopol) revealed that the introduction of tauroside Sx1 saponin positively affects the functional activity of the spleen when mice are infected with the H1N1 influenza virus.

The review of A.M. Ziganshin et al. (Ufa, Chita) proves the prospects of using CRISPR-Cas9 technology in the prevention and treatment of certain viral diseases. Article by E.Yu. Zyablitskaya with co-authors-scientists and medical practitioners from Simferopol and Moscow showed the effectiveness of using the TigraTest® SARS-CoV-2 ELISPOT method to detect latent forms of coronavirus infection.

The problem of tuberculosis, including its comorbidity with HIV infection, does not leave the scientific agenda of our country, which is the subject of the article by E.A. Borodulina et al. (Samara). There is also a problem with the diagnosis of pseudotuberculosis and its outbreaks, as evidenced by the article by T.Yu. Zagoskina et al. (Irkutsk) on the use of dot-immunoassay for express identification of *Y. pseudotuberculosis* cultures.

It seems to me that the attention of readers will be attracted by the article by N.B. Semenova et al. (Krasnoyarsk, Novosibirsk) on the prevalence of psychosomatic comorbidity of eating disorders and especially subthreshold eating disorders in schoolgirls aged 11–17 years. A feature of clinical manifestations is the frequent absence of underweight and comorbidity with pain. I hope that you will also be interested in the article by E.A. Gorobets and O.R. Esin (Kazan) regarding the relationship between the level of alexithymia in adolescents and various somatic diseases, which should be taken into account when assessing the level of alexithymia and central sensitization in adolescents with headaches.

Several articles are devoted to the development and use of methods of non-drug intervention in various diseases and their modeling. These are the works of N.S. Tribat et al. (Simferopol, Kazan) on the effect of a glucose-electrolyte drink with plant antioxidants on the performance of the arteries of the vertebrobasilar system.

lar basin after a step-increasing load. Article by A.E. Shoboiev et al. (Bokhan, Irkutsk) proves that the method of reflexology in comparison with physiotherapy is more effective for restoring the function of swallowing in the post-stroke period.

Several articles are devoted to surgical problems and their experimental modeling. The work of M.M. Bikbov et al. (Ufa) shows the effectiveness of dosed muscle-conjunctival resection of the cartilage of the upper eyelid in patients with partial ptosis of the upper eyelid. I would also single out the work of M.S. Denisko et al. (Tomsk) on the analysis of efficacy and cytokine profile in personalized cell therapy for endothelial-epithelial corneal dystrophy.

I.A. Stepanov and V.A. Beloborodov (Irkutsk) proved that the spinal fat index allows predicting the risk of developing septic spondylodiscitis after percutaneous laser decompression of the lumbar intervertebral discs, which is important to use in preoperative preparation.

A number of works are devoted to surgery of the gastrointestinal tract: P.V. Kolyadko et al. (Nizhnevartovsk, Omsk) described the use of a longitudinal resection of the stomach to reduce body weight and compensate for type 2 diabetes mellitus; article by V.A. Gankov et al. (Barnaul) is devoted to the surgical treatment of strangulated diaphragmatic hernias.

One of the few experimental works in this issue is an article by S.V. Novotova et al. (Orenburg) devoted to the actual problem of the emerging imbalance of microelement composition, including zinc, in the blood and liver of rats with a high-calorie diet.

Rare for our journal (unfortunately) is an important article for healthcare organizers from Barnaul (Kolyado E.V. et al.) on the use of digital technologies and the creation of a system for working with undesirable events and making management decisions to eliminate and prevent them.

As always, this issue contains interesting reviews and meta-analyses on various clinical and historical issues presented by authors from Irkutsk, Kurgan, Tver, Volgograd and Yekaterinburg.

Many thanks to the authors for the work done and interest in our journal, and to the reviewers for qualified reviews in a short time.

Thanks to you, the journal is becoming better and more popular, as evidenced by the attendance of its website.

For citation: Kolesnikov S.I. Editor-in-Chief's preface to Issue 1, 2023. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.1

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Предисловие главного редактора к № 1 (2023). Колесников С.И. 5

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

Клеточный и гуморальный иммунитет при COVID-19 в Республике Крым. Зяблицкая Е.Ю., Кудлай Д.А., Колесник С.В., Макалиш Т.П., Максимова П.Е., Куницкая Ю.Е., Грицкевич О.Ю., Головкин И.О., Фомочкина И.И., Кубышкин А.В. 12

Нарушения пищевого поведения у школьниц 11–17 лет: распространённость, особенности клинических проявлений, психосоматическая коморбидность. Семёнова Н.Б., Слободская Е.Л., Резун Е.В. 20

БИОХИМИЯ

Влияние высококалорийной диеты на содержание химических элементов и металло-лигандные формы цинка в сыворотке крови и печени крыс линии Wistar. Нотова С.В., Маршинская О.В., Казакова Т.В., Шейда Е.В. 29

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА

Перспективы применения системы CRISPR-Cas9 в лечении вирусных заболеваний человека. Зиганшин А.М., Мулюков А.Р., Омаров М.А., Мудров В.А., Халитова Р.Ш. 40

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Использование дот-иммуноанализа при расшифровке вспышки псевдотуберкулёза в Томской области. Загоскина Т.Ю., Марков Е.Ю., Андреевская Н.М., Климов В.Т., Николаев В.Б., Долгова Т.М., Колесникова О.Б., Гаврилова О.В., Крюкова А.В., Попова Ю.О., Старикина О.А., Дорощенко А.А., Чеснокова М.В., Балахонов С.В. 51

Лучевая диагностика туберкулёза в скрининге пациентов с ВИЧ-инфекцией. Бородулина Е.А., Кузнецова А.Н., Бородулин Б.Е. 58

Оценка психоэмоционального состояния пациентов, перенёсших COVID-19-ассоциированную пневмонию, во взаимосвязи с лабораторными показателями. Петелина Т.И., Гуськова О.А., Мусихина Н.А., Щербинина А.Е., Гаранина В.Д., Гапон Л.И., Ярославская Е.И. 66

Роль полиморфизма гена Toll-подобного рецептора 4 в развитии органной дисфункции у больных тяжёлой

CONTENTS

EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

Editor-in-Chief's preface to Issue 1, 2023. Kolesnikov S.I. 5

DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

Cell-mediated and humoral immunity during COVID-19 in the Republic of Crimea. Zyablitskaya E.Yu., Kudlay D.A., Kolesnik S.V., Makalish T.P., Maksimova P.E., Kunitskaya Yu.E., Gritskovich O.Yu., Golovkin I.O., Fomochkina I.I., Kubyshkin A.V. 12

Eating disorders in 11–17 year old schoolgirls: Prevalence, features of clinical manifestations, psychosomatic comorbidity. Semenova N.B., Slobodskaya H.R., Rezun E.V. 20

BIOCHEMISTRY

The effect of a high-calorie diet on the total content of chemical elements and metal-ligand forms of zinc in the blood serum and liver of Wistar rats. Notova S.V., Marshinskaia O.V., Kazakova T.V., Sheida E.V. 29

GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

Prospects for using CRISPR-Cas9 system in the treatment of human viral diseases. Ziganshin A.M., Mulyukov A.R., Omarov M.A., Mudrov V.A., Khalitova R.Sh. 40

INFECTIOUS DISEASES

Using dot-immunoassay in decoding the outbreak of pseudotuberculosis in the Tomsk region. Zagoskina T.Yu., Markov E.Yu., Andreevskaya N.M., Klimov V.T., Nikolaev V.B., Dolgova T.M., Kolesnikova O.B., Gavrilova O.V., Kryukova A.V., Popova Yu.O., Starikova O.A., Doroshchenko A.A., Chesnokova M.V., Balakhonov S.V. 51

X-ray diagnostics of tuberculosis in the screening of patients with HIV infection. Borodulina E.A., Kuznetsova A.N., Borodulin B.E. 58

Assessment of the psycho-emotional state of patients after COVID-19-associated pneumonia in relationship with laboratory indicators. Petelina T.I., Guskova O.A., Musikhina N.A., Shcherbinina A.E., Garanina V.D., Gapon L.I., Yaroslavskaya E.I. 66

The role of Toll-like receptor 4 gene polymorphism in the development of organ dysfunction in patients with severe

пневмонией при гриппе A/H1N1. *Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г.*

79

pneumonia associated with A/H1N1 influenza. *Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G.*

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Изменение реактивности артерий вертебробазиллярного бассейна при приёме глюкозо-электролитного напитка с добавлением антиоксидантных растительных экстрактов при нагрузочном тестировании субмаксимальной мощности. *Трибрат Н.С., Бирюкова Е.А., Хусаинов Д.Р., Мишин Н.П., Нагаева Е.И., Бурцева Е.В., Кушнир С.К.*

86

MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

Changes in the reactivity of the vertebrobasilar arteries when using glucose-electrolyte drink with antioxidant plant extracts during submaximal exercise test. *Tribrat N.S., Birukova E.A., Khusainov D.R., Mishin N.P., Nagayeva E.I., Burtseva E.V., Kushnir S.K.*

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Влияние акупунктуры на коррекцию постинсультной дисфагии в сравнении с методами физического воздействия. *Шобоев А.Э., Павлов П.Ф., Киргизова О.Ю.*

101

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

The effect of acupuncture on the correction of post-stroke dysphagia compared to methods of physical influence *Shoboev A.E., Pavlov P.F., Kirgizova O.Yu.*

Роль спинального жирового индекса в прогнозировании риска развития септического спондилита после выполнения чрескожной лазерной декомпрессии поясничных межпозвонковых дисков. *Степанов И.А., Белобородов В.А.*

108

The role of spine adipose index in predicting the risk for septic spondylodiscitis after lumbar percutaneous laser disc decompression. *Stepanov I.A., Beloborodov V.A.*

ОНКОЛОГИЯ

Предшественники, пути канцерогенеза и молекулярные маркеры плоскоклеточной карциномы вульвы. Литературный обзор. *Пахарукова М.И., Юшков Б.Г., Бейкин Я.Б.*

117

ONCOLOGY

Precursors, pathways of carcinogenesis and molecular markers of vulvar squamous cell carcinoma. Literature review *Pakharukova M.I., Yushkov B.G., Beikin Ya.B.*

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Динамика локального цитокинового профиля при эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы на фоне персонифицированной терапии с использованием клеточных технологий. *Дениско М.С., Жигальская Т.А., Кривошеина О.И.*

127

OPHTHALMOLOGY

Features of the local cytokine profile of patients with bullous keratopathy by using personalized therapy with cellular technologies. *Denisko M.S., Zhigalskaya T.A., Krivosheina O.I.*

Результаты хирургического лечения птоза верхнего века методом дозированной мышечно-конъюнктивной резекции хряща верхнего века. *Бикбов М.М., Ишбулатов Р.Ш., Лукьянова Е.Э.*

134

Results of surgical treatment of ptosis of the upper eyelid by the dosed muscle-conjunctival resection of the upper cartilage *Bikbov M.M., Ishbulatov R.Sh., Lukyanova E.E.*

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

Алекситимия и психосоматические заболевания у подростков: первичные головные боли. *Горобец Е.А., Есин О.Р.*

140

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

Alexithymia and psychosomatic diseases in adolescents: primary headaches. *Gorobets E.A., Esin O.R.*

Диагностика психогенных (функциональных) расстройств походки. *Савков В.С.*

148

Diagnosis of psychogenic (functional) gait disorders. *Savkov V.S.*

СТОМАТОЛОГИЯ

Распространённость зубочелюстных аномалий в условиях продолжительного поступления вариатив-

DENTISTRY

Prevalence of malocclusions under conditions of prolonged introduction of systemic fluorides in vari-

ных концентраций системных фторидов: обзор литературы. *Беляев В.В., Гаврилова О.А., Беляев И.В., Мяло О.А., Эль-Айди М.А.*

158

able concentrations: Literature review. *Belyaev V.V., Gavrilova O.A., Belyaev I.V., Myalo O.A., El-Aydi M.A.*

ХИРУРГИЯ

SURGERY

Вакуум-ассистированная лапаростомия при тяжёлой травме живота и ургентной абдоминальной патологии с компартмент-синдромом, перитонитом и сепсисом: сравнительные аспекты с другими вариантами многоэтапного хирургического лечения (систематический обзор и метаанализ). *Маскин С.С., Александров В.В., Матюхин В.В., Дербенцева Т.В., Рашид А., Сигаев С.М., Бирюлев Д.С.*

170

Vacuum-assisted laparostomy in severe abdominal trauma and urgent abdominal pathology with compartment syndrome, peritonitis and sepsis: Comparison with other options for multistage surgical treatment (systematic review and meta-analysis). *Maskin S.S., Aleksandrov V.V., Matyukhin V.V., Derbentseva T.V., Rachid A., Sigaev S.M., Biriulev D.S.*

Видеолапароскопическое оперативное лечение ущемлённой паразофагеальной грыжи пищевого отверстия диафрагмы (клиническое наблюдение). *Ганков В.А., Шестаков Д.Ю., Андреасян А.Р., Цеймах Е.А.*

204

Videolaparoscopic surgical treatment of strangulated paraesophageal hiatal hernia (clinical observation). *Gankov V.A., Shestakov D.Yu., Andreasyan A.R., Tseymakh E.A.*

Результаты продольной резекции желудка у пациентов с ожирением в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе: ретроспективное когортное registry-based исследование. *Колядко П.В., Деговцов Е.Н., Колядко В.П., Никитина Ю.П., Сатинов А.В.*

211

Results of sleeve gastrectomy in obese patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: Retrospective cohort registry-based study. *Kolyadko P.V., Degovtsov E.N., Kolyadko V.P., Nikitina Yu.P., Satinov A.V.*

ЭКОНОМИКА И МЕНЕДЖМЕНТ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

ECONOMICS AND MANAGEMENT IN PUBLIC HEALTH SERVICE

Организация работы с нежелательными событиями в системе внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности с применением цифровых технологий. *Колядо Е.В., Пелеганчук В.А., Шульц Т.Е., Повалихин А.Н., Лазарева В.В.*

218

Organization of work with undesired events within the system of medical activities quality and safety internal control with the use of digital technology. *Kolyado E.V., Peleganchuk V.A., Shults T.E., Povalikhin A.N., Lazareva V.V.*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL RESEARCHES

Патологические изменения селезёнки у мышей, заражённых гриппом, на фоне применения сапонина таурозида Sx1. *Малыгина В.Ю., Сатаева Т.П., Макалиш Т.П., Кальфа М.А., Кубышкин А.В., Рыбалко С.Ю., Кирсанова М.А.*

228

Pathological changes of the spleen in mice infected with influenza against the background of the use of saponin tauroside Sx1. *Malygina V.Yu., Sataieva T.P., Makalish T.P., Kalfa M.A., Kubyshkin A.V., Rybalko S.Yu., Kirsanova M.A.*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

EPIDEMIOLOGY

Оценка показателей специфического гуморального иммунитета против COVID-19 у детей в период распространения новой коронавирусной инфекции в Иркутской области (2020–2021 гг.). *Брюхова Д.Д., Дубровина В.И., Киселёва Н.О., Пятидесятникова А.Б., Корытов К.М., Балахонов С.В.*

239

Assessment of indicators of specific humoral immune against COVID-19 in children during the distribution of a new coronavirus infection in the Irkutsk region (2020–2021). *Bryukhova D.D., Dubrovina V.I., Kiseleva N.O., Pyatidesyatnikova A.B., Korytov K.M., Balakhonov S.V.*

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ

HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

История развития биомеханических исследований в Центре Илизарова (к 100-летию академика Г.А. Илизарова). *Щурова Е.Н., Долганова Т.И., Долганов Д.В., Менщикова Т.И.*

247

History of biomechanical research at the Ilizarov Centre (to the 100th anniversary of Academician G.A. Ilizarov). *Shchurova E.N., Dolganova T.I., Dolganov D.V., Menshchikova T.I.*

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

КЛЕТОЧНЫЙ И ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ COVID-19 В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

Зяблицкая Е.Ю.¹,
Кудлай Д.А.^{2,3},
Колесник С.В.⁴,
Макалиш Т.П.¹,
Максимова П.Е.¹,
Куницкая Ю.Е.¹,
Грицкевич О.Ю.¹,
Головкин И.О.¹,
Фомочкина И.И.¹,
Кубышкин А.В.¹

¹ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (295007, г. Симферополь, пр. Вернадского, 4, Россия)

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

³ ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России (115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Россия)

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Зяблицкая Евгения Юрьевна,
e-mail: evgu79@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Пандемия COVID-19 (coronavirus disease 2019) послужила стимулом к разработке высокоэффективных количественных методов оценки адаптивного иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2).

С целью оценки гуморального звена иммунного ответа широко применяют различные методы детекции иммуноглобулинов классов А, М, G. Для оценки уровня Т-клеток, специфически отвечающих на антигены вируса SARS-CoV-2, наиболее доступным и эффективным методом представляется ELISPOT.

Цель работы. Оценить клеточный и гуморальный иммунитет при COVID-19 у жителей Республики Крым.

Методы. Выполнено исследование на 24 добровольцах: определяли наличие антител к коронавирусу методом иммуноферментного анализа (ИФА) и наличие контакта с белками коронавируса методом ELISPOT «ТиграТест® SARS-CoV-2» (АО «Генериум», Россия). Для ретроспективного исследования гуморального иммунитета в популяции оценили 10 000 ИФА-тестов (ЗАО «ЭКОлаб» IgM и IgG, Россия), выполненных в нашей лаборатории за период с июля 2020 по январь 2022 г.

Результаты. Полученные результаты показывают эффективность использования метода ELISPOT для выявления скрытых форм коронавирусной инфекции. При этом следует отметить, что есть статистически значимая связь между сроками заболевания и количеством спотов в обеих панелях антигенов. После вакцинации против COVID-19 клеточный иммунитет сохраняется до 6 месяцев и более.

Выводы. В результате исследования установлено, что на протяжении 2021 г. уровень иммунизации населения Республики Крым против COVID-19 существенно повысился; возросла доля жителей, имеющих положительный тест на IgG, – с 27 % до 87 %. Результаты исследований методом ELISPOT с использованием набора реагентов для выявления *in vitro* в крови Т-лимфоцитов, специфически отвечающих на антигены вируса SARS-CoV-2 («ТиграТест® SARS-CoV-2»), показали, что данная методика является более чувствительной, чем метод ИФА, способна выявлять перенесённые в скрытой форме заболевания.

Ключевые слова: клеточный иммунитет, COVID-19, SARS-CoV-2 ELISPOT, ТиграТест

Для цитирования: Зяблицкая Е.Ю., Кудлай Д.А., Колесник С.В., Макалиш Т.П., Максимова П.Е., Куницкая Ю.Е., Грицкевич О.Ю., Головкин И.О., Фомочкина И.И., Кубышкин А.В. Клеточный и гуморальный иммунитет при COVID-19 в Республике Крым. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 12-19. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.2

Статья поступила: 17.10.2022

Статья принята: 20.02.2023

Статья опубликована: 02.03.2023

CELL-MEDIATED AND HUMORAL IMMUNITY DURING COVID-19 IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

Zyablitskaya E.Yu.¹,
Kudlay D.A.^{2,3},
Kolesnik S.V.⁴,
Makalish T.P.¹,
Maksimova P.E.¹,
Kunitskaya Yu.E.¹,
Gritskevich O.Yu.¹,
Golovkin I.O.¹,
Fomochkina I.I.¹,
Kubyshkin A.V.¹

¹ V.I. Vernadsky Crimean Federal University
(Vernadsky ave. 4, 295007 Simferopol,
Russian Federation)

² I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University (Sechenov University)
(Trubetskaya str. 8 build. 2, Moscow 119991,
Russian Federation)

³ National Research Center Institute
of Immunology Federal Medical-Biological
Agency of Russia (Kashirskoe Highway 24,
Moscow 115522, Russian Federation)

⁴ National Medical Research Center
for Obstetrics, Gynecology and Perinatology
named after Academician V.I. Kulakov
(Academika Oparina str. 4, Moscow 117997,
Russian Federation)

Corresponding author:
Evgenia Yu. Zyablitskaya,
e-mail: evgu79@mail.ru

ABSTRACT

The COVID-19 (coronavirus disease 2019) pandemic has spurred the development of highly effective quantitative methods for assessing the adaptive immune response to the SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) virus. In order to assess the humoral component of the immune response, various methods for detecting immunoglobulins A, M, G are widely used. ELISPOT seems to be the most accessible and effective method to assess the level of T cells that specifically respond to the SARS-CoV-2 virus antigens.

The aim. To assess cell-mediated and humoral immunity in COVID-19 in residents of the Republic of Crimea.

Methods. The study was performed on 24 volunteers: the presence of coronavirus antibodies was determined by ELISA method, and the presence of contact with coronavirus proteins – by the ELISPOT “TigraTest® SARS-CoV-2” method (Generium, Russia). For retrospective study of humoral immunity in the population, we assessed 10 000 ELISA tests (ECOLab IgM and IgG, Russia) performed in our laboratory for the period from July 2020 to January 2022.

Results. The results show the effectiveness of using the ELISPOT method to detect latent forms of coronavirus infection. It is important to note that there is statistically significant relationship between the timing of the disease and the number of spots in both antigen panels. After vaccination against SARS-CoV-2, cell-mediated immunity lasts up to 6 months or more.

Conclusions. As a result of the study, it was found that during 2021, the level of immunization of the population of the Republic of Crimea against COVID-19 has significantly increased; the proportion of residents who have positive IgG test has increased from 27 % to 87 %. The results of ELISPOT studies using a set of reagents for in vitro detection of blood T-lymphocytes that specifically respond to SARS-COV-2 virus antigens (“TigraTest® SARS-CoV-2”) showed that this method is more sensitive than ELISA in detecting latent diseases.

Key words: cell-mediated immunity, COVID-19, SARS-CoV-2 ELISPOT, TigraTest

For citation: Zyablitskaya E.Yu., Kudlay D.A., Kolesnik S.V., Makalish T.P., Maksimova P.E., Kunitskaya Yu.E., Gritskevich O.Yu., Golovkin I.O., Fomochkina I.I., Kubyshkin A.V. Cell-mediated and humoral immunity during COVID-19 in the Republic of Crimea. *Acta bio-medica scientifica*. 2023; 8(1): 12-19. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.2

Received: 17.10.2022
Accepted: 20.02.2023
Published: 02.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения иммунного ответа в период пандемии COVID-19 (coronavirus disease 2019) заключается в ценности прогнозирования возможности заболевания и тяжести болезни для определения сроков вакцинации у людей в зависимости от наличия специфического иммунитета к SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), а также оно чрезвычайно важно для эпидемиологических прогностических популяционных исследований.

Структурные и молекулярные характеристики SARS-CoV-2, а также этапы адаптивного иммунного ответа явились основой для разработки различных лабораторных диагностических методов оценки иммунитета при COVID-19 [1]. В результате перенесённого COVID-19 формируется иммунитет, упрощённая структура которого включает: 1) иммуноглобулины (Ig) классов A, G, M; 2) SARS-CoV-2-специфичные Т-клетки CD8⁺ и CD4⁺; 3) В-клетки [2]. Для изучения специфического иммунитета наибольшее распространение получили методы определения специфических антител и выявления активированных Т-клеток. Базовыми объектами исследования стали SARS-CoV-2-специфичные антитела IgA, IgM, IgG, определяемые методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также Т-клетки, синтезирующие интерферон γ (IFN- γ) в ответ на антигены вируса SARS-CoV-2 [3, 4].

С развитием пандемии наблюдали быструю эволюцию ИФА-методов – от качественного скрининга суммарных антител IgA, IgM, IgG к вирусу до количественного выявления нейтрализующих антител IgG в том числе к рецептор-связывающему домену (RBD, receptor-binding domain) белка S SARS-CoV-2 [5]. Позже в исследовательских целях для оценки нейтрализующей способности сыворотки стал применяться метод PNA (pseudovirus neutralization assay), когда псевдовирус SARS-CoV-2 инфицирует клетки, экспрессирующие рецептор ACE2, а после инкубации с тестируемой сывороткой на основе значения люминесценции производят расчёт степени нейтрализации псевдовируса [6].

Для исследования клеточного иммунного ответа актуальны три метода: проточная цитометрия (по пролиферативному ответу Т-хелперов (CD4⁺) и Т-киллеров (CD8⁺) на рестимуляцию антигена *in vitro*); IGRA-ELISPOT (interferon-gamma release assay) (по количеству продуцирующих IFN- γ антиген-специфических Т-клеток среди мононуклеаров периферической крови (PBMC, peripheral blood mononuclear cell) и ELISA (по изменению концентрации IFN- γ в ответ на стимуляцию Т-клеток антигеном возбудителя) [5].

Крупные исследования, описанные в литературе, свидетельствуют, что на 21-й день от начала заболевания плазма около 30 % людей, перенёвших COVID-19, имеет низкие титры нейтрализующих антител, специфичных для SARS-CoV-2, или не содержит их вовсе [7, 8]. COVID-19 вызывает выраженный Т-клеточный ответ, устойчивый до 15 месяцев [9], Т-клетки широко продуцируются в ответ на инфекцию и вакцинацию [10], а тест-

системы на основе IGRA-ELISPOT выявляют на 51 % больше людей, перенесших COVID-19, чем ИФА-тесты на IgG [11]. В этой связи SARS-CoV-2-специфические Т-клетки могут быть более чувствительным маркером перенесённого COVID-19, а методы их выявления дополняют серологию в комплексной лабораторной диагностике иммунного ответа на SARS-CoV-2.

Республика Крым была изолирована от материковой части страны в период пандемии вне курортного сезона в 2020 и 2021 гг. в связи с ограничениями перемещения. С мая по сентябрь, напротив, происходила резкая смена эпидемиологической обстановки в связи с активной сезонной миграцией людей в курортный регион, что отразилось на специфике популяционного иммунитета, изучению которого посвящена работа в сравнении методов определения клеточного и гуморального иммунного ответа.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить клеточный и гуморальный иммунитет при COVID-19 у жителей Республики Крым.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для сравнительной оценки лабораторных методов диагностики иммунного ответа летом 2021 г. выполнено исследование на 24 добровольцах (сотрудниках университета) – 10 мужчин и 14 женщин – с известным анамнезом в отношении COVID-19 и вакцинации. Добровольцы давали информированное согласие на исследование, на базе университетской клиники у них брали венозную кровь в две герметичные пробирки (с коагулянтом с цитратом натрия). Анализ на наличие гуморального и Т-клеточного иммунитета методами ИФА и ELISPOT проводили в Центральной научно-исследовательской лаборатории. Критериями включения были возраст 20–40 лет; отсутствие какого-либо заболевания в острой фазе. Исследование проводили согласно инструкциям наборов реагентов: 1) ЗАО «ЭКОлаб» IgM и IgG для выявления иммуноглобулинов к различным компонентам коронавируса SARS-CoV-2, в том числе поствакцинальных антител к белку S методом ИФА; 2) «Тигратест® SARS-CoV-2» (АО «Генериум») для *in vitro* выявления Т-лимфоцитов, специфически отвечающих на антигены вируса SARS-CoV-2. Это версия ИФА метода IGRA ELISPOT (Interferon Gamma Release Assay, Enzyme-Linked Spot analysis), в котором цитокин интерферон-гамма (IFN- γ) с одной стороны связывается на поверхности мембраны культурального планшета рядом с секретирующими его клетками, а с другой стороны, IFN- γ связывается с другими антителами, конъюгированными со щелочной фосфатазой. Обработка хромогенным субстратом, который преобразуется щелочной фосфатазой в окрашенное пятно нерастворимого преципитата в месте реакции, дает возможность увидеть реакцию. Каждое пятно (спот) является отпечатком одной

Т-клетки, секретирующей IFN- γ в ответ на контакт с антигеном вируса, а подсчет пятен количественно характеризует содержание специфических для антигенов SARS-CoV-2 CD4+ и CD8+ Т-клеток в крови. Результатом анализа является подсчет количества пятен в лунках с контролями и антигенами.

Для исследования гуморального иммунитета в популяции оценили 10 000 ИФА-тестов (ЗАО «ЭКОлаб» IgM и IgG), выполненных в нашей лаборатории за период с июля 2020 по январь 2022 г. жителям Крыма без признаков респираторного заболевания, обратившимся с целью верификации перенесённого ранее COVID-19 в субклинической форме или без подтверждения методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), для планирования вакцинации или оценки ее эффективности. В исследование включены все совершеннолетние пациенты, обратившиеся в лабораторию с целью оценки специфического иммунитета к SARS-CoV-2. Средний возраст пациентов составил $38 \pm 9,8$ года во все периоды исследования. Соотношение мужчин к женщинам составило 4 : 5.

Статистическую обработку выполнили с использованием Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Методом Шапиро – Уилка определяли нормальность распределения признака: количество спотов в лунках с антигеном к пептиду белка S (АГ1) и с антигеном к пептидам белков N, М, ОЗ, О7 (АГ2) при оценке клеточного иммунитета. Отличия между группами пациентов (1-я группа – не болели, не вакцинировались; 2-я группа – не болели, вакцинировались; 3-я группа – болели, не вакцинировались; 4-я группа – болели, а после вакцинировались) оценивали методом Краскела – Уоллиса. Влияние факторов на количество спотов в лунках с антигенами оценивали методом ANOVA. Контролируемыми факторами считали наличие и сроки заболевания и вакцинации (из анамнеза). Статистически значимыми считали отличия при $p \leq 0,05$.

В работе были соблюдены этические нормы; участники подписывали добровольное информированное согласие, а работа получила одобрение этического комитета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (Протокол № 4 от 12.04.2022).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении клеточного иммунитета, согласно анамнезу, исследуемые распределились следующим образом: 1-я группа (не болели, не вакцинировались) – 12 % ($n = 3$); 2-я группа (не болели, вакцинировались) – 21 % ($n = 5$); 3-я группа (болели, не вакцинировались) – 38 % ($n = 9$); 4-я группа (болели, а после вакцинировались) – 29 % ($n = 7$).

Важно отметить, что исследование выполнено спустя 12 месяцев от начала пандемии в Крыму, и уровень антител на 100 % отразил анамнез продолжительностью 6 месяцев; более долгие периоды после болезни исследованы не были. То есть у всех лиц 1-й груп-

пы уровень антител был негативный, а у лиц 2-й, 3-й, 4-й групп позитивный уровень IgM или IgG выявлен лишь в случае перенесённого заболевания (с ПЦР-подтверждением) или вакцинации в период последнего полугодия. В случае болезни или вакцинации в более ранний период у лиц 2-й, 3-й, 4-й групп уровень антител был негативным. Для однородности исследования в число вакцинированных добровольцев вошли только лица, привитые двумя компонентами вакцины Спутник V.

В результате исследования методом ELISPOT, согласно его интерпретации, группы «перераспределились»: 1-я группа – 4 % ($n = 1$); 2-я группа – 17 % ($n = 4$); 3-я группа – 46 % ($n = 11$); 4-я группа – 33 % ($n = 8$). Лишь 1 человек не имел клеточного иммунитета, у остальных (здоровых по данным анамнеза и лабораторных исследований на наличие антител к коронавирусу) выявились споты в лунках с АГ1 и АГ2 в количествах, свидетельствующих о субклинически перенесённом заболевании. Среди лиц 2-й группы 1 из 5 человек имел споты в панели АГ2, что свидетельствует о перенесённом после вакцинации заболевании в скрытой форме. Среди лиц 3-й и 4-й групп совпадение результатов исследования и данных анамнеза оказалось полным, но эти группы увеличились за счёт лиц, которые ранее составляли 1-ю и 2-ю группы (по данным анамнеза и уровню антител). При этом следует отметить, что есть статистически значимая связь между сроками заболевания и количеством спотов в обеих панелях антигенов у лиц 3-й группы и в панели АГ2 у пациентов 4-й группы. Так, чем больше времени прошло с момента выздоровления, тем меньшее количество активированных Т-клеток обнаруживали. Количество спотов в панели антигенов к белку S у вакцинированных лиц составляло от 35 до 75 штук даже через 6 месяцев после вакцинации (рис. 1).

Результаты статистики представлены на рисунках 2 и 3. При сравнении числа спотов в лунках с АГ1 и АГ2 между группами выяснилось, что в группе вакцинированных число спотов в лунке АГ1 статистически значимо выше, чем у лиц 1-й и 3-й групп, не получавших вакцину. Люди из 3-й группы, переболевшие ПЦР-подтверждённой коронавирусной инфекцией, имели статистически значимо большее количество спотов в лунках с АГ2, чем лица из групп не болевших ранее, либо болевших в скрытой форме. Однофакторный анализ ANOVA показал статистически значимое влияние наличия заболевания и его сроков на количество спотов в лунке с АГ2 ($F = 12,40$ и $F = 7,88$ соответственно). Наличие и сроки вакцины оказывают статистически значимое влияние на количество спотов к обоим панелям антигенов ($F = 21,98$ для АГ1 и $F = 21,01$ для АГ2). При этом стоит отметить, что при вакцинации количество спотов в лунке с АГ1 к белку S статистически значимо выше, а в лунке с АГ2 к пептидам белков N, М, ОЗ, О7 – наоборот, статистически значимо ниже, чем при её отсутствии. Срок вакцины оказывает аналогичное влияние, однако степень его значительно ниже ($F = 10,10$ для АГ1 и $F = 5,05$ для АГ2).

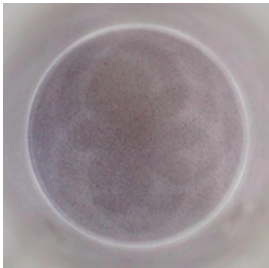
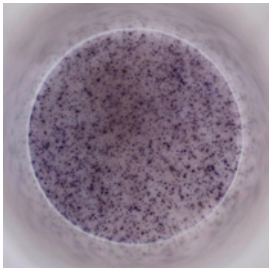
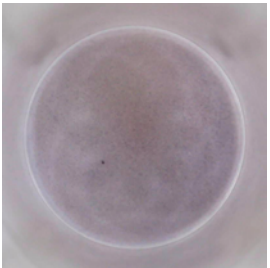
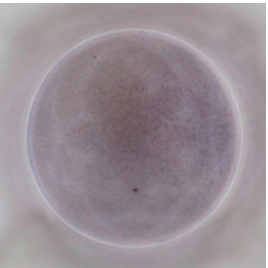
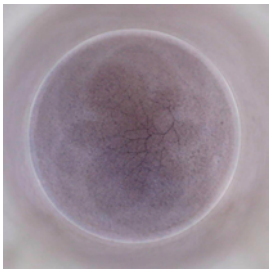
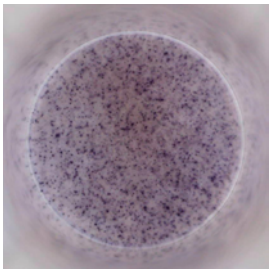
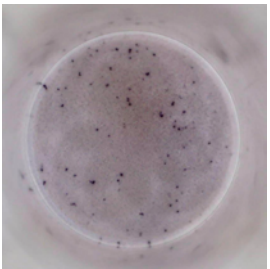
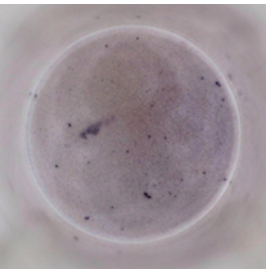
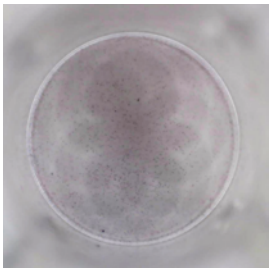
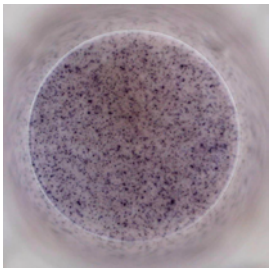
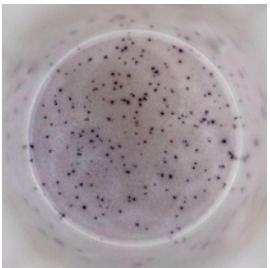
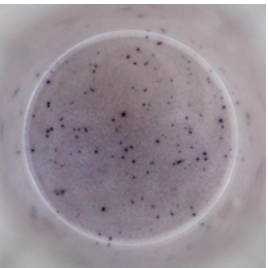
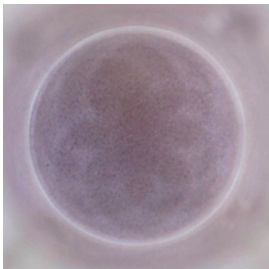
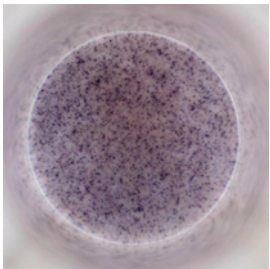
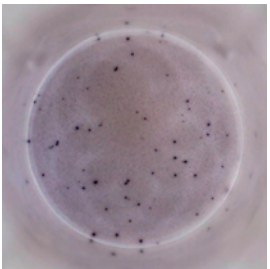
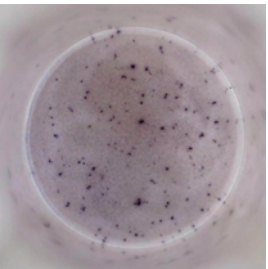
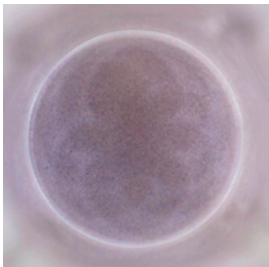
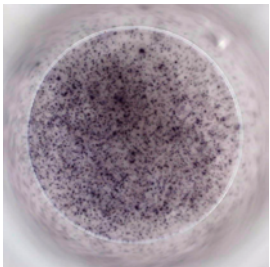
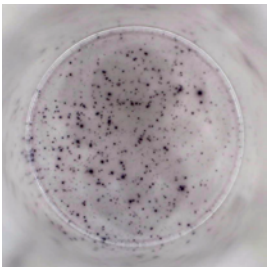
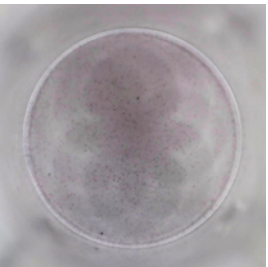
Пациент	Негативный контроль	Позитивный контроль	Панель антигенов № 1 (пептиды белка S)	Панель антигенов № 2 (пептиды белков N, M, O3, O7)
Не болел, не вакцинирован	 2	 > 100	 1	 1
Болел за 6 мес. до исследования, вакцинирован за 1 мес. до исследования	 0	 > 100	 35	 10
Вакцинирован за 4 мес. до исследования, переболел за 2 мес. до исследования	 0	 > 100	 75	 25
Не вакцинирован, перенёс заболевание за 3 мес. до исследования	 0	 > 100	 31	 40
Не болел, вакцинирован за 3 мес. до исследования	 0	 > 100	 53	 1

РИС. 1.

Результаты исследований на примере пациентов из различных групп: фотографии лунок после инкубации лимфоцитов с антигенами и визуализации активированных на выработку интерферона клеток цветными метками; ув. 20×

FIG. 1.

The results of studies on the example of patients from different groups: photographs of wells after incubation of lymphocytes with antigens and visualization of cells activated for the interferon production with color marks; magnification 20×

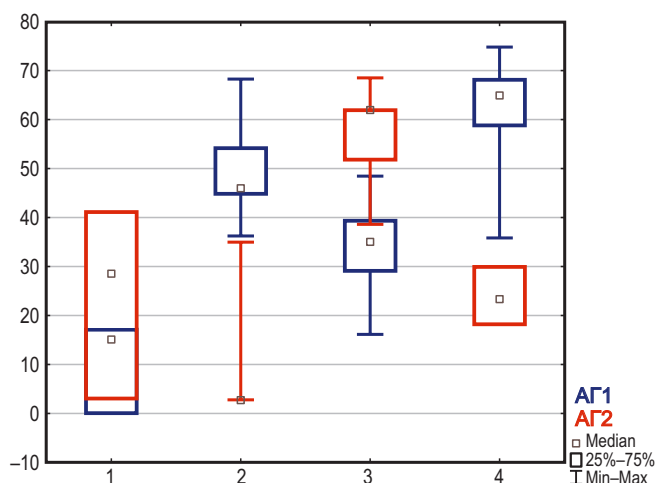


РИС. 2.

Средние показатели количества спотов в лунках с антигенами к белку S (АГ1) и к белкам N, M, Orf3a, Orf7a (АГ2)

FIG. 2.

Mean values of the spots number in wells with antigens to S-protein (AG1) and to N-, M-, Orf3a- and Orf7a-proteins (AG2)

Исследование гуморального иммунитета показало прогрессивное нарастание иммунизации населения Республики Крым. В осенне-зимний период 2020–2021 гг. положительный тест на какой-либо класс антител имели 27 % пациентов ($n = 4499$), у большинства преобладали IgG; весной 2021 г. процент положительных проб составил 47 % ($n = 1760$) с преобладанием IgG и суммарных поствакцинальных антител. Процент положительных проб нарастал летом и осенью 2021 г. до 61–63 % ($n = 2286$); к зиме 2021–2022 г. он достиг 87 %. ($n = 1455$). Положительная динамика данных мониторинговых показателей в Республике Крым свидетельствует об активной иммунизации населения, и рост числа иммунизированных лиц до 80–87 % совпал с резким спадом, фактически прекращением, волны эпидемии в регионе.

ВЫВОДЫ

В результате исследования было установлено, что на протяжении 2021 г. уровень иммунизации на-

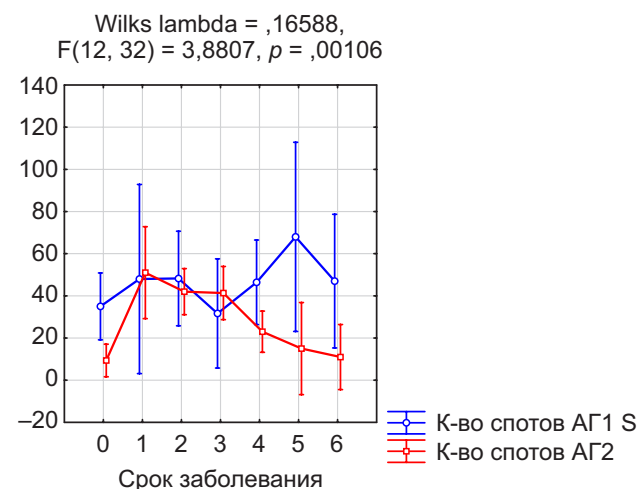
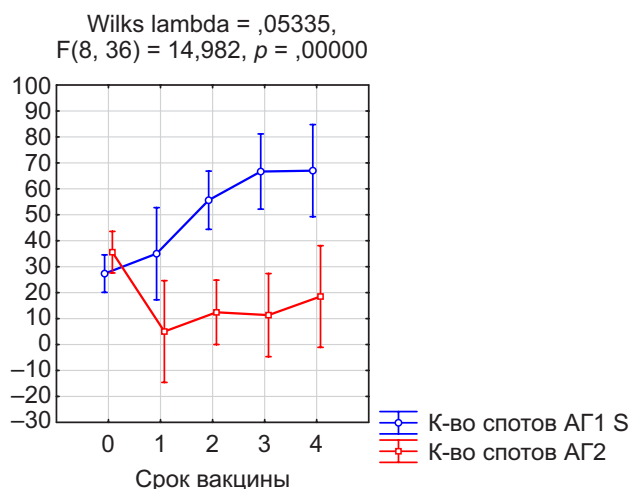
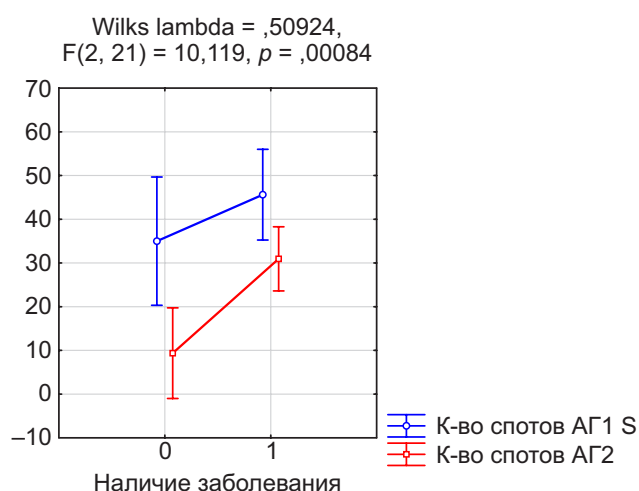
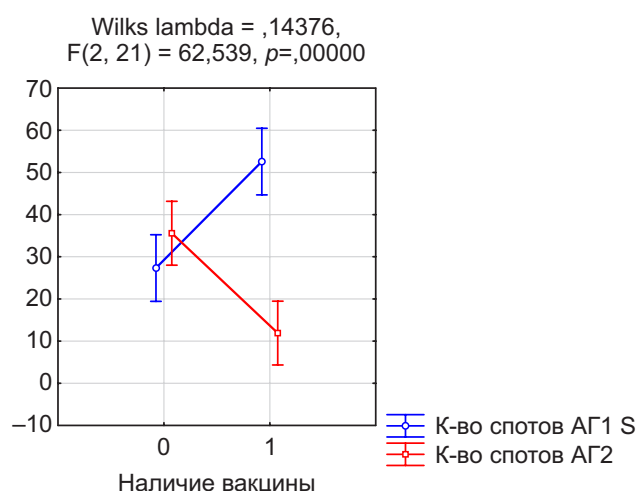


РИС. 3.

Степень влияния различных факторов (наличие и сроки заболевания, наличие и сроки вакцинации) на количество спотов (активированных Т-клеток) к панелям АГ1 и АГ2

FIG. 3.

The degree of influence of various factors (the presence and timing of the disease, the presence and timing of vaccination) on the spots number (activated T-cells) to AG1 and AG2 panels

селения Республики Крым против COVID-19 повысился, возросла доля жителей, имеющих положительный тест на IgG (с 27 % до 87 %). Результаты исследований методом ELISPOT с использованием набора реагентов для выявления *in vitro* в крови Т-лимфоцитов, специфически отвечающих на антигены вируса SARS-CoV-2 («ТиграТест® SARS-CoV-2»), показали, что данная методика является более чувствительной, чем метод ИФА, способна выявлять перенесённые в скрытой форме заболевания.

Финансирование

Работа поддержана программой «Приоритет 2030» № 075-15-2021-1323.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Falzone L, Gattuso G, Tsatsakis A, Spandidos DA, Libra M. Current and innovative methods for the diagnosis of COVID-19 infection (review). *Int J Mol Med*. 2021; 47(6): 100. doi: 10.3892/ijmm.2021.4933
2. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Андропова Н.В., Анисимова Е.Н., и др. *Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов*. Красноярск: Поликор; 2021.
3. Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(10): 581-582. doi: 10.1038/s41577-020-00436-4
4. Hai-Qiong Yu, Bao-Qing S, Zhang-Fu F, Jin-Cun Z, Xiao-Yu L, Yi-Min L, et al. Distinct features of SARSCoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2020; 56(2): 2001526. doi: 10.1183/13993003.01526-2020
5. Kudlay D, Kofiadi I, Khaitov M. Peculiarities of the T cell immune response in COVID-19. *Vaccines*. 2022; 10(2): 242. doi: 10.3390/vaccines10020242
6. Donofrio G, Franceschi V, Macchi F, Russo L, Rocci A, Marchica V, et al. A simplified SARS-CoV-2 pseudovirus neutralization assay. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(4): 389. doi: 10.3390/vaccines9040389
7. Martynova E, Hamza S, Garanina EE, Kabwe E, Markelova M, Shakirova V, et al. Long term immune response produced by the SputnikV vaccine. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(20): 11211. doi: 10.3390/ijms222011211
8. Tikhvatulina AI, Dolzhikova IV, Shcheblyakova DV, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, Kovyreshina AV, et al. An open, non-randomised, phase 1/2 trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of single-dose vaccine "Sputnik Light" for prevention of coronavirus infection in healthy adults. *Lancet Reg Health Eur*. 2021; 11: 100241. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100241
9. Marcotte H, Piralla A, Zuo F, Du L, Cassaniti I, Wan H, et al. Immunity to SARS-CoV-2 up to 15 months after infection. *iScience*. 2022; 25(2): 103743. doi: 10.1101/2021.10.08.463699
10. Потеряев Д.А., Аббасова С.Г., Игнатьева П.Е., Стрижакова О.М., Колесник С.В., Хамитов Р.А. Оценка Т-клеточного

иммунитета к SARS-CoV-2 у переболевших и вакцинированных против COVID-19 лиц с помощью ELISPOT набора ТиграТест® SARS-CoV-2. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2021; 21(3): 178-192. doi: 10.30895/2221-996X-2021-21-3-178-192

11. Sushentseva NN, Popov OS, Polkovnikova IA, Al'pako SV, Shcherbak SG. Differences in characteristics of T-cell immunity to SARS-CoV-2 in clinically healthy subjects. *Bull Exp Biol Med*. 2022; 173(1): 133-138. doi: 10.1007/s10517-022-05508-0

REFERENCES

1. Falzone L, Gattuso G, Tsatsakis A, Spandidos DA, Libra M. Current and innovative methods for the diagnosis of COVID-19 infection (review). *Int J Mol Med*. 2021; 47(6): 100. doi: 10.3892/ijmm.2021.4933
2. Kozlov VA, Tikhonova EP, Savchenko AA, Kudryavtsev IV, Andronova NV, Anisimova EN, et al. *Clinical immunology. A practical guide for infectious disease specialists*. Krasnoyarsk: Polikor; 2021. (In Russ.).
3. Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(10): 581-582. doi: 10.1038/s41577-020-00436-4
4. Hai-Qiong Yu, Bao-Qing S, Zhang-Fu F, Jin-Cun Z, Xiao-Yu L, Yi-Min L, et al. Distinct features of SARSCoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2020; 56(2): 2001526. doi: 10.1183/13993003.01526-2020
5. Kudlay D, Kofiadi I, Khaitov M. Peculiarities of the T cell immune response in COVID-19. *Vaccines*. 2022; 10(2): 242. doi: 10.3390/vaccines10020242
6. Donofrio G, Franceschi V, Macchi F, Russo L, Rocci A, Marchica V, et al. A simplified SARS-CoV-2 pseudovirus neutralization assay. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(4): 389. doi: 10.3390/vaccines9040389
7. Martynova E, Hamza S, Garanina EE, Kabwe E, Markelova M, Shakirova V, et al. Long term immune response produced by the SputnikV vaccine. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(20): 11211. doi: 10.3390/ijms222011211
8. Tikhvatulina AI, Dolzhikova IV, Shcheblyakova DV, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, Kovyreshina AV, et al. An open, non-randomised, phase 1/2 trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of single-dose vaccine "Sputnik Light" for prevention of coronavirus infection in healthy adults. *Lancet Reg Health Eur*. 2021; 11: 100241. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100241
9. Marcotte H, Piralla A, Zuo F, Du L, Cassaniti I, Wan H, et al. Immunity to SARS-CoV-2 up to 15 months after infection. *iScience*. 2022; 25(2): 103743. doi: 10.1101/2021.10.08.463699
10. Poteryaev DA, Abbasova SG, Ignatyeva PE, Strizhakova OM, Kolesnik SV, Khamitov RA. Assessment of T-cell immunity to SARS-CoV-2 in COVID-19 convalescents and vaccinated subjects, using TиграТест® SARS-CoV-2 ELISPOT kit. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021; 21(3): 178-192. (In Russ.). doi: 10.30895/2221-996X-2021-21-3-178-192
11. Sushentseva NN, Popov OS, Polkovnikova IA, Al'pako SV, Shcherbak SG. Differences in characteristics of T-cell immunity to SARS-CoV-2 in clinically healthy subjects. *Bull Exp Biol Med*. 2022; 173(1): 133-138. doi: 10.1007/s10517-022-05508-0

Сведения об авторах

Зяблицкая Евгения Юрьевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: evgu79@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

Кудлай Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры фармакологии, Институт фармации, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71, ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, e-mail: d624254@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Колесник Светлана Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: svetlab.kolesnik@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2398-4615>

Макашиш Татьяна Павловна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: gemini_m@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>

Максимова Полина Евгеньевна – студентка шестого курса первого медицинского факультета, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: polina_maksimova_2000@mail.ua, <https://orcid.org/0000-0001-5920-8664>

Куницкая Юлия Евгеньевна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: uu1995.95lia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3900-1671>

Грицкевич Ольга Юрьевна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: sudmedma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3556-1399>

Головкин Илья Олегович – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: golovkin.io.1996@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3578-5130>

Фомочкина Ирина Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической патофизиологии, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: fomochkina_i@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3065-5748>

Кубышкин Анатолий Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: kubyshkin_av@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

Information about the authors

Evgenia Yu. Zyblytskaya – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Central Research Laboratory, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: evgu79@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

Dmitry A. Kudlay – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Professor at the Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology. National Research Center Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, e-mail: D624254@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Svetlana V. Kolesnik – Junior Research Officer at the Department of Laboratory of Clinical Immunology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, e-mail: svetlab.kolesnik@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2398-4615>

Tatiana P. Makalish – Cand. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Central Research Laboratory, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: gemini_m@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>

Polina E. Maksimova – 6-year Student at the First Medical Faculty, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: polina_maksimova_2000@mail.ua, <https://orcid.org/0000-0001-5920-8664>

Yulia E. Kunitskaya – Junior Research Officer at the Central Research Laboratory, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: uu1995.95lia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3900-1671>

Olga Yu. Gritskevich – Junior Research Officer at the Central Research Laboratory, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: sudmedma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3556-1399>

Ilya O. Golovkin – Junior Research Officer at the Central Research Laboratory, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: golovkin.io.1996@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3578-5130>

Irina I. Fomochkina – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of General and Clinical Pathophysiology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: fomochkina_i@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3065-5748>

Anatoly V. Kubyshkin – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: kubyshkin_av@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ШКОЛЬНИЦ 11–17 ЛЕТ: РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ КОМОРБИДНОСТЬ

Семёнова Н.Б. ¹,
Слободская Е.Л. ²,
Резун Е.В. ²

¹ НИИ медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (660036, г. Красноярск, Академгородок, 50, Россия)

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины» (630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Семенова Надежда Борисовна,
e-mail: snb237@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Нарушения пищевого поведения являются актуальной проблемой здравоохранения, однако в детско-подростковом возрасте эти состояния часто недооцениваются.

Цель. Изучить распространённость, особенности клинических проявлений и психосоматическую коморбидность расстройств пищевого поведения (РПП) и подпороговых пищевых расстройств (ППР) у школьниц 11–17 лет.

Материал и методы. Обследовано 917 школьниц в возрасте 11–17 лет. Применялся опросник «Мысли о собственном теле», состоящий из трёх блоков. Первый блок (А) оценивал неудовлетворённость телом, второй блок (В) – нарушения пищевого поведения, третий блок (С) – нарушения приёма пищи. Ответы кодировались как «1», «2», «3» («не верно», «отчасти верно», «верно»). Девочки и девушки, набравшие 12 баллов в сумме ответов на блок А, расценивались как неудовлетворённые своим телом и далее делились на две группы в зависимости от результатов ответа на блок В: в группу РПП отнесены школьницы, набравшие более 10 баллов; в группу ППР – набравшие менее 10 баллов. Индекс массы тела определялся по весо-ростовому коэффициенту. Психосоматическая коморбидность оценивалась по наличию повторяющейся головной и абдоминальной боли.

Результаты. Общая распространённость нарушений пищевого поведения составила 11,7 %, из них: РПП – 2,1 %; ППР – 9,6 %. В обеих группах отмечалось аномальное пищевое поведение, но школьницы с ППР использовали менее агрессивные методы снижения веса. ИМТ < 5-го перцентиля имели 10 % школьниц с РПП и 4,5 % – с ППР. Жалобы на головные боли предъявляли 60 % школьниц с РПП и 40,9 % – с ППР; на боли в животе – 30 % школьниц с РПП и 20,4 % – с ППР.

Заключение. В детско-подростковом возрасте подпороговые пищевые расстройства встречаются в 4,6 раза чаще, чем пороговые. Особенностью клинических проявлений является частое отсутствие дефицита массы тела и коморбидность с болевым синдромом.

Ключевые слова: расстройства пищевого поведения, подпороговые пищевые расстройства, распространённость, болевой синдром, девочки, девушки, школьницы

Статья получена: 16.06.2022

Статья принята: 11.01.2023

Статья опубликована: 02.03.2023

Для цитирования: Семёнова Н.Б., Слободская Е.Л., Резун Е.В. Нарушения пищевого поведения у школьниц 11–17 лет: распространённость, особенности клинических проявлений, психосоматическая коморбидность. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 20-28. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.3

EATING DISORDERS IN 11–17 YEAR OLD SCHOOLGIRLS: PREVALENCE, FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS, PSYCHOSOMATIC COMORBIDITY

Semenova N.B.¹,
Slobodskaya H.R.²,
Rezun E.V.²

¹ Research Institute of Medical Problems of the North – Separate Division of Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, (Akademgorodok 50, Krasnoyarsk 660036, Russian Federation)

² Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine (Timakova str. 4, Novosibirsk 630117, Russian Federation)

Corresponding author:
Nadezhda B. Semenova,
e-mail: snb237@gmail.com

ABSTRACT

Background. Eating disorders are an urgent public health problem due to their high prevalence and mortality. The disease prognosis depends on timely diagnosis; however, these conditions are sure to be underestimated.

The aim. To study the prevalence, features of clinical manifestations and psychosomatic comorbidity of eating disorder (ED) and subthreshold eating disorder (SED) in schoolgirls aged 11–17 years.

Materials and methods. We examined 917 schoolgirls aged 11–17 years. The screening questionnaire including 11 questions combined into three pools named “Thoughts about one’s own body” was used. The first pool (A) – assessed body dissatisfaction, the second one (B) – eating disorders, the third one (C) – food intake disorders. The answers were encoded as “1”, “2”, “3” (“false”, “rather true”, “true”). Schoolgirls who scored the maximum number of points (12) in the pool A were regarded as dissatisfied with their body and were further divided into two groups: the first group (ED) included girls who scored more than 10 points in the pool B; girls who scored less than 10 points were in the second group (SED), respectively. Body mass index (BMI) was determined by the weight-height coefficient correlated with centile tables. Psychosomatic comorbidity was assessed by the presence of recurrent headache and abdominal pain in the last six months.

Results. The overall prevalence of eating disorders was 11.7 %, where ED made 2.1 %, SED – 9.6 %. All schoolgirls had abnormal eating behavior; however, those with SED used less aggressive weight-loss methods. BMI < 5th percentile was observed in 10 % of girls with ED and 4.5 % – with SED. 60 % of girls with ED and 40.9 % with SED complained about frequent headaches; 30 % of girls with ED and 20.4 % with SED were suffering from frequent abdominal pain.

Conclusion. In schoolgirls, subthreshold eating disorder is 4.6 times more common than threshold eating disorder. Characteristics of clinical manifestations are the absence of underweight for most schoolgirls and comorbidity with pain syndrome.

Key words: eating disorder, subthreshold eating disorder, schoolgirls, prevalence, pain syndrome

Received: 16.06.2022
Accepted: 11.01.2023
Published: 02.03.2023

For citation: Semenova N.B., Slobodskaya H.R., Rezun E.V. Eating disorders in 11–17 year old schoolgirls: Prevalence, features of clinical manifestations, psychosomatic comorbidity. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 20–28. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.3

ОБОСНОВАНИЕ

Расстройства пищевого поведения (РПП) – это аномальное поведение, связанное с приёмом пищи и озабоченностью едой, которое сопровождается выраженной обеспокоенностью весом и фигурой. К основным проявлениям РПП относят нервную анорексию (НА), нервную булимию (НБ) и патологическое переедание (ПП). Факторами риска РПП являются женский пол, социальные факторы (наличие сиблингов, давление средств массовой информации), психологические (перфекционизм, низкая самооценка, отрицательные эмоции) и физические (избыточный вес, стройные родители) [1, 2]. В качестве пускового механизма РПП обычно выступает недовольство собственным телом [3–5]. Постоянная озабоченность своим весом и фигурой оказывает сильное влияние на самооценку, приводит к значительным нарушениям в важных сферах функционирования – личной, семейной, социальной, учебной, профессиональной. Прогноз заболевания часто неблагоприятен, что объясняется упорным течением заболевания, безразличным отношением к своему здоровью, игнорированием врачебных назначений, обрывом терапии [6–8].

Значимость РПП для общественного здравоохранения объясняется их большой распространённостью, частой коморбидностью с другими психическими нарушениями [3, 9, 10], высоким уровнем смертности, в основном, от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и самоубийств [11, 12]. Распространённость НА, НБ и ПП среди взрослых составляет 1–4 %, 1–2 % и 1–4 % [13]; среди подростков – 0,3 %, 0,9 % и 1,6 % соответственно [14]. Однако реальная распространённость РПП значительно выше [2, 13], и, как показывают исследования, в системе здравоохранения выявляется не более одной трети больных [13].

Недостаточную диагностику нарушений пищевого поведения в детско-подростковом возрасте можно объяснить тем, что многие дети и подростки не соответствуют всем критериям РПП, хотя у них развиваются физические и психологические последствия, вызванные ограничениями приёма пищи [15, 16]. Поэтому нарушения пищевого поведения у детей и подростков часто имеют атипичный, субклинический характер, что можно расценивать как подпороговые пищевые расстройства (ППР). Значимость их объясняется большой распространённостью в детско-подростковом возрасте и неуклонным ростом относительно типичных форм [15, 16, 17]. Доказано, что благоприятный исход заболевания зависит от своевременной диагностики и раннего начала вмешательства [18, 19]. В то же время распространённость и особенности клинических проявлений нарушений пищевого поведения у детей и подростков остаются мало изученными.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить распространённость, особенности клинических проявлений и психосоматическую коморбидность

расстройств пищевого поведения и подпороговых пищевых расстройств у школьников 11–17 лет.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проходило в рамках Евразийского изучения психического здоровья детей и подростков (EACMHS, Eurasian Child & Adolescent Mental Health Study) [20]. Сбор данных проводился в 2015–2018 гг. в двух крупных городах Сибири – Новосибирске и Красноярске. В Новосибирске обследовано 11 общеобразовательных школ, в Красноярске – 7. После получения информированного согласия от родителей ученики были уведомлены о добровольности, анонимности и конфиденциальности исследования, и им было предложено заполнить опросник в течение академического часа (45 минут). Критерии включения в исследование – женский пол, возраст 11–17 лет. Критерии исключения – мужской пол и отказ от исследования со стороны родителей или подростка.

Сплошным методом обследовано 917 девушек в возрасте 11–17 лет (средний возраст – $14,6 \pm 1,3$ года). Младшие подростки (11–13 лет) составили 168 человек (18,3 %), средние (14–15 лет) – 468 (51 %), старшие (16–17 лет) – 281 (30,6 %).

В исследовании применялся опросник, разработанный в рамках EACMHS [1], который включал несколько разделов. Раздел «Мысли о собственном теле» [21], позволяет оценить наличие нарушений пищевого поведения и состоит из 11 утверждений, объединённых в три блока. Первый блок (А) включает 4 утверждения, выявляющие неудовлетворённость своим телом («я не довольна своим телом», «меня ужасает даже небольшая прибавка в весе», «я бы хотела быть стройнее», «я боюсь растолстеть»). Второй блок (В) включает 4 утверждения, оценивающие симптомы нарушений пищевого поведения («я умышленно вызывала рвоту после еды», «я принимала лекарства, чтобы контролировать свой вес», «я много тренируюсь, чтобы не набрать вес», «я была на диете»). Третий блок (С) включает 3 утверждения, оценивающие симптомы нарушения приёма пищи («я поглощаю большое количество еды за один раз», «я не всегда способна контролировать свою еду», «я значительно потеряла в весе за короткое время, потому что ела не так как надо»). На каждое утверждение имеется 3 варианта ответов: «неверно», «отчасти верно», «верно», которые кодировались как «1», «2», «3».

Обработка ответов проводилась в два этапа. На первом этапе оценивались ответы на утверждения блока А: школьницы, набравшие в сумме максимальную оценку (12 баллов), расценивались как неудовлетворённые своим телом; школьницы, получившие в сумме 4–11 баллов, отнесены в контрольную группу (КГ). На втором этапе оценивались симптомы нарушений пищевого поведения у учащихся, неудовлетворённых своим телом, по сумме ответов на вопросы блока В: школьницы, получившие в сумме 10 баллов и более, отнесены в группу РПП; остальные подростки отнесены в группу ППР.

У всех школьников определялся индекс массы тела (ИМТ) по индексу Кетле (вес, выраженный в килограммах)/рост² (выраженный в метрах), с дальнейшей интерпретацией по центильным таблицам [22]. Перцентиль менее 5 интерпретировался как дефицит веса, от 5 до 85 – как нормальный вес, от 86 до 95 – как избыточный вес, свыше 95 – ожирение.

Повторяющиеся боли оценивали частотой мешающей сосредоточиться головной боли и частотой повторяющейся боли в области живота за последние шесть месяцев. Предлагалось 4 варианта ответов: «по крайней мере раз в неделю», «по крайней мере раз в месяц», «ещё реже», «почти никогда».

Этическая экспертиза

Одобрение на проведение исследования было получено от локального этического комитета ФГБНУ «НИИ нейронаук и медицины» (протокол заседания № 3 от 25.03.2015). Анонимность исследования достигалась анонимным заполнением опросника; самостоятельным запечатыванием своей анкеты в специальный конверт; запечатыванием всех анкет в один общий конверт.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS, v. 22 (IBM Corp., США). Тип распределения определялся с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Статистический анализ качественных порядковых признаков проводился путём регистрации количества объектов в выборке, имеющих одинаковое значение качественной переменной, с дальнейшим подсчётом относительной частоты или доли (%). Оценка доверительного интервала (95% ДИ) для долей и частот проводилась по методу Уилсона. Сравнение групп по качественному бинарному признаку проводилось с помощью критерия Pearson χ^2 или Fisher's Exact Test (при количестве наблюдений 5 и менее). При описании статистических показателей указывалось абсолютное значение Pearson χ^2 или Fisher's Exact Test, число степеней свободы (df) для критерия χ^2 и уровень статистической значимости различий (p). Уровень статистической значимости различий устанавливали при $p = 0,05$, т. е. при вероятности ошибки 5 %.

ТАБЛИЦА 1
РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ПОРОГОВЫХ И ПОДПОРОГОВЫХ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА (% ДИ)

Возрастные группы	Всего	РПП	ППР
Все возрасты (11–17 лет)	11,7 (9,8–14,0)	2,1 (1,4–3,3)	9,6 (7,8–11,7)
11–13 лет	1,6 (0,9–2,7)	0	1,6 (0,9–2,7)
14–15 лет	6,1 (4,7–7,8)	0,9 (0,5–1,8)	5,1 (3,9–6,7)
16–17 лет	4,0 (2,9–5,5)	1,2 (0,7–2,1)	2,8 (1,9–4,1)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространённость нарушений пищевого поведения

Общая распространённость нарушений пищевого поведения составила 11,7 %, из них РПП – 2,1 %, ППР – 9,6 % (табл. 1).

В возрастной группе 11–13 лет распространённость нарушений наименьшая и составляет 1,6 %, при этом регистрируются только подпороговые расстройства, в то время как клинически очерченные формы нарушений пищевого поведения отсутствуют. В возрасте 14–15 лет наблюдается рост распространённости нарушений до 6,1 %, как за счёт увеличения ППР в 3,2 раза (до 5,1 %), так и за счёт появления РПП (0,9 %). В возрасте 16–17 лет происходит снижение общей распространённости нарушений до 4 % за счёт снижения подпороговых форм в 1,8 раза (до 2,8 %), при этом пороговые формы РПП увеличиваются до 1,2 %.

Особенности клинических проявлений расстройств пищевого поведения

Неудовлетворённость собственным телом в качестве основного симптома отмечалась у всех школьников с РПП. Присутствовал страх растолстеть, навязчивое желание похудеть, желание быть стройнее, ужасала даже небольшая прибавка в весе. Диету соблюдали 100 % школьников, 95 % использовали медикаменты для снижения веса, 80 % вызывали у себя рвоту, 45 % прибегали к чрезмерным занятиям спортом или гимнастикой (рис. 1). Большинство девочек и девушек (75 %) отметили, что значительно потеряли в весе за короткое время, потому что «если не так как надо». Симптомы нарушения приёма пищи в виде поглощения большого количества еды за один раз отмечались у 35 % школьников, компульсивные переживания – у 50 %. Анализ ИМТ показал, что большинство школьников (70 %) имели нормальный вес (5–85-й перцентили), у двух человек (10 %) отмечался дефицит массы тела (< 5-го перцентиль), у 4 человек (20 %) регистрировался избыточный вес (86–95-й перцентили). Школьников с ожирением в группе РПП не было (рис. 2).

У всех девочек и девушек данной группы присутствовали устойчивые паттерны нарушенного поведения, нап-

TABLE 1
PREVALENCE OF EATING DISORDER AND SUBTHRESHOLD EATING DISORDERS BY AGE (% CI)

равленного на избегание пищи и стремление к снижению веса, что соответствовало критериям РПП. Что касается специфичности клинических форм, то у 30 % можно было думать о НБ, у 10 % школьниц – о НА, и у 15 % – о ПП. Остальные девочки и девушки отнесены к неуточнённым формам РПП вследствие несоответствия дефицита ИМТ и/или отсутствия такого клинического критерия, как значительная потеря в весе за короткое время.

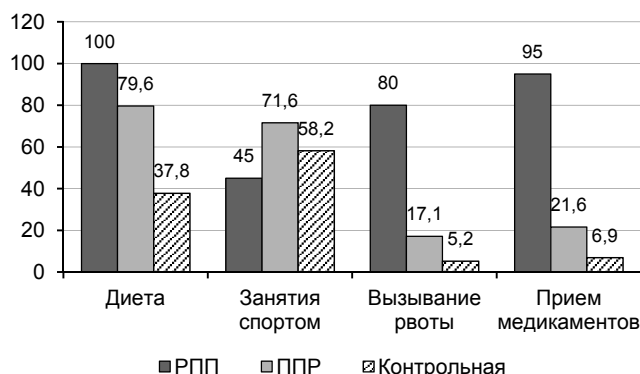


РИС. 1.
Частота и способы снижения веса (%)

FIG. 1.
Frequency and methods of weight loss (%)

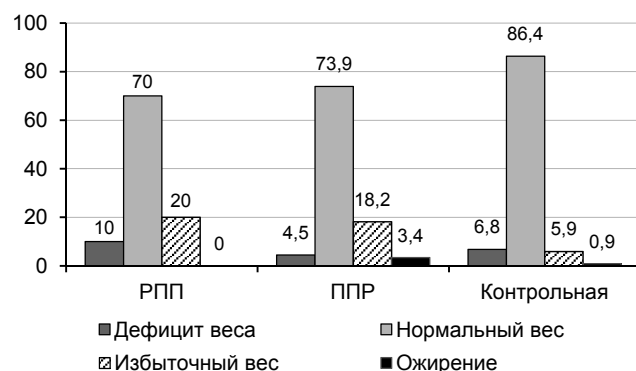


РИС. 2.
Распределение опрошенных по массе тела (%)

FIG. 2.
Distribution of respondents according to body weight (%)

Особенности клинических проявлений подпороговых пищевых расстройств

Все школьницы с ППР были недовольны собственным телом, искажённый образ которого доходил до уровня сверхценных идей, даже небольшая прибавка в весе вызывала ужас. У всех девочек и девушек присутствовали симптомы нарушенного пищевого поведения, но они отличались меньшей выраженностью и использованием менее агрессивных методов борьбы с лишним весом, по сравнению с группой РПП (рис. 2). Школьницы с ППР в 4,7 раза реже, чем школьницы с РПП, вызывали у себя рвоту (17,1 %; $\chi^2 = 38,1$; $df = 2$; $p < 0,001$), в 3,4 раза реже прибегали к использованию

медикаментов (21,6 %; $\chi^2 = 47,7$; $df = 2$; $p < 0,001$), реже прибегали к диете (79,6 %; $\chi^2 = 11,8$; $df = 2$; $p = 0,003$). Для снижения веса основной упор делался на занятия спортом (71,6 %; $\chi^2 = 14,1$; $df = 2$; $p = 0,001$). Результатом была не такая значительная потеря массы тела: лишь 11,3 % школьниц высказались, что значительно потеряли в весе за короткое время, а 40,9 % согласились с этим лишь отчасти ($\chi^2 = 37,9$; $df = 2$; $p < 0,001$). Симптомы нарушения приёма пищи в виде компульсивного переедания отмечались с той же частотой, как и в группе РПП (у 51,1 %; $p > 0,05$), а поглощение большого количества еды за один приём встречалось в 2 раза реже (13,6 %; $\chi^2 = 6,1$; $df = 2$; $p = 0,05$). Анализ ИМТ показал, что большинство девочек и девушек (73,9 %) имели нормальный вес, у 4 школьниц (4,5 %) отмечался дефицит массы тела, у 16 человек (18,2 %) регистрировался избыточный вес, у трёх (3,4 %) – ожирение.

Ассоциация нарушений пищевого поведения с повторяющейся болью

Школьницы с нарушениями пищевого поведения чаще предъявляют жалобы на повторяющиеся боли, по сравнению с группой контроля.

Так, головные боли отмечаются у 52,2 % девочек и девушек из группы контроля: у 80 % школьниц с РПП и у 70,4 % школьниц с ППР. При этом на частые головные боли (возникающие каждую неделю за последние 6 месяцев) жалуются 60 % школьниц с РПП и 40,9 % школьниц с ППР, что больше, по сравнению с девочками и девушками контрольной группы в 2 и 1,3 раза соответственно ($p = 0,003$; $\chi^2 = 20,21$; $df = 6$). Полученные данные представлены на рисунке 3.

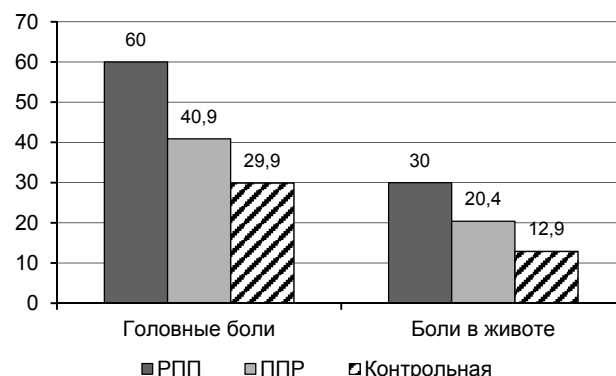


РИС. 3.
Частые повторяющиеся боли (%)

FIG. 3.
Frequent recurring pains (%)

Жалобы на рецидивирующие боли в животе предъявляют 46,6 % школьниц контрольной группы, 65 % школьниц с РПП и 56,8 % девочек и девушек с ППР. При этом частые боли в животе (возникающие каждую неделю за последние 6 месяцев) отмечают 30 % школьниц с РПП и 20,4 % школьниц с ППР, что в 2,3 и 1,6 раза больше, по сравнению с группой контроля (12,9 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Общая распространённость нарушений пищевого поведения у школьников 11–17 лет составила 11,7 %, из них РПП – 2,1 %, ППР – 9,6 %. У всех школьников отмечалось аномальное пищевое поведение, но девочки и девушки с ППР использовали менее агрессивные методы снижения веса. ИМТ < 5-го перцентиля имели 10 % школьников с РПП и 4,5 % – с ППР. Жалобы на частые головные боли предъявляли 60 % девочек и девушек с РПП и 40,9 % – с ППР; на частые боли в животе – 30 % девочек и девушек с РПП и 20,4 % – с ППР.

Обсуждение основного результата исследования

По результатам проведённого исследования, распространённость нарушений пищевого поведения среди школьников 11–17 лет составляет 11,7 %, подпороговые расстройства преобладают над пороговыми в 4,5 раза (9,6 и 2,1 % соответственно). Наши данные не противоречат результатам, полученным в европейских странах, где пороговые значения нарушений пищевого поведения составили 2,9 %, а подпороговые – 11,5 % [23].

Возрастная динамика распространённости нарушений пищевого поведения показала, что в возрасте 11–13 лет отмечаются в основном подпороговые пищевые расстройства. В возрасте 14–15 лет происходит увеличение ППР в 3,2 раза, и появляются клинически очерченные формы РПП. В возрасте 16–17 лет происходит снижение подпороговых форм в 1,8 раза, с дальнейшим увеличением пороговых значений РПП. Наши данные согласуются с результатами других авторов, которые подтверждают, что подпороговые пищевые расстройства типичны для подросткового возраста, однако по мере взросления их частота уменьшается, и лишь небольшое число случаев переходит во взрослый возраст [16]. Это связано как с физиологическими особенностями подросткового возраста, так и со слишком узкими диагностическими рамками Международных классификаций болезней, в соответствии с которыми подростков сложно отнести в определённую группу РПП, так как они часто не способны сформулировать соответствующие жалобы из-за недостаточно развитого абстрактного мышления [24–26]. Поэтому в подростковом возрасте чаще преобладают неуточнённый, атипичный или подпороговый типы расстройств пищевого поведения [2], а диагностический переход, или «кроссовер», считается обычным явлением и отражает нестабильность представлений о конкретном расстройстве пищевого поведения [17, 19].

Нами выявлено, что у многих школьников, как с пороговыми, так и с подпороговыми значениями РПП, при наличии устойчивого паттерна нарушенного пищевого поведения, отсутствует дефицит массы тела. При этом у 18,5 % школьников регистрируется ИМТ выше 85-го перцентиля, что квалифицируется как избыток массы, а у 2,8 % – выше 95-го, что расценивается как ожирение. Полученные нами данные согласуются с мнением других авторов, которые подтверждают, что при расстрой-

ствах пищевого поведения может отсутствовать дефицит массы тела, а значение ИМТ не всегда отражает тяжесть заболевания [27]. Показано, что подростки с избыточной массой тела входят в группу риска по развитию РПП, а клинические проявления расстройств пищевого поведения у них имеют подпороговые значения вследствие несоответствия ИМТ диагностическим критериям [28, 29].

Наше исследование выявило, что девочки и девушки с нарушениями пищевого поведения чаще, чем школьницы контрольной группы, предъявляют жалобы на повторяющиеся боли, в том числе на головные боли и боли в животе. Известно, что рецидивирующие боли у подростков могут возникать одновременно с РПП [30], а порой предшествовать нарушениям пищевого поведения [31]. Обычно таким подросткам изначально выставляется диагноз «боль в животе», «вегетативная дисфункция» или «головная боль» [32], что приводит к позднему распознаванию заболевания и ухудшает его течение и прогноз. Так, недавно проведённые катамнестические наблюдения за детьми и подростками, выписанными из отделения ревматологии, где они лечились по поводу хронического болевого синдрома, показали, что в дальнейшем 22,4 % молодым людям был выставлен диагноз РПП [30].

Поэтому врачам-интернистам в своей практике следует помнить о нарушениях пищевого поведения как об одной из возможных причин боли у девочек и девушек, особенно если органическая причина боли исключена. В таком случае рекомендуется задать вопрос: «Довольны ли Вы своим внешним видом?» [27]. При получении отрицательного ответа врач может провести короткую беседу, включающую следующие вопросы: «Хотели бы Вы стать стройнее? Вы что-то делаете для этого? Вы были на диете? Вы много занимаетесь спортом? Вы контролируете свой вес при помощи медикаментов? Вы пытались умышленно вызывать у себя рвоту?».

Следует также помнить о том, что пациенты с РПП часто диссимулируют своё состояние. Поэтому врачам и родителям предлагается оценивать поведенческие эквиваленты симптомов, свидетельствующих о нарушениях пищевого поведения: подросток часто измеряет свой вес, оценивает фигуру, выражает беспокойство своим телом вербально или в рисунках [27]. Проромальные симптомы могут также проявляться в виде ограничения пищи, эпизодов переедания и рвоты («очищения»). При подозрении на нарушения пищевого поведения следует направить пациента к психотерапевту для исключения заболевания и своевременного начала терапии в случае необходимости.

Ограничения исследования

Данное исследование имело ряд ограничений. Во-первых, выводы о нарушениях пищевого поведения делались на основе скринингового обследования, дальнейшая верификация диагноза не проводилась, что снижает диагностическую ценность полученных результатов. Это связано с тем, что при планировании обследо-

дования мы учитывали психологические особенности подросткового возраста, и с целью получения более достоверных ответов анкетирование проводилось анонимно. Во-вторых, данное исследование было одномоментным, что снижает его прогностическую ценность и не позволяет проследить динамику клинических проявлений. Тем не менее, проведённое исследование даёт ряд новых знаний, которые могут быть использованы в практике врачей интернистов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, среди школьников 11–17 лет распространённость нарушений пищевого поведения составляет 11,7 %, большинство из них представлено подпороговыми значениями (9,6 %). Особенности клинических проявлений РПП в детско-подростковом возрасте является отсутствие дефицита массы тела у большинства детей и подростков при наличии устойчивого паттерна нарушенного пищевого поведения.

Нарушения пищевого поведения в детско-подростковом возрасте часто сопровождаются болевым синдромом, в том числе, рецидивирующими болями в животе (до 65 %) и периодическими головными болями (до 80 %), что делает таких детей и подростков пациентами соматических клиник. Поэтому врачам-интернистам необходимо помнить о пограничных состояниях, одно из которых – нарушения пищевого поведения.

Выражение признательности

Авторы благодарят профессора Andre Sourander за любезное предоставление опросника, а также коллег, принимавших участие в сборе материала и формировании статистической базы – М.В. Сафронову, Т.О. Риппинен и Т.В. Осипову.

Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 21-15-00033 «Изменения психического здоровья российских детей и подростков на фоне пандемии с учётом секулярных трендов» («Changes in Russian child and adolescent mental health in the context of the pandemic and secular trends»).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rosewall JK, Gleaves DH, Latner JD. An examination of risk factors that moderate the body dissatisfaction-eating pathology relationship among New Zealand adolescent girls. *J Eat Disord.* 2018; 6: 38. doi: 10.1186/s40337-018-0225-z
2. Pérez Martín PS, Martínez JA, Valecillos AJ, Gainza García L, Galán Berasaluce M, Checa Díaz P. Early detection and prevalence

of risk of eating disorders in Primary Care in Guadalajara city. *Semerger.* 2021; 47(4): 230-239. doi: 10.1016/j.semerg.2021.01.007

3. McLean SA, Rodgers RF, Slater A, Jarman HK, Gordon CS, Paxton SJ. Clinically significant body dissatisfaction: Prevalence and association with depressive symptoms in adolescent boys and girls. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2021; 31(12): 1921-1932. doi: 10.1007/s00787-021-01824-4

4. Stice E, Gau JM, Rohde P, Shaw H. Risk factors that predict future onset of each DSM-5 eating disorder: Predictive specificity in high-risk adolescent females. *J Abnorm Psychol.* 2017; 126(1): 38-51. doi: 10.1037/abn0000219

5. Craike M, Young JA, Symons CM, Pain MD, Harvey JT, Eime RM, et al. Trends in body image of adolescent females in metropolitan and non-metropolitan regions: A longitudinal study. *BMC Public Health.* 2016; 16(1): 1143. doi: 10.1186/s12889-016-3815-1

6. Stein D, Keller S, Ifergan IS, Shilton T, Toledano A, Pelleg MT, et al. Extreme risk-taking behaviors in patients with eating disorders. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 89. doi: 10.3389/fpsy.2020.00089

7. Riesco N, Agüera Z, Granero R, Jiménez-Murcia S, Menchón JM, Fernández-Aranda F. Other Specified Feeding or Eating Disorders (OSFED): Clinical heterogeneity and cognitive-behavioral therapy outcome. *Eur Psychiatry.* 2018; 54: 109-116. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.08.001

8. Lindstedt K, Kjellin L, Gustafsson SA. Adolescents with full or subthreshold anorexia nervosa in a naturalistic sample – characteristics and treatment outcome. *J Eat Disord.* 2017; 5: 4. doi: 10.1186/s40337-017-0135-5

9. Moskowitz L, Weiselberg E. Anorexia nervosa/atypical anorexia nervosa. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2017; 47(4): 70-84. doi: 10.1016/j.cppeds.2017.02.003

10. Балакирева Е.Е. Расстройства пищевого поведения у детей и подростков. *Психиатрия.* 2013; 60(4): 16-21.

11. Ahn J, Lee JH, Jung YC. Predictors of suicide attempts in individuals with eating disorders. *Suicide Life Threat Behav.* 2019; 49(3): 789-797. doi: 10.1111/sltb.12477

12. Smith AR, Zuromski KL, Dodd DR. Eating disorders and suicidality: What we know, what we don't know, and suggestions for future research. *Curr Opin Psychol.* 2018; 22: 63-67. doi: 10.1016/j.copsyc.2017.08.023

13. Keski-Rahkonen A, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: Prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Curr Opin Psychiatry.* 2016; 29(6): 340-345. doi: 10.1097/YCO.0000000000000278

14. Swanson SA, Crow SJ, Le Grange D, Swendsen J, Merikangas KR. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents. Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68(7): 714-723. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.22

15. Медведев В.П., Лоскучеряева Т.Д. Нервная анорексия и нервная булимия у детей и подростков: диагностика и лечение. *Российский семейный врач.* 2013; 17(1): 4-15.

16. Грачев В.В., Косенко Н.А. Атипичные формы нервной анорексии и нервной булимии в подростковом возрасте. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2015; 25(2): 87-93.

17. Glazer KB, Sonnevile KR, Micali N, Swanson SA, Crosby R, Horton NJ, et al. The course of eating disorders involving bingeing and purging among adolescent girls: Prevalence, stability, and transitions. *J Adolesc Health.* 2019; 64(2): 165-171. doi: 10.1016/j.jadohealth.2018.09.023

18. Errichello L, Iodice D, Bruzzese D, Gherghi M, Senatore I. Prognostic factors and outcome in anorexia nervosa: A follow-up study. *Eat Weight Disord.* 2016; 21(1): 73-82. doi: 10.1007/s40519-015-0211-2
19. Schaumberg K, Jangmo A, Thornton LM, Birgegård A, Almqvist C, Norring C, et al. Patterns of diagnostic transition in eating disorders: A longitudinal population study in Sweden. *Psychol Med.* 2019; 49(5): 819-827. doi: 10.1017/S0033291718001472
20. Sourander A, Chudal R, Skokauskas N, Al-Ansari AM, Klomek AB, Pornnoppadol C, et al. Unmet needs of child and adolescent psychiatrists among Asian and European countries: Does the Human Development Index (HDI) count? *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2018; 27(1): 5-8. doi: 10.1007/s00787-017-1095-7
21. Koskelainen M, Sourander A, Helenius H. Dieting and weight concerns among Finnish adolescents. *Nord J Psychiatry.* 2001; 55(6): 427-431. doi: 10.1080/08039480152693336
22. LMS parameters for girls: BMI for age. National health and nutrition survey (NHANES), CDC/National Center for Health Statistics. URL: <https://www.msmanuals.com/medical-calculators/BodyMassIndexGirls-ja.htm> [date of access: 26.07.2021].
23. Nagl M, Jacobi C, Paul M, Beesdo-Baum K, Höfler M, Lieb R, Wittchen HU. Prevalence, incidence, and natural course of anorexia and bulimia nervosa among adolescents and young adults. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2016; 25(8): 903-918. doi: 10.1007/s00787-015-0808-z
24. Bravender T, Bryant-Waugh R, Herzog D, Katzman D, Kreipe RD, Lask B, et al. Classification of child and adolescent eating disturbances. *Int J Eat Disord.* 2007; 40 Suppl: S117-S122. doi: 10.1002/eat.20458
25. Knoll S, Bulik CM, Hebebrand J. Do the currently proposed DSM-5 criteria for anorexia nervosa adequately consider developmental aspects in children and adolescents? *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2011; 20(2): 95-101. doi: 10.1007/s00787-010-0141-5
26. Nicholls D, Arcelus J. Making eating disorders classification work in ICD-11. *Eur Eat Disord Rev.* 2010; 18(4): 247-250. doi: 10.1002/erv.1035
27. Uher R, Rutter M. Классификация расстройств приёма пищи: обзор доказательных данных и предложения для МКБ-11. *World Psychiatry.* 2012; 11: 80-92.
28. Lebow J, Sim LA, Kransdorf LN. Prevalence of a history of overweight and obesity in adolescents with restrictive eating disorders. *J Adolesc Health.* 2015; 56(1): 19-24. doi: 10.1016/j.jadohealth.2014.06.005
29. Taylor SA, Ditch S, Hansen S. Identifying and preventing eating disorders in adolescent patients with obesity. *Pediatr Ann.* 2018; 47(6): e232-e237. doi: 10.3928/19382359-20180522-01
30. Pianucci L, Sonagra M, Greenberg BA, Priestley DR, Gmuca S. Disordered eating among adolescents with chronic pain: The experience of a pediatric rheumatology subspecialty pain clinic. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021; 19(1): 16. doi: 10.1186/s12969-021-00506-4
31. Stein K, Warne N, Heron J, Zucker N, Bould H. Do children with recurrent abdominal pain grow up to become adolescents who control their weight by fasting? Results from a UK population-based cohort. *J Eat Disord.* 2021; 54(6): 915-924. doi: 10.1002/eat.23513
32. Sim LA, Lebow J, Weiss K, Harrison T, Bruce B. Eating disorders in adolescents with chronic pain. *J Pediatr Health care.* 2017; 31(1): 67-74. doi: 10.1016/j.pedhc.2016.03.001

REFERENCES

1. Rosewall JK, Gleaves DH, Latner JD. An examination of risk factors that moderate the body dissatisfaction-eating pathology relationship among New Zealand adolescent girls. *J Eat Disord.* 2018; 6: 38. doi: 10.1186/s40337-018-0225-z
2. Pérez Martín PS, Martínez JA, Valecillos AJ, Gainza García L, Galán Berasaluce M, Checa Díaz P. Early detection and prevalence of risk of eating disorders in Primary Care in Guadalajara city. *Semerger.* 2021; 47(4): 230-239. doi: 10.1016/j.semerg.2021.01.007
3. McLean SA, Rodgers RF, Slater A, Jarman HK, Gordon CS, Paxton SJ. Clinically significant body dissatisfaction: Prevalence and association with depressive symptoms in adolescent boys and girls. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2021; 31(12): 1921-1932. doi: 10.1007/s00787-021-01824-4
4. Stice E, Gau JM, Rohde P, Shaw H. Risk factors that predict future onset of each DSM-5 eating disorder: Predictive specificity in high-risk adolescent females. *J Abnorm Psychol.* 2017; 126(1): 38-51. doi: 10.1037/abn0000219
5. Craike M, Young JA, Symons CM, Pain MD, Harvey JT, Eime RM, et al. Trends in body image of adolescent females in metropolitan and non-metropolitan regions: A longitudinal study. *BMC Public Health.* 2016; 16(1): 1143. doi: 10.1186/s12889-016-3815-1
6. Stein D, Keller S, Ifergan IS, Shilton T, Toledano A, Pelleg MT, et al. Extreme risk-taking behaviors in patients with eating disorders. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 89. doi: 10.3389/fpsy.2020.00089
7. Riesco N, Agüera Z, Granero R, Jiménez-Murcia S, Menchón JM, Fernández-Aranda F. Other Specified Feeding or Eating Disorders (OSFED): Clinical heterogeneity and cognitive-behavioral therapy outcome. *Eur Psychiatry.* 2018; 54: 109-116. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.08.001
8. Lindstedt K, Kjellin L, Gustafsson SA. Adolescents with full or subthreshold anorexia nervosa in a naturalistic sample – characteristics and treatment outcome. *J Eat Disord.* 2017; 5: 4. doi: 10.1186/s40337-017-0135-5
9. Moskowitz L, Weiselberg E. Anorexia nervosa/atypical anorexia nervosa. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2017; 47(4): 70-84. doi: 10.1016/j.cppeds.2017.02.003
10. Balakireva EE. Eating disorders in children and adolescents. *Psychiatry.* 2013; 60(4): 16-21. (In Russ.).
11. Ahn J, Lee JH, Jung YC. Predictors of suicide attempts in individuals with eating disorders. *Suicide Life Threat Behav.* 2019; 49(3): 789-797. doi: 10.1111/sltb.12477
12. Smith AR, Zuromski KL, Dodd DR. Eating disorders and suicidality: What we know, what we don't know, and suggestions for future research. *Curr Opin Psychol.* 2018; 22: 63-67. doi: 10.1016/j.copsyc.2017.08.023
13. Keski-Rahkonen A, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: Prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Curr Opin Psychiatry.* 2016; 29(6): 340-345. doi: 10.1097/YCO.0000000000000278
14. Swanson SA, Crow SJ, Le Grange D, Swendsen J, Merikangas KR. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents. Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68(7): 714-723. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.22
15. Medvedev VP, Loskucheryavaya TD. Anorexia nervosa and bulimia nervosa in children and adolescents: Diagnosis and treatment. *Russian Family Doctor.* 2013; 17(1): 4-15. (In Russ.).

16. Grachev VV, Kosenko NA. Atypical forms of anorexia nervosa and bulimia nervosa in adolescence. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikihiatriya*. 2015; 25(2): 87-93. (In Russ.).
17. Glazer KB, Sonnevile KR, Micali N, Swanson SA, Crosby R, Horton NJ, et al. The course of eating disorders involving bingeing and purging among adolescent girls: Prevalence, stability, and transitions. *J Adolesc Health*. 2019; 64(2): 165-171. doi: 10.1016/j.jadohealth.2018.09.023
18. Errichiello L, Iodice D, Bruzzese D, Gherghi M, Senatore I. Prognostic factors and outcome in anorexia nervosa: A follow-up study. *Eat Weight Disord*. 2016; 21(1): 73-82. doi: 10.1007/s40519-015-0211-2
19. Schaumberg K, Jangmo A, Thornton LM, Birgegård A, Almqvist C, Norring C, et al. Patterns of diagnostic transition in eating disorders: A longitudinal population study in Sweden. *Psychol Med*. 2019; 49(5): 819-827. doi: 10.1017/S0033291718001472
20. Sourander A, Chudal R, Skokauskas N, Al-Ansari AM, Klomek AB, Pornnoppadol C, et al. Unmet needs of child and adolescent psychiatrists among Asian and European countries: Does the Human Development Index (HDI) count? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018; 27(1): 5-8. doi: 10.1007/s00787-017-1095-7
21. Koskelainen M, Sourander A, Helenius H. Dieting and weight concerns among Finnish adolescents. *Nord J Psychiatry*. 2001; 55(6): 427-431. doi: 10.1080/08039480152693336
22. LMS parameters for girls: BMI for age. National health and nutrition survey (NHANES), CDC/National Center for Health Statistics. URL: <https://www.msmanuals.com/medical-calculators/BodyMassIndexGirls-ja.htm> [date of access: 26.07.2021].
23. Nagl M, Jacobi C, Paul M, Beesdo-Baum K, Höfler M, Lieb R, Wittchen HU. Prevalence, incidence, and natural course of anorexia and bulimia nervosa among adolescents and young adults. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016; 25(8): 903-918. doi: 10.1007/s00787-015-0808-z
24. Bravender T, Bryant-Waugh R, Herzog D, Katzman D, Kreipe RD, Lask B, et al. Classification of child and adolescent eating disturbances. *Int J Eat Disord*. 2007; 40 Suppl: S117-S122. doi: 10.1002/eat.20458
25. Knoll S, Bulik CM, Hebebrand J. Do the currently proposed DSM-5 criteria for anorexia nervosa adequately consider developmental aspects in children and adolescents? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011; 20(2): 95-101. doi: 10.1007/s00787-010-0141-5
26. Nicholls D, Arcelus J. Making eating disorders classification work in ICD-11. *Eur Eat Disord Rev*. 2010; 18(4): 247-250. doi: 10.1002/erv.1035
27. Uher R, Rutter M. Classification of eating disorders: Evidence review and proposals for ICD-11. *World Psychiatry*. 2012; 11: 80-92. (In Russ.).
28. Lebow J, Sim LA, Kransdorf LN. Prevalence of a history of overweight and obesity in adolescents with restrictive eating disorders. *J Adolesc Health*. 2015; 56(1): 19-24. doi: 10.1016/j.jadohealth.2014.06.005
29. Taylor SA, Ditch S, Hansen S. Identifying and preventing eating disorders in adolescent patients with obesity. *Pediatr Ann*. 2018; 47(6): e232-e237. doi: 10.3928/19382359-20180522-01
30. Pianucci L, Sonagra M, Greenberg BA, Priestley DR, Gmuca S. Disordered eating among adolescents with chronic pain: The experience of a pediatric rheumatology subspecialty pain clinic. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021; 19(1): 16. doi: 10.1186/s12969-021-00506-4
31. Stein K, Warne N, Heron J, Zucker N, Bould H. Do children with recurrent abdominal pain grow up to become adolescents who control their weight by fasting? Results from a UK population-based cohort. *J Eat Disord*. 2021; 54(6): 915-924. doi: 10.1002/eat.23513
32. Sim LA, Lebow J, Weiss K, Harrison T, Bruce B. Eating disorders in adolescents with chronic pain. *J Pediatr Health care*. 2017; 31(1): 67-74. doi: 10.1016/j.pedhc.2016.03.001

Сведения об авторах

Семёнова Надежда Борисовна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», e-mail: snb237@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6120-7860>

Слободская Елена Романовна — доктор психологических наук, главный научный сотрудник, руководитель сектора индивидуальных особенностей развития детей, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», e-mail: hslob@physiol.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2076-0691>

Резун Екатерина Валентиновна — младший научный сотрудник сектора индивидуальных особенностей развития детей, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», e-mail: evrezun@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3431-3948>

Information about the authors

Nadezhda B. Semenova — Dr. Sc. (Med.), Chief Research Officer, Research Institute of Medical Problems of the North — Separate Division of Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, e-mail: snb237@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6120-7860>

Helena R. Slobodskaya — Dr. Sc. (Psychol.), Chief Research Officer, Head of the Department of Child Development and Individual Differences, Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, e-mail: hslob@physiol.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2076-0691>

Ekaterina V. Rezun — Junior Research Officer at the Department of Child Development and Individual Differences, Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, e-mail: evrezun@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3431-3948>

БИОХИМИЯ BIOCHEMISTRY

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ НА СОДЕРЖАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ И МЕТАЛЛО-ЛИГАНДНЫЕ ФОРМЫ ЦИНКА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ПЕЧЕНИ КРЫС ЛИНИИ WISTAR

Нотова С.В.¹,
Маршинская О.В.^{1,2},
Казакова Т.В.^{1,2},
Шейда Е.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский
государственный университет»,
Институт биоэлементологии (460018,
г. Оренбург, просп. Победы, 13, Россия)

² ФГБНУ «Федеральный научный центр
биологических систем и агротехнологий
Российской академии наук» (460000,
г. Оренбург, ул. 9 Января, 29, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Маршинская Ольга Владимировна,
e-mail: m.olja2013@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Во всём мире отмечается стремительный рост числа людей, страдающих различными формами нарушения углеводного и липидного обмена. Современные исследования показывают, что транспорт, распределение, экскреция и накопление химических элементов при данных видах нарушения обмена изменяются по-разному и неодинаково влияют на дальнейшее состояние организма.

Цель исследования. Оценить уровень макро- и микроэлементов в сыворотке крови и печени, а также содержание металло-лигандных форм цинка в сыворотке крови у крыс линии Wistar в условиях высококалорийной диеты.

Материалы и методы. Для проведения эксперимента было отобрано 30 крыс-самцов, из которых были сформированы две группы: контрольная ($n = 15$) и опытная ($n = 15$). Животные контрольной группы получали основной рацион (270 ккал/100 г), а животные опытной группы – высококалорийную диету. В ходе эксперимента калорийность диеты опытной группы ступенчато увеличивалась от калорийности общего рациона. В ходе исследования оценивали массу тела, биохимические параметры крови и мочи. Анализ макро- и микроэлементов в образцах проводился с помощью метода масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Определение содержания индивидуальных соединений цинка в сыворотке крови проводился на комбинации хроматографа и масс-спектрометра.

Результаты. Установлено, что высококалорийная диета приводила к снижению уровня железа, хрома, йода, цинка, калия, кальция и увеличению содержания ванадия в сыворотке крови. В печени отмечалось снижение уровня лития и увеличение уровня кальция, ванадия, хрома, железа, цинка, кобальта. При оценке химических форм цинка в сыворотке крови фиксировалось процентное увеличение альбуминовой фракции на фоне снижения аминокислотных комплексов и низкомолекулярных форм цинка.

Заключение. Полученные данные позволяют предположить, что высококалорийная диета приводит к дисбалансу химических элементов, что может служить одним из пусковых механизмов дизрегуляции ряда физиологических функций организма.

Ключевые слова: микроэлементы, цинк, высококалорийная диета, избыточный вес, анализ содержания химических форм элементов

Для цитирования: Нотова С.В., Маршинская О.В., Казакова Т.В., Шейда Е.В. Влияние высококалорийной диеты на содержание химических элементов и металло-лигандные формы цинка в сыворотке крови и печени крыс линии Wistar. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 29-39. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.4

Статья получена: 04.07.2022

Статья принята: 31.01.2023

Статья опубликована: 02.03.2023

THE EFFECT OF A HIGH-CALORIE DIET ON THE TOTAL CONTENT OF CHEMICAL ELEMENTS AND METAL-LIGAND FORMS OF ZINC IN THE BLOOD SERUM AND LIVER OF WISTAR RATS

Notova S.V.¹,
Marshinskaia O.V.^{1,2},
Kazakova T.V.^{1,2},
Sheida E.V.¹

¹ Orenburg State University,
Institute of Bioelementology
(Pobedy ave. 13, Orenburg 460018,
Russian Federation)

² Federal Research Centre of Biological
Systems and Agrotechnologies
of the Russian Academy of Sciences
(9 Yanvarya str. 29, Orenburg 460000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Olga V. Marshinskaya,
e-mail: m.olja2013@yandex.ru

ABSTRACT

Background. Worldwide, there is a rapid increase in the number of people suffering from various forms of carbohydrate and lipid metabolism disorders. Modern studies show that the transport, distribution, excretion and accumulation of chemical elements in these types of metabolic disorders change in different ways and affect the further functional state of the body differently.

The aim. To evaluate the level of macro- and microelements in the blood serum and liver, as well as the content of metal-ligand forms of zinc in the blood serum of a Wistar rat in a high-calorie diet.

Materials and methods. Thirty male rats were selected for the experiment, from which two groups were formed: control ($n = 15$) and experimental ($n = 15$). The animals of the control group received the basic diet (270 kcal/100 g), and the animals of the experimental group received a high-calorie diet. During the experiment, the caloric content of the diet of the experimental group gradually increased from the caloric content of the total diet. During the study, body weight, biochemical parameters of blood and urine were evaluated. The analysis of macro- and microelements in the samples was carried out using inductively coupled plasma mass spectrometry. Determination of the content of individual zinc compounds in blood serum was carried out using a combination of a chromatograph and a mass spectrometer.

Results. It was found that a high-calorie diet led to a decrease in the level of iron, chromium, iodine, zinc, potassium, calcium, and an increase in vanadium in blood serum. In the liver, there was a decrease in the level of lithium and an increase in the level of calcium, vanadium, chromium, iron, zinc, cobalt. When assessing the chemical forms of zinc in the blood serum, a percentage increase in the albumin fraction was recorded against the background of a decrease in amino acid complexes and low-molecular-weight forms of zinc.

Conclusion. The data obtained suggest that a high-calorie diet leads to an imbalance of chemical elements, which can serve as one of the triggers for dysregulation of a number of physiological functions of the body.

Key words: trace elements, zinc, high-calorie diet, overweight, obesity, speciation analysis

Received: 04.07.2022
Accepted: 31.01.2023
Published: 02.03.2023

For citation: Notova S.V., Marshinskaia O.V., Kazakova T.V., Sheida E.V. The effect of a high-calorie diet on the total content of chemical elements and metal-ligand forms of zinc in the blood serum and liver of Wistar rats. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 29-39. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.4

ВВЕДЕНИЕ

Во всём мире отмечается стремительный рост числа людей, страдающих различными формами нарушения углеводного и липидного обмена [1, 2]. Данная группа людей имеет повышенный риск развития ожирения, сахарного диабета 2-го типа, а также ряда других заболеваний [3]. Способность организма эффективно адаптировать метаболизм в зависимости от потребностей и потребления питательных веществ известна как метаболическая гибкость [4]. Основой для поддержания нормального метаболизма организма является полноценное питание. Однако рацион современного человека характеризуется беспрецедентно высоким уровнем потребления высококалорийной пищи [5]. Несмотря на повышенную калорийность питания, такой рацион не соответствует рекомендуемым диетическим требованиям по потреблению нутриентов [6]. Неправильное питание в сочетании с гиподинамией снижает метаболическую гибкость организма [7].

Фундаментальные и клинические исследования показывают, что транспорт, распределение, экскреция и накопление химических элементов при различных формах нарушения углеводного и липидного обмена изменяются по-разному и неодинаково влияют на дальнейшее состояние организма [8, 9]. Это связано с тем, что элементный гомеостаз является частной формой общей гомеостатической системы организма, изменения которой приводят к нарушению молекулярных механизмов адаптации [10]. До недавнего времени элементный гомеостаз оценивали по общему содержанию химических элементов в различных биосубстратах. Однако исследования последних лет показали, что изменения уровня микроэлементов даже в диапазоне нормальных значений сопровождаются их перераспределением по различным фракциям [11]. Таким образом, метаболические нарушения могут возникнуть в результате не только дефицита или избытка определённого элемента, но и из-за взаимодействия между различными ионами металлов и наличия металлосвязывающих (хелатирующих) агентов [12, 13]. Современные исследования подтверждают, что изменение соотношений форм нахождения химических элементов в биологических системах, является основным пусковым механизмом регуляции или дисрегуляции многих физиологических функций живых организмов [14, 15]. Известно, что дефицит цинка является фактором риска развития ожирения и диабета. Изучение содержания цинка имеет важное значение, поскольку различные формы данного микроэлемента вовлечены в разнообразные биохимические и физиологические процессы, включая транспорт Zn^{2+} в печень и другие органы; участие в процессах цитотоксичности и воспаления, дезактивации свободных радикалов и т. д. Однако подавляющее большинство работ посвящено лишь определению общего уровня химических элементов в отдельных биосубстратах, что не позволяет провести детальную оценку обмена веществ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить уровень макро- и микроэлементов в сыворотке крови и печени, а также содержание металло-лигандных форм цинка в сыворотке крови у крыс линии Wistar в условиях высококалорийной диеты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе экспериментально-биологической клиники (вивария) ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий РАН». Эксперимент выполнен на крысах линии Wistar в соответствии с протоколами Женевской конвенции и принципами надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»). Дизайн эксперимента одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий РАН».

Для проведения эксперимента было отобрано 30 крыс-самцов, из которых были сформированы две группы: контрольная ($n = 15$) и опытная ($n = 15$). Все лабораторные животные на начало эксперимента были одного возраста (12 недель). Животные контрольной группы получали основной рацион, а животные опытной группы – высококалорийную диету. Основным рационом включал в себя полнорационный гранулированный корм, который соответствовал ГОСТ-Р 50258-92 (комбикорма полнорационные для лабораторных животных). Общая калорийность рациона составляла 270 ккал/100 г (20 % белков, 10 % жиров и 70 % углеводов). Для моделирования состояния нарушений углеводного и липидного обмена использовали высококалорийную диету. Сочетание большого количества углеводов и жиров разного происхождения более точно имитирует диету человека [16], в связи с этим диета основана на добавлении к общему сбалансированному рациону свиного сала, кокосового и подсолнечного масел, в качестве питья использовали 10%-ный раствор фруктозы. Все составляющие рациона измельчались в гомогенную смесь, затем формировались гранулы, которые в последующем высушивались в духовом шкафу при 25 °С. В ходе эксперимента калорийность диеты ступенчато увеличивалась на 30 % (1–4-я недели), 60 % (5–8-я недели) и 90 % (9–12-я недели) от калорийности общего рациона (табл. 1). Ступенчатую диету использовали для постепенного увеличения массы тела с целью снижения стрессовой реакции организма при увеличении калорийности питания. Количество потребляемого корма составляло 30 г на одну крысу, что соответствует суточной потребности в еде для данного вида лабораторных животных. На протяжении всего эксперимента, как в опытной, так и в контрольной группах, отмечалась полная поедаемость кормов.

Каждые 4 недели проводилось обследование животных, включающее оценку массы тела, биохимических па-

ТАБЛИЦА 1
СОСТАВ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ
(НА 100 Г КОРМА)

Показатели	1–4-я недели	5–8-я недели	9–12-я недели
Калорийность, ккал	351	430	506
Белки, %	17,2	14,5	12,1
Жиры, %	20,8	32	42,3
Углеводы, %	62	53,5	45,6

TABLE 1
THE COMPOSITION OF A HIGH-CALORIE DIET
(PER 100 G OF FEED)

раметров крови и мочи, что позволяло оценить степень развития нарушений углеводного и липидного обмена в эксперименте. По окончании учётного периода животные выводились из эксперимента для забора биоматериала с целью оценки действия высококалорийной диеты на организм лабораторных животных.

Скрининговые исследования для оценки степени развития нарушений углеводного и липидного обмена проводили посредством определения уровня глюкозы в пероральном глюкозотолерантном тесте, общего холестерина, ЛПВП, триглицеридов и коэффициента атерогенности с помощью биохимического экспресс-анализатора CardioChek (Polymer Technology System, США). Анализ мочи производился с помощью полуавтоматического анализатора Combilyzer 13 (Human, Германия) с использованием тест-полосок Combina 13 по следующим показателям: цвет, объём, прозрачность, pH, удельный вес, эритроциты, лейкоциты, глюкоза, уробилиноген, белок, кетоны, креатинин.

Анализ макро- и микроэлементов в образцах сыворотки крови и печени лабораторных животных проводился с помощью метода масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе Elan 9000 (ICP-MS, PerkinElmer, США). Определение содержания индивидуальных соединений цинка в сыворотке крови с высоко- и низкомолекулярными биологическими лигандами проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией с индуктивно-связанной плазмой (HPLC-ICP-DRS-MS) на комбинации хроматографа PerkinElmer S200 (PerkinElmer, США) и масс-спектрометра Elan 9000 (PerkinElmer, США).

Обработку полученных данных проводили при помощи методов вариационной статистики с применением статистического пакета Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Гипотеза о принадлежности данных нормальному распределению была отклонена во всех случаях с вероятностью 95 %, что обосновало применение непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Взаимосвязи между параметрами оценивали при помощи метода ранговых корреляций Спирмена. Коэффициенты корреляции оценивались следующим образом: менее 0,3 – слабая связь, от 0,3 до 0,5 – умеренная, от 0,5 до 0,7 – значительная, от 0,7 до 0,9 – сильная и более

0,9 – очень сильная. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости (p), при этом критическим уровнем значимости принимали $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований показали, что при ступенчатом увеличении калорийности рациона статистически значимо увеличивалась масса тела лабораторных животных опытной группы относительно контрольной группы (рис. 1). К 4-й неделе эксперимента масса тела животных опытной группы увеличилась на 9,8 %, к 8-й неделе – на 30 % и к 12-й неделе – на 44,6 %.

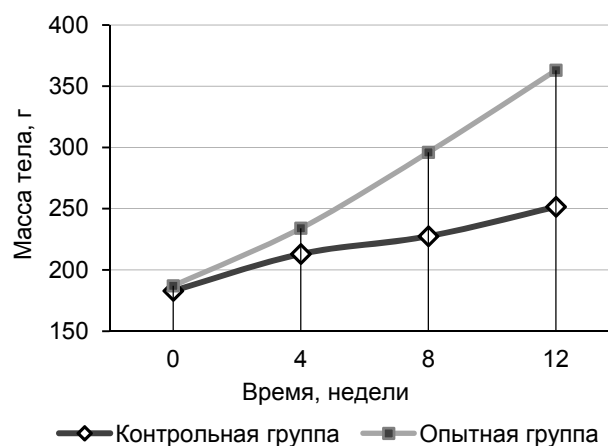


РИС. 1.

Влияние высококалорийной диеты на динамику массы тела крыс: ** – статистически значимая разница между опытной группой и контролем ($p \leq 0,01$)

FIG. 1.

The effect of a high-calorie diet on the dynamics of body weight of rats: ** – statistically significant difference between the experimental group and the control ($p \leq 0.01$)

По результатам биохимического анализа крови к концу исследования было установлено статистически значимое ($p \leq 0,01$) увеличение уровня глюкозы

ТАБЛИЦА 2
ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ
НА БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ КРЫС
(12 НЕДЕЛЬ ЭКСПЕРИМЕНТА)

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа
Глюкоза, ммоль/л	4,95 (4,83–5,15)	7,55 (7,43–7,68)**
Холестерин, ммоль/л	1,6 (1,56–1,64)	2,25 (2,13–2,45)**
ЛПВП, ммоль/л	0,98 (0,97–0,99)	0,72 (0,69–0,74)**
Триглицериды, ммоль/л	0,59 (0,48–0,69)	1,34 (1,28–1,4)**
Коэффициент атерогенности	0,64 (0,61–0,71)	2,17 (1,97–2,35)**

Примечание. ** – статистически значимая разница между опытной группой и контролем ($p \leq 0,01$).

TABLE 2
THE EFFECT OF A HIGH-CALORIE DIET
ON THE BIOCHEMICAL ANALYSIS OF RAT BLOOD
(12 WEEKS OF EXPERIMENT)

на 52,5 %, общего холестерина – на 40,6 %, триглицеридов – на 127 %, повышение коэффициента атерогенности на 239 % и снижение уровня ЛПВП на 26,5 % у животных опытной группы относительно контрольной группы (табл. 2). Данные изменения носили не спонтанный характер, а имели тенденцию к постепенному изменению, начиная с 4-й недели эксперимента.

Результаты перорального глюкозотолерантного теста к 12 неделям эксперимента показали существенные различия между опытной и контрольной группами. Уровень глюкозы после нагрузки в контрольной группе стал снижаться после 30-й минуты и к 120-й минуте возвращался к практически исходным значениям; в то время как в опытной группе снижение начиналось только после 60-й минуты (рис. 2).

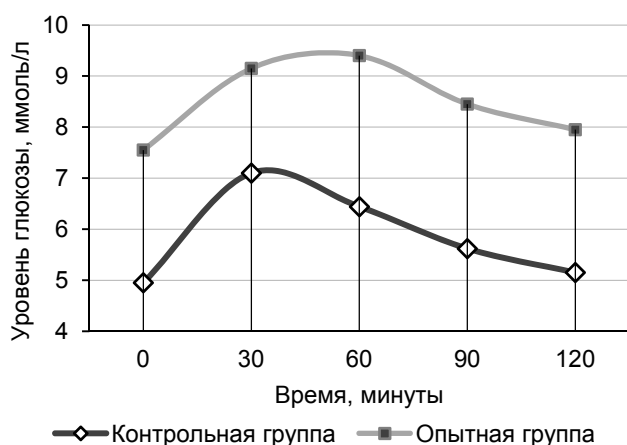


РИС. 2.

Влияние высококалорийной диеты на уровень глюкозы при проведении перорального глюкозотолерантного теста (12 недель эксперимента): ** – статистически значимая разница между опытной группой и контролем ($p \leq 0,01$)

FIG. 2.

The effect of a high-calorie diet on glucose levels in an oral glucose tolerance test (12 weeks of experiment): ** – statistically significant difference between the experimental group and the control ($p \leq 0.01$)

Результаты клинического и биохимического анализа мочи не претерпели значительных статистических изменений на всех этапах эксперимента и находились в пределах нормальных значений (табл. 3).

Известно, что макро- и микроэлементы играют важную роль в нормальном функционировании углеводного и липидного обмена [17], в связи с чем было изучено содержание химических элементов в сыворотке крови лабораторных животных. В опытной группе относительно контроля отмечалось статистически значимое снижение уровня железа (Fe) на 30 %, хрома (Cr) – на 20 %, йода (I) – на 18 %, цинка (Zn) – на 11 %, калия (K) – на 8,3 %, кальция (Ca) – на 6,3 % и увеличение ванадия (V) на 5,3 % (рис. 3).

Печень является ключевым органом гомеостаза, метаболическая роль которой заключается в обмене ряда нутриентов, включая и химические элементы [18]. В связи с этим также было оценено содержание химических элементов в тканях печени. В опытной группе крыс отмечалось статистически значимое снижение уровня лития (Li) на 39,7 % и увеличение уровня Zn на 4,3 %, Ca – на 32,4 %, V – на 33,3 %, Cr – на 45,2 %, Fe – на 53,4 %, и кобальта (Co) – на 74,4 % (рис. 4).

В ходе корреляционного анализа между химическими элементами сыворотки крови и печени была установлена следующая закономерность: у животных опытной группы в результате воздействия высококалорийной диеты фиксировалось снижение ряда химических элементов в сыворотке крови, что приводило к их увеличению в печени (железа, хрома, йода, натрия, цинка, кальция) и наоборот (марганец). Сильная отрицательная корреляция наблюдалась для железа ($r = -0,728$), значительная корреляция – для хрома ($r = -0,654$) и кальция ($r = -0,679$), умеренная корреляция – для йода ($r = -0,456$), слабая корреляционная связь – для натрия ($r = -0,227$), цинка ($r = -0,171$) и марганца ($r = 0,116$). Одинаковую тенденцию к изменению, как в сыворотке крови, так и в печени, имели литий, селен, бор, магний, калий, фосфор, медь, ванадий, кобальт.

Известно, что дефицит цинка является фактором риска развития ожирения и диабета [19]. В связи с этим

ТАБЛИЦА 3

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ
НА КЛИНИЧЕСКИЙ И БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЧИ
ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ
(12 НЕДЕЛЬ ЭКСПЕРИМЕНТА)

TABLE 3

THE EFFECT OF A HIGH-CALORIE DIET ON CLINICAL
AND BIOCHEMICAL URINALYSIS OF LABORATORY
ANIMALS (12 WEEKS OF EXPERIMENT)

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа
Цвет	жёлтая	жёлтая
Объём, мл	2,1 (1,8–2,1)	2 (1,9–2,1)
Прозрачность	прозрачная	прозрачная
pH	7,4 (7,3–7,5)	7,4 (7,3–7,5)
Удельный вес, отн. ед.	1,05	1,07
Эритроциты, ед./мкл	0	0
Лейкоциты, ед./мл	0	0
Глюкоза, ммоль/л	0	0
Уробилиноген, ммоль/л	0,2 (0,18–0,24)	0,22 (0,19–0,27)
Белок, г/л	0	0
Кетоны, ммоль/л	0	0
Креатинин, ммоль/л	13,2 (8,4–17,7)	12,4 (8,8–16,9)

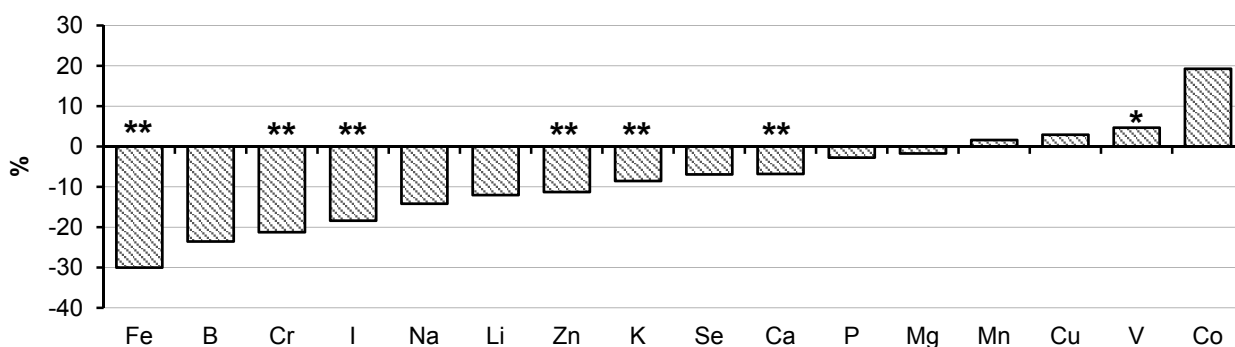


РИС. 3.

Относительные значения содержания химических элементов в сыворотке крови опытной группы крыс по сравнению с контрольной группой (12 недель эксперимента): ось X (0) – уровень элементов в контрольной группе; * – статистически значимая разница между опытной группой и контролем ($p \leq 0,05$); ** – статистически значимая разница между опытной группой и контролем ($p \leq 0,01$)

FIG. 3.

Relative values of the content of chemical elements in the blood serum of the experimental group of rats (12 weeks of the experiment): X-axis (0) – the level of elements in the control group, * – statistically significant difference between the experimental group and the control ($p \leq 0.05$); ** – statistically significant difference between the experimental group and the control ($p \leq 0.01$)

были оценены металло-лигандные фракции цинка в сыворотке крови лабораторных животных. Было выявлено четыре цинксодержащих фракции: α 2-макроглобулин, альбумин, аминокислотные комплексы (АМК-комплексы) и низкомолекулярные формы цинка. На рисунке 5 представлены результаты анализа процентного распределе-

ния цинка по фракциям на фоне воздействия высококалорийной диеты.

В опытной группе крыс относительно контроля происходило статистически значимое процентное увеличение альбуминовой фракции с 45 до 66 % ($p \leq 0,05$) на фоне снижения АМК-комплексов и низкомолекуляр-

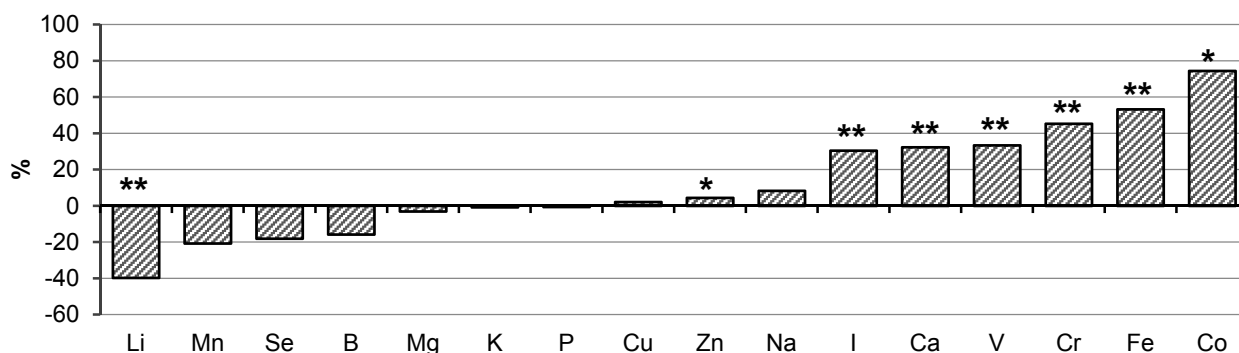


РИС. 4.

Относительные значения содержания химических элементов в печени опытной группы крыс по сравнению с контрольной группой (12 недель эксперимента): ось X (0) – уровень элементов в контрольной группе; * – статистически значимая разница между опытной группой и контролем ($p \leq 0,05$); ** – статистически значимая разница между опытной группой и контролем ($p \leq 0,01$)

FIG. 4.

Relative values of the content of chemical elements in the liver of the experimental group of rats (12 weeks of experiment): X-axis (0) – the level of elements in the control group, * – statistically significant difference between the experimental group and the control ($p \leq 0.05$); ** – statistically significant difference between the experimental group and the control ($p \leq 0.01$)



РИС. 5.

Процентное распределение цинка по фракциям на фоне воздействия высококалорийной диеты (12 недель эксперимента): ** – статистически значимая разница между опытной группой и контролем ($p \leq 0,01$)

FIG. 5.

Percentage distribution of zinc by fractions when exposed to a high-calorie diet (12 weeks of experiment): ** – statistically significant difference between the experimental group and the control ($p \leq 0.01$)

ных форм цинка. Уровень α2-макроглобулина не подвергался значительных изменений на протяжении всего исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

В среднем превышение контрольной массы тела у животных опытных групп под воздействием высококалорийной диеты к концу исследования составляло 44 %, что указывает на появление избыточной массы тела. В опытной группе животных отмечалась статистически значимая тенденция к увеличению уровня глюкозы, общего холестерина и триглицеридов на фоне снижения

уровня ЛПВП. Установленное нарушение толерантности к глюкозе, выявленное при проведении перорального глюкозотолерантного теста, а также увеличение коэффициента атерогенности являются предикторами диабета и служат факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [20]. Полученные данные могут свидетельствовать о развивающейся на фоне ожирения инсулинорезистентности, которая в свою очередь будет усугублять накопление и задержку жира в организме. Выявленные нарушения углеводного и липидного обмена являются одними из первых типичных признаков метаболического синдрома и могут быть связаны с провоспалительными процессами, которые частично могут возникать в жировой ткани [21].

Существует ряд исследований, изучающих возможность использования содержания макро- и микроэлементов в различных биосубстратах как биомаркеров различных нарушений углеводного и липидного обмена, а также их использовании в качестве пищевых добавок для метаболической коррекции [22]. Полученные в ходе исследования данные показывают, что воздействие высококалорийной диеты на протяжении 12 недель привело к статистически значимому снижению уровня железа, хрома, йода, цинка, калия, кальция и увеличению ванадия в сыворотке крови. В тканях печени животных опытной группы отмечалось статистически значимое снижение уровня лития и увеличение уровня цинка, кальция, ванадия, хрома, железа, кобальта. Возможно, такая закономерность, связанная с обратным перераспределением некоторых химических элементов из сыворотки крови в печень, объясняется защитным механизмом. В одном из исследований было продемонстрировано, что интерлейкины, высвобождаясь из активированных фагоцитарных клеток, снижают концентрацию некоторых микроэлементов в крови у экспериментальных животных путём их перераспределения из крови в печень [23]. Выявленные химические элементы играют существенную роль в регуляции углеводного и липидного обмена [24]. Любые изменения в концентрации кальция могут препятствовать нормальному высвобождению инсулина, особенно в ответ на нагрузку глюкозой, что в свою очередь будет влиять на накопление жира в организме [25]. Хром повышает чувствительность к инсулину и является компонентом фактора толерантности к глюкозе, его снижение в сыворотке крови у лиц с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе фиксируется во многих исследованиях [26]. Воспалительный компонент ожирения, приводящий к избыточной продукции гепсидина, считается одним из потенциальных механизмов гипoferремии при ожирении [27]. Вариации концентраций йода, калия, ванадия и кобальта при различных нарушениях углеводного и липидного обмена встречаются в работах ряда исследователей, однако требуют более детального изучения.

Цинк не может свободно пересекать клеточные мембраны, поэтому существует ряд специальных переносчиков [28]. В связи с этим изучение комплексообразования цинка имеет важное значение, поскольку различные формы данного микроэлемента вовлечены в разнообразные биохимические и физиологические процессы, включая транспорт Zn^{2+} в печень и другие органы; участие в процессах цитотоксичности и воспаления, дезактивации свободных радикалов и т. д. [29]. В данном исследовании было установлено снижение общего уровня цинка в крови и его повышение в тканях печени, при этом фиксировалось статистически значимое процентное увеличение альбуминовой фракции, на фоне снижения АМК-комплексов и низкомолекулярных форм цинка. Исследования, проведённые К.Т. Smith с соавторами на изолированном перфузированном кишечнике крыс, показали, что альбумин

отвечает за транспорт Zn^{2+} в печень [30], что возможно объясняет полученные данные. Выявленные статистически значимые изменения распределения цинка по отдельным формам в сыворотке крови свидетельствуют об изменении его метаболизма на фоне употребления высококалорийного рациона. Оценка цинковых фракций в сыворотке крови позволила выявить нарушения метаболизма данного металла при воздействии высококалорийного рациона на более тонком уровне. Возможно, данные изменения послужили молекулярной основой изменений в общей концентрации цинка в сыворотке крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В ходе проведённого исследования было установлено, что употребление разработанной высококалорийной диеты крысами линии Wistar на протяжении 12 недель приводило к появлению избыточного веса у животных, нарушению показателей липидного обмена и толерантности к глюкозе. Полученные данные показывают, что данный рацион позволяет моделировать нарушения метаболизма и доказывают эффективность его дальнейшего использования в исследованиях по изучению нарушений углеводного и липидного обмена на лабораторных животных.

2. В ходе проведённого исследования было установлено, что высококалорийная диета приводила к статистически значимому снижению уровня железа, хрома, йода, цинка, калия, кальция и увеличению ванадия в сыворотке крови. В свою очередь в печени отмечалось статистически значимое снижение уровня лития и увеличение уровня цинка, кальция, ванадия, хрома, железа, кобальта.

3. Благодаря оценке химических форм цинка было установлено, что выявленное снижение цинка в сыворотке крови и увеличение его концентрации в печени при употреблении высококалорийной диеты связано с увеличением в сыворотке крови альбуминовой фракции цинка на фоне снижения АМК-комплексов и низкомолекулярных форм цинка.

Полученные данные позволяют предположить, что высококалорийная диета приводит к дисбалансу химических элементов, что может служить одним из пусковых механизмов дисрегуляции ряда физиологических функций живых организмов. Выявленные изменения метаболизма могут быть прямой причиной развития различных функциональных нарушений, ответственных за возникновение нарушений обмена и ассоциированных с ним заболеваний.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-25-00600).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parhofer KG. The treatment of disorders of lipid metabolism. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113(15): 261-268. doi: 10.3238/arztebl.2016.0261
2. Lejk A, Myśliwiec M, Myśliwiec A. Effect of eating resistant starch on the development of overweight, obesity and disorders of carbohydrate metabolism in children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2019; 25(2): 81-84. doi: 10.5114/pedim.2019.85818
3. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 960: 1-17. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_1
4. Smith RL, Soeters MR, Wüst RCI, Houtkooper RH. Metabolic flexibility as an adaptation to energy resources and requirements in health and disease. *Endocr Rev.* 2018; 39(4): 489-517. doi: 10.1210/er.2017-00211
5. Speakman JR. Evolutionary perspectives on the obesity epidemic: Adaptive, maladaptive, and neutral viewpoints. *Annu Rev Nutr.* 2013; 33(1): 289-317. doi: 10.1146/annurev-nutr-071811-150711
6. Frame-Peterson LA, Megill RD, Carobrese S, Schweitzer M. Nutrient deficiencies are common prior to bariatric surgery. *Nutr Clin Pract.* 2017; 32(4): 463-469. doi: 10.1177/0884533617712701
7. López-Otín C, Galluzzi L, Freije JMP, Madeo F, Kroemer G. Metabolic control of longevity. *Cell.* 2016; 166(4): 802-821. doi: 10.1016/j.cell.2016.07.031
8. García OP, Long KZ, Rosado JL. Impact of micronutrient deficiencies on obesity. *Nutrition Reviews.* 2009; 67(10): 559-572. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00228.x
9. Meisinger C, Stöckl D, Rückert I, Döring A, Thorand B, Heier M, et al. Serum potassium is associated with prediabetes and newly diagnosed diabetes in hypertensive adults from the general population: The KORA F4-study. *Diabetologia.* 2013; 56(3): 484-491. doi: 10.1007/s00125-012-2786-8
10. Скальный А.В., Мирошников С.А., Нотова С.В., Болодурина И.П., Мирошников С.В., Алиджанова И.Э. Региональные особенности элементного гомеостаза как показатель эколого-физиологической адаптации. *Экология человека.* 2014; 9: 14-17.
11. Скальный А.В., Вятчина Е.С. Перспективы применения анализа химических форм элементов («Speciation Analysis») в биологии и медицине. *Клинико-лабораторный консилиум.* 2008; 3(22): 26-32.
12. Michalke B. Element speciation definitions, analytical methodology, and some examples. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2003; 56(1): 122-139. doi: 10.1016/s0147-6513(03)00056-3
13. Mandrioli J, Michalke B, Solovyev N, Grill P, Violi F, Lunetta C, et al. Elevated levels of selenium species in cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients with disease-associated gene mutations. *Neurodegener Dis.* 2017; 17(4-5): 171-180. doi: 10.1159/000460253
14. Solovyev N, Vanhaecke F, Michalke B. Selenium and iodine in diabetes mellitus with a focus on the interplay and speciation of the elements. *J Trace Elem Med Biol.* 2019; 56: 69-80. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.07.005
15. Ajsuvakova OP, Tinkov AA, Willkommen D, Skalnaya AA, Danilov AB, Pilipovich AA, et al. Assessment of copper, iron, zinc and manganese status and speciation in patients with Parkinson's disease: A pilot study. *J Trace Elem Med Biol.* 2020; 59: 126423. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.126423
16. Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, Nazer R, Alam A, Diwan V, et al. Highcarbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011; 57(5): 611-624. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181feb90a
17. Shi Y, Zou Y, Shen Z, Xiong Y, Zhang W, Liu C, et al. Trace elements, PPARs, and metabolic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(7): 2612. doi: 10.3390/ijms21072612
18. Palladini G, Ferrigno A, Di Pasqua LG, Berardo C, Rizzo V, Perlini S, et al. Associations between serum trace elements and inflammation in two animal models of nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2020; 15(12): e0243179. doi: 10.1371/journal.pone.0243179
19. Fukunaka A, Fujitani Y. Role of zinc homeostasis in the pathogenesis of diabetes and obesity. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(2): 476. doi: 10.3390/ijms19020476
20. Jagannathan R, Neves JS, Dorcelly B, Chung ST, Tamura K, Rhee M, et al. The oral glucose tolerance test: 100 years later. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 13: 3787-3805. doi: 10.2147/DMSO.S246062
21. Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: Mechanisms and potential targets. *Nutrients.* 2013; 5(4): 1218-1240. doi: 10.3390/nu5041218
22. Robberecht H, De Bruyne T, Hermans N. Biomarkers of the metabolic syndrome: Influence of minerals, oligo- and trace elements. *J Trace Elem Med Biol.* 2017; 43: 23-28. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.10.005
23. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients.* 2017; 9(6): 624. doi: 10.3390/nu9060624
24. Panchal SK, Wanyonyi S, Brown L. Selenium, vanadium, and chromium as micronutrients to improve metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2017; 19(3): 10. doi: 10.1007/s11906-017-0701-x
25. Song Z, Wang Y, Zhang F, Yao F, Sun C. Calcium signaling pathways: Key pathways in the regulation of obesity. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(11): 2768. doi: 10.3390/ijms20112768
26. Lewicki S, Zdanowski R, Krzyżowska M, Lewicka A, Dębski B, Niemcewicz M, et al. The role of Chromium III in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment. *Ann Agric Environ Med.* 2014; 21(2): 331-335. doi: 10.5604/1232-1966.1108599
27. Bjørklund G, Peana M, Pivina L, Dosa A, Aaseth J, Semanova Y, et al. Iron deficiency in obesity and after bariatric surgery. *Biomolecules.* 2021; 11(5): 613. doi: 10.3390/biom11050613
28. Cousins RJ, Liuzzi JP, Lichten LA. Mammalian zinc transport, trafficking, and signals. *J Biol Chem.* 2006; 281(34): 24085-24089. doi: 10.1074/jbc.R600011200
29. Piatek K, Hartwig A, Bal W. Physiological levels of glutathione enhance Zn(II) binding by a Cys4 zinc finger. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 389(2): 265-268. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.08.128
30. Smith KT, Failla ML, Cousins RJ. Identification of albumin as the plasma carrier for zinc absorption by perfused rat intestine. *Biochem J.* 1979; 184(3): 627-633. doi: 10.1042/bj1840627

REFERENCES

1. Parhofer KG. The treatment of disorders of lipid metabolism. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113(15): 261-268. doi: 10.3238/arztebl.2016.0261

2. Lejk A, Myśliwiec M, Myśliwiec A. Effect of eating resistant starch on the development of overweight, obesity and disorders of carbohydrate metabolism in children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2019; 25(2): 81-84. doi: 10.5114/pedim.2019.85818
3. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 960: 1-17. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_1
4. Smith RL, Soeters MR, Wüst RCI, Houtkooper RH. Metabolic flexibility as an adaptation to energy resources and requirements in health and disease. *Endocr Rev.* 2018; 39(4): 489-517. doi: 10.1210/er.2017-00211
5. Speakman JR. Evolutionary perspectives on the obesity epidemic: Adaptive, maladaptive, and neutral viewpoints. *Annu Rev Nutr.* 2013; 33(1): 289-317. doi: 10.1146/annurev-nutr-071811-150711
6. Frame-Peterson LA, Megill RD, Carobrese S, Schweitzer M. Nutrient deficiencies are common prior to bariatric surgery. *Nutr Clin Pract.* 2017; 32(4): 463-469. doi: 10.1177/0884533617712701
7. López-Otín C, Galluzzi L, Freije JMP, Madeo F, Kroemer G. Metabolic control of longevity. *Cell.* 2016; 166(4): 802-821. doi: 10.1016/j.cell.2016.07.031
8. García OP, Long KZ, Rosado JL. Impact of micronutrient deficiencies on obesity. *Nutrition Reviews.* 2009; 67(10): 559-572. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00228.x
9. Meisinger C, Stöckl D, Rückert I, Döring A, Thorand B, Heier M, et al. Serum potassium is associated with prediabetes and newly diagnosed diabetes in hypertensive adults from the general population: The KORA F4-study. *Diabetologia.* 2013; 56(3): 484-491. doi: 10.1007/s00125-012-2786-8
10. Skalny AV, Miroshnikov SA, Notova SV, Bolodurina IP, Miroshnikov SV, Alidzhanova IE. Regional features of the elemental homeostasis as indicator of ecological and physiological adaptation. *Ekologiya cheloveka.* 2014; 9: 14-17. (In Russ.).
11. Skalny AV, Vyatchanina ES. Speciation analysis prospective in biology and medicine. *Kliniko-laboratornyj konsilium.* 2008; 3(22): 26-32. (In Russ.).
12. Michalke B. Element speciation definitions, analytical methodology, and some examples. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2003; 56(1): 122-139. doi: 10.1016/s0147-6513(03)00056-3
13. Mandrioli J, Michalke B, Solovyev N, Grill P, Violi F, Lunetta C, et al. Elevated levels of selenium species in cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients with disease-associated gene mutations. *Neurodegener Dis.* 2017; 17(4-5): 171-180. doi: 10.1159/000460253
14. Solovyev N, Vanhaecke F, Michalke B. Selenium and iodine in diabetes mellitus with a focus on the interplay and speciation of the elements. *J Trace Elem Med Biol.* 2019; 56: 69-80. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.07.005
15. Ajsuvakova OP, Tinkov AA, Willkommen D, Skalnaya AA, Danilov AB, Pilipovich AA, et al. Assessment of copper, iron, zinc and manganese status and speciation in patients with Parkinson's disease: A pilot study. *J Trace Elem Med Biol.* 2020; 59: 126423. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.126423
16. Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, Nazer R, Alam A, Diwan V, et al. Highcarbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011; 57(5): 611-624. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181feb90a
17. Shi Y, Zou Y, Shen Z, Xiong Y, Zhang W, Liu C, et al. Trace elements, PPARs, and metabolic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(7): 2612. doi: 10.3390/ijms21072612
18. Palladini G, Ferrigno A, Di Pasqua LG, Berardo C, Rizzo V, Perlini S, et al. Associations between serum trace elements and inflammation in two animal models of nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2020; 15(12): e0243179. doi: 10.1371/journal.pone.0243179
19. Fukunaka A, Fujitani Y. Role of zinc homeostasis in the pathogenesis of diabetes and obesity. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(2): 476. doi: 10.3390/ijms19020476
20. Jagannathan R, Neves JS, Dorely B, Chung ST, Tamura K, Rhee M, et al. The oral glucose tolerance test: 100 years later. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 13: 3787-3805. doi: 10.2147/DMSO.S246062
21. Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: Mechanisms and potential targets. *Nutrients.* 2013; 5(4): 1218-1240. doi: 10.3390/nu5041218
22. Robberecht H, De Bruyne T, Hermans N. Biomarkers of the metabolic syndrome: Influence of minerals, oligo- and trace elements. *J Trace Elem Med Biol.* 2017; 43: 23-28. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.10.005
23. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients.* 2017; 9(6): 624. doi: 10.3390/nu9060624
24. Panchal SK, Wanyonyi S, Brown L. Selenium, vanadium, and chromium as micronutrients to improve metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2017; 19(3): 10. doi: 10.1007/s11906-017-0701-x
25. Song Z, Wang Y, Zhang F, Yao F, Sun C. Calcium signaling pathways: Key pathways in the regulation of obesity. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(11): 2768. doi: 10.3390/ijms20112768
26. Lewicki S, Zdanowski R, Krzyżowska M, Lewicka A, Dębski B, Niemcewicz M, et al. The role of Chromium III in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment. *Ann Agric Environ Med.* 2014; 21(2): 331-335. doi: 10.5604/1232-1966.1108599
27. Björklund G, Peana M, Pivina L, Dosa A, Aaseth J, Semenova Y, et al. Iron deficiency in obesity and after bariatric surgery. *Biomolecules.* 2021; 11(5): 613. doi: 10.3390/biom11050613
28. Cousins RJ, Liuzzi JP, Lichten LA. Mammalian zinc transport, trafficking, and signals. *J Biol Chem.* 2006; 281(34): 24085-24089. doi: 10.1074/jbc.R600011200
29. Piatek K, Hartwig A, Bal W. Physiological levels of glutathione enhance Zn(II) binding by a Cys4 zinc finger. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 389(2): 265-268. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.08.128
30. Smith KT, Failla ML, Cousins RJ. Identification of albumin as the plasma carrier for zinc absorption by perfused rat intestine. *Biochem J.* 1979; 184(3): 627-633. doi: 10.1042/bj1840627

Сведения об авторах

Нотова Светлана Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биохимии и микробиологии, главный научный сотрудник, Институт биоэлементологии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», e-mail: snotova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6378-4522>

Маршинская Ольга Владимировна – младший научный сотрудник, Институт биоэлементологии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет»; младший научный сотрудник, ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук», e-mail: m.olja2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5611-5128>

Казакова Татьяна Витальевна – младший научный сотрудник, Институт биоэлементологии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет»; младший научный сотрудник, ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук», e-mail: vaisvais13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3717-4533>
Шейда Елена Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Институт биоэлементологии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», e-mail: elena-shejda@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2586-613X>

Information about the authors

Svetlana V. Notova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor at the Department of Biochemistry and Microbiology, Chief Research Officer, Institute of Bioelementology, Orenburg State University, e-mail: snotova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6378-4522>

Olga V. Marshinskaia – Junior Research Officer, Institute of Bioelementology, Orenburg State University; Junior Research Officer, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences, e-mail: m.olja2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5611-5128>

Tatiana V. Kazakova – Junior Research Officer, Institute of Bioelementology, Orenburg State University; Junior Research Officer, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences, e-mail: vaisvais13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3717-4533>

Elena V. Sheida – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Institute of Bioelementology, Orenburg State University, e-mail: elena-shejda@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2586-613X>

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ CRISPR-Cas9 В ЛЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

Зиганшин А.М.¹,
Мулюков А.Р.¹,
Омаров М.А.¹,
Мудров В.А.²,
Халитова Р.Ш.¹

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, Россия)

² ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия»
Минздрава России (672000, г. Чита,
ул. Горького, 39а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Зиганшин Айдар Миндиярович,
e-mail: zigaidar@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель данной статьи – провести анализ возможности применения генетических механизмов технологии CRISPR-Cas9 в профилактике и лечении некоторых вирусных заболеваний.

Материалы и методы. Поиск публикаций проводился в российской и зарубежной литературе в следующих поисковых системах: РИНЦ, Cyberleninka, eLibrary, PubMed, библиотека Cochrane и др. Проведён обзор отечественных и международных научных работ по теме исследования с использованием поисковых ключевых слов: CRISPR, геномная инженерия, редактирование генома, Cas9, sgRNA.

Результаты. Проведён обзор использования метода CRISPR-Cas9 («генетических ножниц») в качестве генной терапии некоторых вирусных заболеваний, раскрыты его основные преимущества и недостатки. Анализ данных научных исследований в сфере генетических методов исследования за последнее десятилетие раскрывает основные аспекты технологии CRISPR-Cas9, современную классификацию и перспективы применения данной технологии в клинической практике с целью терапии и профилактики вирусных заболеваний человека. Рассматриваются возможности создания более многофункциональной и стабильной версии технологии CRISPR-Cas9. Особое внимание уделяется технологическим сложностям и препятствиям, которые встанут перед учёными при внедрении данной системы для целевого применения в клинической медицине.

Заключение. Открытие «генетических ножниц» произвело революцию во всей медицине. Перед медицинским сообществом открылись широкие возможности для создания новых методов лечения множества вирусных заболеваний и создания условий для ранней профилактики. В перспективе при внедрении данной технологии в клиническую практику станет возможной терапия нозологий, ранее не отвечавших на проводимую терапию и считавшихся неизлечимыми.

Ключевые слова: CRISPR, геномная инженерия, редактирование генома, Cas9, sgRNA, вирусные заболевания, инфекции

Статья поступила: 04.06.2022
Статья принята: 12.01.2023
Статья опубликована: 02.03.2023

Для цитирования: Зиганшин А.М., Мулюков А.Р., Омаров М.А., Мудров В.А., Халитова Р.Ш. Перспективы применения системы CRISPR-Cas9 в лечении вирусных заболеваний человека. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 40-50. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.5

PROSPECTS FOR USING CRISPR-Cas9 SYSTEM IN THE TREATMENT OF HUMAN VIRAL DISEASES

Ziganshin A.M.¹,
Mulyukov A.R.¹,
Omarov M.A.¹,
Mudrov V.A.²,
Khalitova R.Sh.¹

¹ Bashkir State Medical University
(Lenina str. 3, Ufa 450008,
Russian Federation)

² Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Aydar M. Ziganshin,
e-mail: zigaidar@yandex.ru

ABSTRACT

The aim. To analyze the possibility of using the genetic mechanisms of CRISPR-Cas9 technology in the prevention and treatment of certain viral diseases.

Materials and methods. The search for publications was carried out in Russian and foreign literature using the following search engines: RSCI, Cyberleninka, eLibrary, PubMed, Cochrane Library, etc. A review of domestic and international scientific papers on the research topic was carried out using search keywords: CRISPR, genetic engineering, genome editing, Cas9, sgRNA.

Results. A review of using CRISPR-Cas9 method ("genetic scissors") as a gene therapy for some viral diseases was carried out, and its main advantages and disadvantages were revealed. An analysis of the data of scientific studies on genetic research methods over the past decade discovers the main aspects of CRISPR-Cas9 technology, modern classification and prospects for using this technology in clinical practice for the treatment and prevention of human viral diseases. The possibilities of creating a more versatile and stable version of the CRISPR-Cas9 technology are considered. Particular attention is paid to the technological difficulties and obstacles that scientists face when implementing this system for targeted use in clinical medicine.

Conclusion. One of the rapidly developing areas in science giving promising prospects for modern healthcare is genetic engineering, especially in cases where scientific developments are applied in clinical practice. The discovery of "genetic scissors" technology has revolutionized all medicine. Wide opportunities for developing new treatment methods for many viral diseases and creating conditions for their early prevention opened up for the medical community. In the future, with the introduction of this technology into clinical practice, it will become possible to treat diseases that have not previously responded to ongoing therapy and were considered incurable.

Key words: CRISPR, genetic engineering, genome editing, Cas9, sgRNA, viral diseases, infections

Received: 04.06.2022
Accepted: 12.01.2023
Published: 02.03.2023

For citation: Ziganshin A.M., Mulyukov A.R., Omarov M.A., Mudrov V.A., Khalitova R.Sh. Prospects for using CRISPR-Cas9 system in the treatment of human viral diseases. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 40-50. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.5

РАЗДЕЛ 1. ВВЕДЕНИЕ

Вирусная инфекция представляет значительную опасность для здоровья человека, свидетельством чего является значительная заболеваемость и смертность от COVID-19 [1]. Особенно опасны вирусные инфекции, развитие которых происходит в хронической форме, характеризующаясь периодами обострения и элиминации вируса. Существующие в настоящее время в мире противовирусные препараты не обладают высокой специфичностью и эффективностью, что не позволяет преодолеть биологические барьеры для ликвидации вирусного очага. При этом стоит отметить ответную приспособительную способность вирусов к применяемым методам лечения. Несмотря на усовершенствование инвазивных свойств препаратов для преодоления биологических барьеров, развитие заболевания имеет длительное течение, нередко приводящее к гибели реципиента, что показательно для семейств Retroviridae, Herpesviridae и Polyomaviridae [2]. Несмотря на то, что различные виды вирусов имеют разные пути доступа к центральной нервной системе (ЦНС), вирусные инфекции отличаются от других микроорганизмов тем обстоятельством, что в начальной стадии они персистируют на периферии и таким образом получают доступ к структурам ЦНС. Это происходит либо путём непосредственного заражения нервных окончаний, либо опосредованно, компонентами системы кровообращения, транспортирующими вирус, преодолевая гематоэнцефалический барьер в ЦНС. Данные условия требуют разработки более эффективных методов лечения, которым может стать технология «генетических ножниц» [3].

Развитие современных технологий редактирования генома человека дало возможность с помощью генной инженерии открыть большие перспективы в лечении ряда заболеваний, которые ранее являлись неизлечимыми. Впервые структуры CRISPR (регулярно расположенные группами короткие палиндромные повторы, clustered regularly interspaced short palindromic repeats) были обнаружены в геноме *Escherichia coli* в 1987 г. Спустя годы стало известно, что данные последовательности способны накапливаться в результате вторжения подвижных генетических элементов (MGE, mobile genome express): бактериофагов, плазмидов и транспозонов, – в прокариотическую клетку, что составило основу адаптивного и наследуемого иммунитета у бактерий и археев. Археи являются одноклеточными микроорганизмами, не имеющими ядра, а также каких-либо мембранных органелл, и представляют собой домен живых организмов.

К. Макаровой и соавт. (2006) был раскрыт молекулярный механизм данного процесса на примере молочнокислых бактерий *Streptococcus thermophilus*; тогда стали подразделять систему CRISPR-Cas на три вида в зависимости от вида белков Cas и механизма, опосредованного его эффекторами. CRISPR-Cas9 в настоящее время применяется в генной инженерии и относится ко II типу в классификации систем CRISPR-Cas [4]. В результате от-

крытия этой технологии стоимость генной инженерии снизилась на 99 %. Сложно передать, насколько CRISPR революционна, но она имеет огромный потенциал, способный навсегда изменить диагностику и терапию многочисленных заболеваний человечества. Эммануэль Шарпантье и Дженнифер Дудна (2020) получили Нобелевскую премию в области химии за развитие метода редактирования генома – технологию CRISPR-Cas9 [2, 3].

Регулярно расположенные группами короткие палиндромные повторы, локусы (CRISPR) представляют собой прямые повторы коротких нуклеотидных цепей, отличные друг от друга спейсерами – структурными участками ДНК чужеродного генома. В цепи собственного генома клетки хозяина перед рядом повторов локусов, после структур, кодирующих белки Cas, располагается лидерная последовательность, содержащая промотор. Промотор представляет собой последовательность нуклеотидов ДНК, узнаваемую РНК-полимеразой как стартовую площадку для начала транскрипции. Данные структурные элементы определяют способность бактерий распознавать чужеродные агенты, выделяя участки их генома, вырабатывая генетическую память, что в дальнейшем определяет способность осуществлять внутриклеточный иммунный ответ, отвечающий деградацией чужеродных нуклеиновых кислот в случае его повторного проникновения [5–7].

Механизмы иммунного ответа CRISPR-Cas основаны на трёх последовательных этапах: адаптации, экспрессии и интерференции. Вторжение в клетку инородной ДНК инициирует первый этап адаптации, на котором происходит пополнение банка генетической памяти с целью адаптации иммунитета. Реакция белков Cas1-Cas2 в большинстве систем CRISPR-Cas осуществляется в комплексе с мотивом, смежным с протоспейсером (PAM, protospacer adjacent motif), и двухцепочечной ДНК (dsDNA, double-stranded DNA) фагов и плазмид, высвобождая протопространитель в результате двух двухцепочечных разрывов (DSB, double-strand break) [8]. Комплекс двух димеров Cas1, выполняющих каталитическую функцию, и одного димера Cas2, выполняющего структурную функцию, действует подобно интегразе.

Важным участником генерации спейсера выступает мультибелковый комплекс RecBCD в роли хеликазы и нуклеазы, осуществляющий преференциальность выборки, расщепляя dsDNA, вызывая деградацию чужеродного генома вплоть до достижения горячей точки (Chi sites), поскольку приобретение MGE характеризуется необходимостью дифференцировки чужеродных и собственных генетических структур с целью избежания аутоагрессии [9]. Интеграция деградированного фрагмента dsDNA MGE, действующего подобно механизму вирусных интеграз и транспозаз, формирует прокладку из нуклеиновых кислот чужеродного ДНК в массивной структуре CRISPR. Процесс интеграции прокладки в массив CRISPR происходит в результате ряда реакций.

Фактор интеграционного хозяина (IHF, integration host factor) осуществляет U-образную деформацию ДНК хозяина, распознаёт границы лидер-повтора, целевое место, 5'-фосфат проксимального повтора лидера, к ко-

тому по механизму нуклеофильной атаки прикрепляется 3'ОН протопространителя. Следующим шагом является слияние 3'ОН другой протопространовой нити с противоположным концом первого повтора, результатом чего является палиндромная структура мотива в повторе CRISPR, служащая якорем для комплекса Cas1-Cas2, и определение положения второго сайта интеграции [10]. Стоит упомянуть приобретение грунтованной прокладки, характеризующееся усиленным поглощением за счёт взаимодополняемости ранее интегрированными MGE, что служит контрстратегией против фаговых мутантов. Однако основной механизм данного явления до конца не изучен [7].

На стадии экспрессии происходит экспрессия генов *Cas* и транскрипция массива повторов и спейсеров CRISPR в длинный предшественник РНК CRISPR (pre-crRNA). Белки *Cas* и вспомогательные факторы превращают pre-crRNA в короткую зрелую crRNA, способную направлять *Cas* на последовательности-мишени для их распознавания и разрушения. Повороты CRISPR преимущественно являются палиндромами, в результате чего формируются шпильки pre-crRNA, которые затем распознаются *Cas*. Pre-crRNA разрезается на сегменты crRNA, содержащие уникальные последовательности, комплементарные структуре чужеродной цели.

Отмечаются различия в частоте транскрипции одних спейсеров в локусе от других, что объясняется наличием промоторных элементов в последовательности повторов. Данное явление определяет стратегическую выгоду в скорости транскрипции определённых спейсеров, осуществляющих защиту от ретроспективно актуальных инвазивных элементов, обеспечивая быструю и эффективную оборону в стрессовых ситуациях. Этап интерференции представляет собой комплексное действие белковых комплексов crRNA и *Cas*, распознающих и деградирующих структуры чужеродных нуклеиновых кислот [5, 6, 11]. Каждый из представленных этапов внутриклеточной иммунологической защиты имеет свои особенности в зависимости от типа системы CRISPR-Cas [7].

РАЗДЕЛ 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛАССОВ И ТИПОВ CRISPR-Cas

Всё разнообразие в системе CRISPR-Cas принято дифференцировать на два класса: класс 1 – I, III и IV типы; класс 2 – II, V и VI типы [12].

Обновлённая классификация систем класса 1 CRISPR-Cas

Класс 1 (I, III и IV типы) представлен многосубъединичным эффекторным комплексом crRNA. I тип подразделяется на шесть подтипов: I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F. В большинстве систем I типа pre-crRNA обрабатываются рибонуклеазы (RNase) семейства Cas6 (Cas5d в подтипе I-C). Cas6 остаётся привязанным к повторяющемуся фрагменту 3' конца crRNA после обработки. Впоследствии каскад собирается в спиралевидную форму морского конька. CrRNA является неотъемлемой частью каска-

да, связанной вдоль магистрали и ограниченной Cas5e на 5' конце. Спиральная структура представлена шестью связанными белками Cas7e, которые принимают конформацию с выступающими доменами, ответственными за надёжное соединение субъединиц. Начиная с последнего нуклеотида 5-дюймовой последовательности, выступающие структуры субъединиц изгибают crRNA на каждом шестом нуклеотиде.

Пять нуклеотидов выстроены вдоль центрального домена для обеспечения эффективного соединения оснований crRNA с целевой ДНК. Cas11e и Cas8e определяются как малые и большие субъединицы каскада соответственно. Распознавание PAM в двухцепочечной ДНК-мишени опосредуется большой субъединицей, инициирующей локальное расщепление цепей ДНК и связывание crRNA с нитью протопространителя. Решающие в протопространсерном связывании каскадного комплекса – первые восемь PAM-проксимальных нуклеотидов crRNA, за исключением шестого, не связывающегося с целью. В результате связывания нецелевой нити с двумя субъединицами Cas11e происходит образование и стабилизация структуры R-петли, сопровождающиеся существенными конформационными изменениями малыми и большими субъединицами, что позволяет вербовать нуклеазу Cas3, вызывая структурные изменения в белке, активирующие его АТФ-зависимую активность геликазы.

В результате Cas3 транслоцируется и последовательно деградирует нецелевую нить ДНК в 3'-5' направлении, оставляя одноцепочечный разрыв ДНК (ssDNA) в 200–300 нуклеотидов (nt). Однако данные фрагменты могут быть промежуточными продуктами деградации, так как представленная частичная деградация ssDNA может приводить к полному уничтожению чужеродного агента. Считается, что полная деградация ДНК-мишени опосредуется нуклеазами хозяев либо мощной, каскадно-независимой активностью нуклеазы ssDNA Cas3, которая до настоящего времени наблюдалась лишь *in vitro* [7].

На сегодня любопытным для исследования представляется факт, что при наличии идентичной структуры CRISPR-Cas и механизме участия Cas3 существует несколько отличительных особенностей в механизме интерференции подтипов I типа. Подтипы I-A и I-E являются единственными системами, содержащими отдельный ген, кодирующий малую субъединицу. В других подтипах её геном функционально заменяется Cas8. Кроме этого, минимальная каскадная архитектура наблюдается в типе I-C, в котором отсутствует гомолог Cas6 и тип I-Fv (вариант типа I-F), где большие и малые субъединицы отсутствуют и функционально заменяются эффекторными белками Cas5fv и Cas7fv.

Интересная вариация общей формы каскада была обнаружена в типе I-F, в котором основа комплекса наблюдения (Csu) имеет короткий спиральный шаг и почти образует замкнутое кольцо. В совокупности результаты многочисленных исследований свидетельствуют о значительной генетической и функциональной пластичности в сохранении общей архитектуры и модуля связывания и обработки РНК (Cas6 и/или Cas5), магистрали (Cas7), распознавания PAM и стабилизации R-петли [3].

Системы типа III CRISPR-Cas используют каскадно-подобные комплексы, называемые Csm для III-A и Cmr для III-B, которые структурно демонстрируют высокое сходство с эффекторными комплексами типа I. Однако в отличие от других описанных интерференционных механизмов, системы типа III нацелены как на РНК, так и на субстраты ДНК. Расщепление ДНК в системе типа III зависит от транскрипции целевой последовательности. Csm и Cmr собираются вдоль зрелой crRNA, которая связана Cas5 (Csm4/Cmr3) на 5' повторяющемся конце.

Основа комплекса представлена белками семейства Cas7 (Csm3 и Csm5 – для типа III-A, Cmr4, Cmr6 и Cmr1 – для типа III-B), в то время как Cas11 (Csm2/Cmr5) и Cas10 являются малыми и большими субъединицами соответственно. Расщепление мишени инициируется связыванием эффекторного комплекса типа III с формирующимся целевым транскриптом, зависимым от образа crRNA. Субъединицы Cas7 (Csm3/Cmr4) расщепляют одноцепочечные РНК (ssRNA) на каждом шестом нуклеотиде. Деление ДНК осуществляется доменом субъединицы Cas10, что требует транскрипции мишени в обеих системах типа III. РНК, принадлежащие к семействам Csm6 или связанным с ним семействам Csx1, часто связаны с системами CRISPR-Cas типа III.

Как Csm6, так и Csx1 неспецифически разрушают чужеродные транскрипты и выполняют вспомогательные функции во время интерференции типа III, даже если они не являются частью эффекторного комплекса [12]. Субъединица Cas10 комплекса Csm, по актуальным данным, не только опосредует расщепление ДНК-мишени, но и преобразует АТФ в циклические аденилаты, действующие как вторичные активаторы Csm6 RNase. Производство Cas10 связано с комплексом Csm и целевой РНК и представляет собой регуляторный механизм, вызывающий существенные стратегические помехи в процессах развития чужеродного агента [9].

Система CRISPR-Cas класса 2 (типы II, V и VI)

В системах типа II применяется эффекторный белок Cas9 – двойная РНК-эндонуклеаза ДНК, необходимая для интерференции и иммунитета в системах типа II. Дифференцировка в A-, B- и C-подтипах системы типа II основана на размерах генов Cas9 и наличии типоспецифических генов. Помимо crRNA, Cas9 требует транскрипции crRNA (tracrRNA), небольшой РНК, которая несёт взаимодополняемость с повторяющимися областями crRNA. После того как Cas9 был связан со зрелой двойной РНК (tracrRNA:crRNA) или инженерной однонаправляющей РНК (sgRNA), разработанной для инженерных приложений генома, Cas9 идентифицирует целевую ДНК путём распознавания PAM и последующей базовой пары направляющей РНК с ДНК.

Если цель проявляет достаточную взаимодополняемость с направляющей РНК, Cas9 осуществляет двухцепочечный разрыв на 3 пары нуклеотидов (bp) в проксимальном направлении по течению от PAM. Cas9 представляет собой створчатую структуру с центральным локусом, вмещающим дуплекс crRNA:DNA. Доля

α-спирального распознавания (REC) и нуклеазная доля (NUC) соединены неупорядоченным линкером и высококонсервативной богатой аргинином мостовой спиралью, образующей несколько контактов с crRNA. Доля NUC содержит консервативные нуклеазные домены HNH и RuvC и переменный C-концевой домен, который взаимодействует с PAM.

Исследование молекулярных структур показало, что активность Cas9 регулируется посредством присоединения направляющей РНК, что вызывает изменение конформации белка в направлении развития компетентности для связывания с ДНК и распознавания PAM. Комплекс наблюдения, связанный с направляющей РНК, сканирует ДНК и после распознавания комплементарных структур PAM в нецелевой нити индуцирует расщепление ДНК, чтобы позволить направляющей РНК исследовать взаимодополняемость последовательности от 10 до 12 nt в PAM-проксимальной области целевой нити.

Сопряжение оснований между направляющей РНК и целевой ДНК и дополнительные конформационные изменения в Cas9 способствуют дальнейшему вторжению направляющей РНК за пределы последовательности доменов, тем самым стабилизируя структуру R-петли. Конформационная активация домена HNH связана с перестановками петель компоновщика между доменами HNH и RuvC. Эта аллостерическая связь между нуклеазными доменами приводит к согласованному расщеплению целевой нити доменом HNH и нецелевой нити доменом RuvC [12, 13].

Тип V CRISPR-Cas делится на подтипы V-A, V-B и V-C, характеризующиеся эффекторными белками Cas12a (ранее называвшимися Cpf1), Cas12b (C2c1) и Cas12c (C2c3). Учёные выяснили, что филогенетически данные белки произошли независимо от различных транспозонно-ассоциированных нуклеаз семейства TnpV, что проявляется в низком сходстве аминокислотного состава данных белков друг с другом и с Cas9 [7].

Относительно Cas9 и Cas12b, эффекторный белок V-A типа CRISPR-Cas Cas12a не требует tracrRNA для активации. После распознавания PAM для активации эффекторных белков достаточно пары оснований между crRNA и целевой ДНК; как следствие Cas12a и Cas12b расщепляют обе нити ДНК, что приводит к ступенчатым двухцепочечным разрывам с 5- и 7-nt дистальными свесами к PAM соответственно. В отличие от систем типа II, использующих различные структуры PAM, расположенные на нецелевой нити, белки Cas12 распознают PAM обеих нитей ДНК. Важно, что Cas12b не имеет домена распознавания PAM, такого как Cas9 или Cas12a, кроме того, Cas12a и Cas12b требуют продолжительности и последовательности примерно 18 nt, что позволяет считать их перспективными альтернативами Cas9 в вопросе редактирования генома.

При этом в Cas12a происходит расщепление обеих нитей ДНК в одном каталитическом сайте домена RuvC. Обе нити ДНК здесь располагаются в одном и том же каталитическом кармане RuvC, поэтому целевая нить ДНК расщепляется именно данным доменом. Детали каталитических процессов расщепления требуют дальнейше-

го изучения, однако достоверно известно, что Cas12a и Cas12b используют аналогичные механизмы в процессе иммунологической защиты клетки хозяина [9, 13].

Тип VI

Данные, полученные в актуальных исследованиях, позволили провести идентификацию систем типа VI, структурной особенностью которых является содержание двух мотивов RxxxxH. Они характерны исключительно для нуклеотидных доменов высших эукариот (HEPN, higher eukaryotes and prokaryotes nucleotide-binding domain). HEPN-содержащий эффекторный белок Cas13, в отличие от других эффекторов класса 2, способен расщеплять ssRNA. Активация Cas13 осуществляется за счёт целевых ssRNA, что дополняется crRNA, результатом чего является деградация не только целевой ssRNA, но и сопутствующих ssRNA, аналогично ферментам Csm6 и Csx1 в системах типа III, однако для функционирования Cas13 не требуется tracrRNA. Cas13a выполняет периферический перенос несоответствий в комплексе crRNA:target ssRNA, но требует центральной последовательности доменов для активности RNase. Cas13a и Cas13b комплексно обрабатывают повторяющиеся области pre-crRNA, но биохимические и структурные исследования показывают различные активные сайты для деградации РНК-активированной РНК и обработки pre-crRNA Cas13a.

При связывании с pre-crRNA Cas13a претерпевает конформационные изменения, стабилизирующие crRNA и облегчающие связывание цели. Связывание целевой ssRNA повышает активность RNase Cas13a, вызывая дальнейшие конформационные изменения, которые морфологически приводят каталитические сайты доменов HEPN в непосредственную близость. В отличие от внутренних активных сайтов других эффекторов класса 2, два HEPN-домена Cas13a образуют составной активный сайт на внешней поверхности фермента [9, 12].

CRISPR-Cas9 представляет собой перспективную технологию редактирования генома, однако существует ряд ограничений и проблем, требующих решения перед его клиническим применением. Одним из самых больших препятствий является эффективность доставки, поскольку CRISPR-Cas9 предполагает внутриклеточный механизм действия. Компоненты CRISPR-Cas9 могут быть доставлены в различных формах: в виде мРНК небольшого размера, имеющих удобную упаковку, или в виде плазмидной ДНК, кодирующей белок Cas9 [8]. Другими преимуществами доставки мРНК являются высокоактивное редактирование генов и контроль за объёмом доставки в клетки. Плазмиды же обладают ограничениями в размере и нецелевом эффекте, но имеют преимущество, обладая стабильностью и гибкостью в проектировании.

Существуют вирусные и невирусные методы доставки материала, такие как электропорация, микроинъекция и липидные наночастицы, но их терапевтическое применение ограничено из-за их относительно низкой эффективности доставки [8]. Наиболее часто используемыми для доставки вирусными векторами в терапевтическом подходе являются аденоассоциированный вирус (AAV), аденовирус и лентивирус из-за их широко-

го диапазона специфичности серотипов и относительно низкой иммуногенности [14]. Ограничение ёмкости упаковки является основной проблемой для доставки CRISPR-Cas9, опосредованной AAV. Одним из решений этого ограничения является использование небольшой версии Cas9 *Staphylococcus aureus* (SaCas9), которая имеет ту же эффективность редактирования генов, что и SpCas9, но меньший размер. Другой альтернативой является применение двойных AAV для доставки отдельно Cas9-кодирующей ДНК и crRNA [4, 15].

Другой проблемой, требующей решения, является потенциальный нецелевой эффект, вызывающий патогенную мутацию генов и хромосомные транслокации. С целью повышения специфичности экспериментально модулировали систему CRISPR-Cas9, поместив ген Cas9 под контроль минимального промотора ВИЧ-1, опосредованного транскрипционным активатором (Tat, trans-activator of transcription), что позволяет избежать излишней экспрессии Cas9. В этом случае Cas9 рибонуклеопротеин Cas9/gRNA (Cas9 RNP) деградирует после редактирования целевой ДНК, что ведёт к максимальному целевому и минимальному нецелевому эффектам. Тем не менее, было доказано, что применение RNP в некоторых видах клеток может вызвать врождённые иммунные реакции, что приводит к цитотоксичности в клетках. Химический синтез и применение фосфатазной crRNA для удаления её 5'-ppp может ингибировать врождённые иммунные реакции и цитотоксичность [16].

Дополнительно учёные столкнулись с проблемой механизма нехомологичного соединения концов (NHEJ, non-homologous end joining), генерации устойчивых мутантных вирусов, способных противостоять Cas9/gRNA, вызывая репарацию ДНК в клетках-хозяина. Были предложены различные стратегии для предотвращения развития вирусной устойчивости, такие как использование мультиплексных гидовых РНК (gRNA) для целевого действия на несколько сайтов в геноме с целью снижения генерации жизнеспособного escape-мутанта. Противоположной альтернативной стратегией является комбинированный подход использования терапии CRISPR-Cas9 с противовирусными препаратами и молекулами РНК-интерференции или короткой шпильки РНК. С целью ингибирования путей репарации ДНК NHEJ возможно использование новых Cas9-подобных нуклеаз, таких как Cpf1, которые расщепляют дистальный целевой сайт от РАМ с целью снижения его связывания с gRNA. Проводились исследования, показавшие, что таргетинг на некодирующую интергенную последовательность связан с вирусной интерференционной активностью, которая значительно ограничивает создание вирусного эвакционного мутанта [16].

РАЗДЕЛ 3. ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ CRISPR-Cas9 ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Первые эксперименты в лечении ВИЧ-1/СПИД проводились с использованием CRISPR-Cas9 для подавле-

ния экспрессии генов ВИЧ-1, ориентируясь на длинные терминальные повторы (LTR, long terminal repeats). Целевыми сайтами были кластеры связывания NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), расположенные в U3-области последовательностей LTR-и R-областей TAR (trains acting responsive), что привело к эффективному ингибированию транскрипции и репликации генома вируса ВИЧ-1. Иным аспектом является возможность расщепления генома вируса CRISPR-Cas9 Cas9/gRNA с целью инактивации экспрессии вирусных генов и ограничения репликации вируса в скрыто инфицированной линии Т-клеток, промоноцитической клеточной линии и микроглиальной клеточной линии с небольшой генотоксичностью [17–19].

Имеются данные о мутационной ликвидации провируса ВИЧ-1 воздействием crRNA на последовательность LTR и основные гены репликации вируса и инактивации целевого сайта мутацией. Несколько исследований подтвердили, что CRISPR-Cas9 может деградировать неинтегрированный ВИЧ-1, а также опосредованным NHEJ репарировать ДНК, что приведёт к сокращению интегрированного провируса ВИЧ-1 [4, 20]. Обрезание провирусной ДНК ВИЧ-1 продемонстрировало эффективность нарушения провируса ВИЧ-1 с помощью AAV в сочетании с мультиплексными sgRNAs и SaCas9. Квадруплекс sgRNA/SaCas9 AAV-DJ/8, внутривенно вводимый мышам Tg26, может расщеплять провирусную ДНК ВИЧ-1 и значительно уменьшить его репликацию. После внутривенной инъекции sgRNA/SaCas9 AAV-DJ/8 в тканях костного мозга/печени и тимуса (BLT), инфицированных ВИЧ-1, расщепление провируса было обнаружено в головном мозге, толстой кишке, селезёнке, сердце и лёгких. Первое успешное применение иссечения и устранения провирусной ДНК ВИЧ-1 SaCas9/gRNA *in vivo*, поставляемой AAV, заложило основу для разработки клинических испытаний на людях [21–23].

Инактивация корецепторов CCR5 и CXCR4 по технологии CRISPR-Cas9 дала возможность применения CRISPR-Cas9 для блокирования инвазии ВИЧ-1 путём редактирования рецепторов мишеней для ВИЧ-1 – CD4 и корецепторов CCR5 или CXCR4 (нарушение CD4 является нецелесообразным). Использование данного метода дало наиболее обнадеживающие результаты, поскольку трансплантация CCR5 Δ 32 не получила широкого применения. CRISPR-Cas9 в данном случае обеспечивает целевые площадки с простым дизайном и плазмидной конструкцией. Данный метод даёт огромный потенциал в диагностике нарушений экспрессии CCR5 и CXCR4, что было доказано в эксперименте на клетках 293T эмбриональной почки человека (HEK) путём трансфекции Cas9 и sgRNA и индуцированных плюрипотентных стволовых клетках (iPSC). CCR5-модифицированные iPSC обычно могут дифференцироваться на моноциты/макрофаги, устойчивые к инфекции ВИЧ-1 [24].

На сегодня доказано сохранение функциональных свойств CXCR4-дефицитных Т-клеток человека в модели мыши, а также возможность использования рекомбинантной технологии CRISPR-Cas9 и транспортной системы piggyBac для создания мутантной CXCR4 P191A

с функцией ингибирования инфекции ВИЧ-1 и без дефицита функции CXCR4, что даёт возможность редактирования CRISPR-Cas9 CXCR4 в зрелых посттимических CD4⁺ Т-клетках человека с целью терапии ВИЧ-1/СПИД [25, 26].

Альтернативной стратегией реактивации факторов защиты клеток хозяина при инфекции ВИЧ-1 является активация факторов рестрикции, экспрессия которых ингибирована в инфицированных ВИЧ-1 клетках. Доказана эффективность применения двух sgRNA в процессе Cas9-опосредованного индуцирования экспрессии факторов ограничения APOBEC3G (A3G) и APOBFC3B (A3B). Однако исследования по применению технологии CRISPR-Cas9 для активации клеточных факторов-хозяев для подавления ВИЧ-1 инфекции ограничены. При этом недавно обнаруженные факторы ограничения, такие как serine incorporator five (SERINC5), человеческий центр заглушения (HUSH), состоящий из TASOR, MPP8 и перифилина и капсид-связывающего фактора для циклической иммунной активации GMP-AMP (сGAS) в макрофагах и дендритных клетках, NONO, могут стать новыми целями рассмотрения в вопросе применения данного метода [26, 27].

Нейротропный полиомавирус человека JC (JCV) является возбудителем прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (PML), встречающейся у пациентов с ВИЧ-1/СПИД и пациентов, проходящих иммуномодулирующее лечение аутоиммунных расстройств. Сероэпидемиологические исследования показали, что инфекция JCV широко распространена среди 80 % населения Земли, что обусловлено постоянной бессимптомной персистенцией, и проявляется она при иммунодефицитных состояниях. Геном JCV представлен круговой двухцепочечной ДНК, кодирующей последовательности раннего вирусного Т-антигена, определяющего вирулентность и обеспечивающего репликации новых вирусных частиц. ДНК вируса обнаруживается лишь в нейроглиальных клетках здорового мозга. Безуспешность применяемых в настоящее время вариантов лечения требует разработки альтернативного подхода. Имеются данные о применении CRISPR-Cas9 для инактивации участка генома, кодирующего Т-антиген, путём мутации Cas9- и gRNA-опосредованной N-концевой области Т-антигена, ведущей к нарушению его экспрессии [28, 29].

Одной из распространённых заболеваний является хроническая инфекция **вируса гепатита В** (HBV, hepatitis B virus), которая является основной причиной цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. После инфицирования вирусный геном транспортируется в ядро клетки для преобразования в высокостабильную ковалентно-замкнутую круговую ДНК (cccDNA, covalently closed circular DNA) [30, 31]. В качестве нового подхода к терапии хронического HBV можно использовать CRISPR-Cas9 для инактивации cccDNA *in vitro* и *in vivo*. Мутации генома HBV, опосредованные CRISPR-Cas9, приводят к значительному снижению уровня белков HepG2, HepG2.2.15, HepG2-H1.3 и Huh-7. Актуальные исследования показали способность системы CRISPR-Cas9 ликвидировать интегрированный cccDNA вируса. Также была

продемонстрирована потенциальная возможность противоопухолевого применения CRISPR-Cas9 путём целевой мутации гена *HBsAg*, ведущей к подавлению опухолевой прогрессии гепатоцеллюлярной карциномы [32].

Важную роль в исследовании занимает семейство вирусов герпеса, которое также характеризуется хронической первичной персистенцией инфекции и реактивацией при определённых физиологических условиях. Современные нуклеотидные препараты лишь ингибируют ДНК-полимеразу, что неперспективно относительно применения CRISPR-Cas9, целенаправленно разрушающего вирусный геном [33].

Вирус простого герпеса типа 1 (HSV-1), имея dsDNA строение генома, также является потенциальной целевой мишенью для CRISPR-Cas9 в вопросе аброгации инфекции эпителия и фибробластных клеток. Также в случае HSV-1 стратегически выгодным является вирусный механизм задержки ранней продукции вирусных частиц в период латентной персистенции, так как существует возможность возникновения эвакуационных инсерционно-делеционных вирусных мутантов (InDel, insertions deletions). Данная методика требует дальнейшего исследования, ведь имеется потенциал применения CRISPR-Cas9 с использованием gRNA для первичной профилактики таких состояний, как вирусно-индуцированная слепота, связанная с HSV-1, вирусный энцефалит и язва полости рта, болезнь Альцгеймера, множественный склероз и эпилепсия [34].

Вирус Эпштейна – Барр (EBV, Epstein – Barr virus) представляет собой γ -вирус герпеса, который с момента его открытия в 1964 г. и до наших дней не получил клинически одобренной терапии. Опосредованно малыми интерферирующими РНК (siRNA, small interfering RNA) нарушениями основного гена *EBV*, *EBNA1* был достигнут анти-EBV эффект, но не ликвидация генома вируса из клетки хозяина. Сегодня проводятся исследования целевого действия Т-клеток на опухолевый антиген EBV. Однако с целью инактивации генома γ -вируса герпеса из инфицированных клеток применим подход, основанный на CRISPR-Cas9; имеющийся экспериментальный опыт даёт весьма обнадеживающие результаты и описывается в докладах ряда исследователей [33, 35].

Цитомегаловирус человека (HCMV, human cytomegalovirus) – это dsDNA β -вирус, который, подобно другим герпесвирусам по механизму вирусной задержки, поддерживает вирусный геном в инфицированных клетках без производства вирионов. Результаты экспериментов, проводимых над HCMV с применением мультиплексного подхода CRISPR-Cas9-gRNA для ограничения продуктивной инфекции CMV в клеточных линиях человека, привели к развитию escape-мутанта, но в то же время продемонстрировали успешное ингибирование репликации HCMV с целевым действием CRISPR-Cas9 на основные вирусные гены, такие как *UL122/123* [33, 36].

Особый интерес представляют вирусы папилломы человека, представляющие собой неолоблочные небольшие dsDNA-вирусы. Заражение происходит через кожные или слизистые эпителиальные клетки, генитальные ткани и верхние дыхательные пути. Высокоонкоген-

ные штаммы HPV представляют 95 % причин развития рака анального канала, 70 % причин развития рака ротоглотки, 60 % причин развития рака влагалища, а также являются основной причиной развития рака шейки матки, связанного с высокой смертностью [37].

Существующие в настоящее время вакцины предотвращают заражение вирусом, но не обеспечивают защиту инфицированных, а также значительно ограничены в спектре генотипов HPV, не обладающих перекрёстным эффектом. Методика применения CRISPR-Cas9 в комбинации с текущим доступным противораковым препаратом может стать эффективным лечением в онкологии, особенно в случаях, связанных с HR-HPV. Эксперименты с внутриопухолевым введением CRISPR-Cas9, опосредованного E6 и E7 HPV, приводили к развитию инактивирующих мутаций InDel, что связано с индукцией белков p53 или pRb, и способны приводить к остановке клеточного цикла вплоть до гибели клеток. Использование CRISPR-Cas9, нацеленной на онкогены E6 и E7 HPV16 в сочетании с Cisplatin *in vitro* и *in vivo*, может послужить в качестве эффективной терапии рака шейки матки у женщин [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, система CRISPR-Cas9 обладает огромным потенциалом для применения в генной инженерии человека как *in vivo*, так и *in vitro*, однако существуют определённые вопросы, связанные с внедрением данной технологии в клиническую практику. Одной из основных проблем является нецелевой эффект системы, что обуславливает возникновение побочных мутаций. Ряд факторов, таких как уровень выражения Cas9, целевая последовательность и методы количественной оценки, определяют скорость расщепления нецелевого уровня Cas9.

Вероятно, эти мутации возникают в результате случайного разрыва и репарации ДНК, но механизмы репарации, мутации и рекомбинации вирусной ДНК в клетке-хозяине после расщепления CRISPR-Cas9 ещё только предстоит изучить. В некоторых случаях нецелевые мутации могут проявляться с большей частотой, чем необходимая целевая последовательная мутация, но механизм данного феномена на данном этапе остаётся непонятным, поэтому необходимы дальнейшие более углублённые исследования в данной области.

В будущем исследования должны быть сосредоточены на разработке нового надёжного и более целевого метода для повышения специфичности и направленности технологии CRISPR-Cas9. Для успешного применения системы CRISPR-Cas в генной терапии новая стратегия исследований также должна быть сосредоточена на улучшении частоты и эффективности сайт-специфической нуклеазы, особенно при редактировании генома. Немаловажная роль в успешном применении данной технологии принадлежит доставке компонентов CRISPR-Cas9 в клетки-мишени. Используемая сейчас система доставки не является конкретной и вы-

сокоэффективной, особенно в сфере биобезопасности, поэтому предстоит разработка безопасных и эффективных методов доставки.

Другая проблема учёных – это NHEJ, приводящее к генерации устойчивых мутантных вирусов, способных противостоять Cas9/sgRNA, вызывая при этом репарацию ДНК в клетках-хозяина. Такие ограничения использования технологии редактирования генома открывают возможности для новых исследований, поэтому применение CRISPR-Cas9 в клинической практике нуждается в существенном улучшении метода, результатом которого может стать развитие перспективного направления для терапии широкого ряда заболеваний.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зиганшин А.М., Мулюков А.Р. Механизмы иммунопатологии сепсиса вирусной этиологии при COVID-19. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021; (6): 35-43. doi: 10.20333/25000136-2021-6-35-43
2. Bellizzi A, Ahye N, Jalagadugula G, Wollebo HS. A broad application of CRISPR Cas9 in infectious diseases of central nervous system. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2019; 14(4): 578-594. doi: 10.1007/s11481-019-09878-7
3. Ishino Y, Krupovic M, Forterre P. History of CRISPR-Cas from encounter with a mysterious repeated sequence to genome editing technology. *J Bacteriol*. 2018; 200(7): e00580-17. doi: 10.1128/JB.00580-17
4. Makarova KS, Grishin NV, Shabalina SA, Wolf YI, Koonin EV. A putative RNA-interference-based immune system in prokaryotes: Computational analysis of the predicted enzymatic machinery, functional analogies with eukaryotic RNAi, and hypothetical mechanisms of action. *Biol Direct*. 2006; 1: 7. doi: 10.1186/1745-6150-1-7
5. Barrangou R, Doudna JA. Applications of CRISPR technologies in research and beyond. *Nature Biotechnol*. 2016; 34(9): 933-941. doi: 10.1038/nbt.3659
6. Bollen Y, Post J, Koo BK, Snippert HJG. How to create state-of-the-art genetic model systems: Strategies for optimal CRISPR-mediated genome editing. *Nucleic Acids Res*. 2018; 46(13): 6435-6454. doi: 10.1093/nar/gky571
7. Zhuo C, Zhang J, Lee JH, Jiao J, Cheng D, Liu L, et al. Spatiotemporal control of CRISPR/Cas9 gene editing. *Signal Transduct Target Ther*. 2021; 6(1): 238. doi: 10.1038/s41392-021-00645-w
8. Chen S, Lee B, Lee AY, Modzelewski AJ, He L. Highly efficient mouse genome editing by CRISPR ribonucleoprotein electroporation of zygotes. *J Biol Chem*. 2016; 291(28): 14457-14467. doi: 10.1074/jbc.M116.733154
9. Tong S, Moyo B, Lee CM, Leong K, Bao G. Engineered materials for in vivo delivery of genome-editing machinery. *Nat Rev Mater*. 2019; 4: 726-737. doi: 10.1038/s41578-019-0145-9
10. D'Agostino Y, D'Aniello S. Molecular basis, applications and challenges of CRISPR/Cas9: A continuously evolving tool for genome editing. *Brief Funct Genomics*. 2017; 16(4): 211-216. doi: 10.1093/bfpg/elw038
11. Chu VT, Weber T, Wefers B, Wurst W, Sander S, Rajewsky K, et al. Increasing the efficiency of homology-directed repair for CRISPR-Cas9-induced precise gene editing in mammalian cells. *Nature Biotechnol*. 2015; 33(5): 543-548. doi: 10.1038/nbt.3198
12. Makarova KS, Wolf YI, Iranzo J, Shmakov SA, Alkhnbashi OS, Brouns SJJ, et al. Evolutionary classification of CRISPR-Cas systems: A burst of class 2 and derived variants. *Nat Rev Microbiol*. 2020; 18(2): 67-83. doi: 10.1038/s41579-019-0299-x
13. Chen JS, Dagdas YS, Kleinstiver BP, Welch MM, Sousa AA, Harrington LB, et al. Enhanced proofreading governs CRISPR-Cas9 targeting accuracy. *Nature*. 2017; 550(7676): 407-410. doi: 10.1038/nature24268
14. Crystal RG. Adenovirus: The first effective *in vivo* gene delivery vector. *Hum Gene Ther*. 2014; 25(1): 3-11. doi: 10.1089/hum.2013.2527
15. Charlesworth CT, Deshpande PS, Dever DP, Camarena J, Lemgart VT, Cromer MK, et al. Identification of preexisting adaptive immunity to Cas9 proteins in humans. *Nature Med*. 2019; 25(2): 249-254. doi: 10.1038/s41591-018-0326-x
16. Fu Y, Foden JA, Khayter C, Maeder ML, Reyon D, Joung JK, et al. High-frequency off-target mutagenesis induced by CRISPR-Cas nucleases in human cells. *Nat Biotechnol*. 2013; 31(9): 822-826. doi: 10.1038/nbt.2623
17. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*. 2014; 384(9939): 258-271. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60164-1
18. Bialek JK, Dunay GA, Voges M, Schäfer C, Spohn M, Stucka R, et al. Targeted HIV-1 latency reversal using CRISPR/Cas9-derived transcriptional activator systems. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0158294. doi: 10.1371/journal.pone.0158294
19. Ebina H, Misawa N, Kanemura Y, Koyanagi Y. Harnessing the CRISPR/Cas9 system to disrupt latent HIV-1 provirus. *Sci Rep*. 2013; 3: 2510. doi: 10.1038/srep02510
20. Darcis G, Das AT, Berkhout B. Tackling HIV persistence: Pharmacological versus CRISPR-based shock strategies. *Viruses*. 2018; 10(4): 157. doi: 10.3390/v10040157
21. Dash PK, Kaminski R, Bella R, Su H, Mathews S, Ahooyi TM, et al. Sequential LASER ART and CRISPR treatments eliminate HIV-1 in a subset of infected humanized mice. *Nat Commun*. 2019; 10(1): 2753. doi: 10.1038/s41467-019-10366-y
22. Bella R, Kaminski R, Mancuso P, Young WB, Chen C, Sariyer R, et al. Removal of HIV DNA by CRISPR from patient blood engrafts in humanized mice. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018; 12: 275-282. doi: 10.1016/j.omtn.2018.05.021
23. Cheng R, Peng J, Yan Y, Cao P, Wang J, Qiu C, et al. Efficient gene editing in adult mouse livers via adenoviral delivery of CRISPR/Cas9. *FEBS Lett*. 2014; 588(21): 3954-3958. doi: 10.1016/j.febslet.2014.09.008
24. Herrera-Carrillo E, Berkhout B. Attacking HIV-1 RNA versus DNA by sequence-specific approaches: RNAi versus CRISPR-Cas. *Biochem Soc Trans*. 2016; 44(5): 1355-1365. doi: 10.1042/BST20160060
25. Badia R, Ballana E, Castellví M, García-Vidal E, Pujantell M, Clotet B, et al. CD32 expression is associated to T-cell activation and is not a marker of the HIV-1 reservoir. *Nature Communications*. 2018; 9(1): 2739. doi: 10.1038/s41467-018-05157-w
26. Dufour C, Claudel A, Joubarne N, Merindol N, Maisonneuve T, Masroori N, et al. Editing of the human TRIM5 gene to introduce mutations with the potential to inhibit HIV-1. *PLoS One*. 2018; 13(1): e0191709. doi: 10.1371/journal.pone.0191709

27. Bogerd HP, Kornepati AV, Marshall JB, Kennedy EM, Culen BR. Specific induction of endogenous viral restriction factors using CRISPR/Cas-derived transcriptional activators. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112(52): E7249–E7256. doi: 10.1073/pnas.1516305112
28. Chou YY, Krupp A, Kaynor C, Gaudin R, Ma M, Cahir-McFarland E, et al. Inhibition of JCpV infection mediated by targeted viral genome editing using CRISPR/Cas9. *Sci Rep*. 2016; 6: 36921. doi: 10.1038/srep36921
29. Wollebo HS, Bellizzi A, Kaminski R, Hu W, White MK, Khalili K. CRISPR/Cas9 system as an agent for eliminating polyomavirus JC infection. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0136046. doi: 10.1371/journal.pone.0136046
30. Bloom K, Maepa MB, Ely A, Arbuthnot P. Gene therapy for chronic HBV – Can we eliminate cccDNA? *Genes (Basel)*. 2018; 9(4): 207. doi: 10.3390/genes9040207
31. Chang J, Guo JT. Treatment of chronic hepatitis B with pattern recognition receptor agonists: Current status and potential for a cure. *Antiviral Res*. 2015; 121: 152–159. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.07.006
32. Dong C, Qu L, Wang H, Wei L, Dong Y, Xiong S. Targeting hepatitis B virus cccDNA by CRISPR/Cas9 nuclease efficiently inhibits viral replication. *Antiviral Res*. 2015; 118: 110–117. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.03.015
33. Chen YC, Sheng J, Trang P, Liu F. Potential application of the CRISPR/Cas9 system against herpesvirus infections. *Viruses*. 2018; 10(6): 291. doi: 10.3390/v10060291
34. Itzhaki RF. Corroboration of a major role for herpes simplex virus type 1 in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2018; 10: 324. doi: 10.3389/fnagi.2018.00324
35. Cohen JL, Fauci AS, Varmus H, Nabel GJ, Epstein – Barr virus: An important vaccine target for cancer prevention. *Sci Transl Med*. 2011; 3(107): 107fs7. doi: 10.1126/scitranslmed.3002878
36. Gergen J, Coulon F, Creneguy A, Elain-Duret N, Gutierrez A, Pinkenburg O, et al. Multiplex CRISPR/Cas9 system impairs HCMV replication by excising an essential viral gene. *PLoS One*. 2018; 13(2): e0192602. doi: 10.1371/journal.pone.0192602
37. Gravitt PE. Evidence and impact of human papillomavirus latency. *Open Virol J*. 2012; 6: 198–203. doi: 10.2174/1874357901206010198
38. Hu Z, Yu L, Zhu D, Ding W, Wang X, Zhang C, et al. Disruption of HPV16-E7 by CRISPR/Cas system induces apoptosis and growth inhibition in HPV16 positive human cervical cancer cells. *Biomed Res Int*. 2014; 612823. doi: 10.1155/2014/612823

REFERENCES

1. Ziganshin AM, Mulykov AR. Immunopathological mechanisms in sepsis of viral etiology in COVID-19. *Siberian Medical Review*. 2021; (6): 35–43. (In Russ.). doi: 10.20333/25000136-2021-6-35-43
2. Bellizzi A, Ahye N, Jalagadugula G, Wollebo HS. A broad application of CRISPR Cas9 in infectious diseases of central nervous system. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2019; 14(4): 578–594. doi: 10.1007/s11481-019-09878-7
3. Ishino Y, Krupovic M, Forterre P. History of CRISPR-Cas from encounter with a mysterious repeated sequence to genome editing technology. *J Bacteriol*. 2018; 200(7): e00580-17. doi: 10.1128/JB.00580-17

4. Makarova KS, Grishin NV, Shabalina SA, Wolf YI, Koonin EV. A putative RNA-interference-based immune system in prokaryotes: Computational analysis of the predicted enzymatic machinery, functional analogies with eukaryotic RNAi, and hypothetical mechanisms of action. *Biol Direct*. 2006; 1: 7. doi: 10.1186/1745-6150-1-7
5. Barrangou R, Doudna JA. Applications of CRISPR technologies in research and beyond. *Nature Biotechnol*. 2016; 34(9): 933–941. doi: 10.1038/nbt.3659
6. Bollen Y, Post J, Koo BK, Snippert HJG. How to create state-of-the-art genetic model systems: Strategies for optimal CRISPR-mediated genome editing. *Nucleic Acids Res*. 2018; 46(13): 6435–6454. doi: 10.1093/nar/gky571
7. Zhuo C, Zhang J, Lee JH, Jiao J, Cheng D, Liu L, et al. Spatiotemporal control of CRISPR/Cas9 gene editing. *Signal Transduct Target Ther*. 2021; 6(1): 238. doi: 10.1038/s41392-021-00645-w
8. Chen S, Lee B, Lee AY, Modzelewski AJ, He L. Highly efficient mouse genome editing by CRISPR ribonucleoprotein electroporation of zygotes. *J Biol Chem*. 2016; 291(28): 14457–14467. doi: 10.1074/jbc.M116.733154
9. Tong S, Moyo B, Lee CM, Leong K, Bao G. Engineered materials for in vivo delivery of genome-editing machinery. *Nat Rev Mater*. 2019; 4: 726–737. doi: 10.1038/s41578-019-0145-9
10. D'Agostino Y, D'Aniello S. Molecular basis, applications and challenges of CRISPR/Cas9: A continuously evolving tool for genome editing. *Brief Funct Genomics*. 2017; 16(4): 211–216. doi: 10.1093/bfgp/elw038
11. Chu VT, Weber T, Wefers B, Wurst W, Sander S, Rajewsky K, et al. Increasing the efficiency of homology-directed repair for CRISPR-Cas9-induced precise gene editing in mammalian cells. *Nature Biotechnol*. 2015; 33(5): 543–548. doi: 10.1038/nbt.3198
12. Makarova KS, Wolf YI, Iranzo J, Shmakov SA, Alkhnbashi OS, Brouns SJJ, et al. Evolutionary classification of CRISPR-Cas systems: A burst of class 2 and derived variants. *Nat Rev Microbiol*. 2020; 18(2): 67–83. doi: 10.1038/s41579-019-0299-x
13. Chen JS, Dagdas YS, Kleinstiver BP, Welch MM, Sousa AA, Harrington LB, et al. Enhanced proofreading governs CRISPR-Cas9 targeting accuracy. *Nature*. 2017; 550(7676): 407–410. doi: 10.1038/nature24268
14. Crystal RG. Adenovirus: The first effective in vivo gene delivery vector. *Hum Gene Ther*. 2014; 25(1): 3–11. doi: 10.1089/hum.2013.2527
15. Charlesworth CT, Deshpande PS, Dever DP, Camarena J, Lemgart VT, Cromer MK, et al. Identification of preexisting adaptive immunity to Cas9 proteins in humans. *Nature Med*. 2019; 25(2): 249–254. doi: 10.1038/s41591-018-0326-x
16. Fu Y, Foden JA, Khayter C, Maeder ML, Reyon D, Joung JK, et al. High-frequency off-target mutagenesis induced by CRISPR-Cas nucleases in human cells. *Nat Biotechnol*. 2013; 31(9): 822–826. doi: 10.1038/nbt.2623
17. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*. 2014; 384(9939): 258–271. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60164-1
18. Bialek JK, Dunay GA, Voges M, Schäfer C, Spohn M, Stucka R, et al. Targeted HIV-1 latency reversal using CRISPR/Cas9-derived transcriptional activator systems. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0158294. doi: 10.1371/journal.pone.0158294
19. Ebina H, Misawa N, Kanemura Y, Koyanagi Y. Harnessing the CRISPR/Cas9 system to disrupt latent HIV-1 provirus. *Sci Rep*. 2013; 3: 2510. doi: 10.1038/srep02510

20. Darcis G, Das AT, Berkhout B. Tackling HIV persistence: Pharmacological versus CRISPR-based shock strategies. *Viruses*. 2018; 10(4): 157. doi: 10.3390/v10040157
21. Dash PK, Kaminski R, Bella R, Su H, Mathews S, Ahooyi TM, et al. Sequential LASER ART and CRISPR treatments eliminate HIV-1 in a subset of infected humanized mice. *Nat Commun*. 2019; 10(1): 2753. doi: 10.1038/s41467-019-10366-y
22. Bella R, Kaminski R, Mancuso P, Young WB, Chen C, Sarier R, et al. Removal of HIV DNA by CRISPR from patient blood engrafts in humanized mice. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018; 12: 275-282. doi: 10.1016/j.omtn.2018.05.021
23. Cheng R, Peng J, Yan Y, Cao P, Wang J, Qiu C, et al. Efficient gene editing in adult mouse livers via adenoviral delivery of CRISPR/Cas9. *FEBS Lett*. 2014; 588(21): 3954-3958. doi: 10.1016/j.febslet.2014.09.008
24. Herrera-Carrillo E, Berkhout B. Attacking HIV-1 RNA versus DNA by sequence-specific approaches: RNAi versus CRISPR-Cas. *Biochem Soc Trans*. 2016; 44(5): 1355-1365. doi: 10.1042/BST20160060
25. Badia R, Ballana E, Castellví M, García-Vidal E, Pujantell M, Clotet B, et al. CD32 expression is associated to T-cell activation and is not a marker of the HIV-1 reservoir. *Nature Communications*. 2018; 9(1): 2739. doi: 10.1038/s41467-018-05157-w
26. Dufour C, Claudel A, Joubarne N, Merindol N, Maisonnnet T, Masroori N, et al. Editing of the human TRIM5 gene to introduce mutations with the potential to inhibit HIV-1. *PLoS One*. 2018; 13(1): e0191709. doi: 10.1371/journal.pone.0191709
27. Bogerd HP, Kornepati AV, Marshall JB, Kennedy EM, Cullen BR. Specific induction of endogenous viral restriction factors using CRISPR/Cas-derived transcriptional activators. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112(52): E7249- E7256. doi: 10.1073/pnas.1516305112
28. Chou YY, Krupp A, Kaynor C, Gaudin R, Ma M, Cahir-McFarland E, et al. Inhibition of JCPyV infection mediated by targeted viral genome editing using CRISPR/Cas9. *Sci Rep*. 2016; 6: 36921. doi: 10.1038/srep36921
29. Wollebo HS, Bellizzi A, Kaminski R, Hu W, White MK, Khalili K. CRISPR/Cas9 system as an agent for eliminating polyoma-virus JC infection. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0136046. doi: 10.1371/journal.pone.0136046
30. Bloom K, Maepa MB, Ely A, Arbutnot P. Gene therapy for chronic HBV – Can we eliminate cccDNA? *Genes (Basel)*. 2018; 9(4): 207. doi: 10.3390/genes9040207
31. Chang J, Guo JT. Treatment of chronic hepatitis B with pattern recognition receptor agonists: Current status and potential for a cure. *Antiviral Res*. 2015; 121: 152-159. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.07.006
32. Dong C, Qu L, Wang H, Wei L, Dong Y, Xiong S. Targeting hepatitis B virus cccDNA by CRISPR/Cas9 nuclease efficiently inhibits viral replication. *Antiviral Res*. 2015; 118: 110-117. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.03.015
33. Chen YC, Sheng J, Trang P, Liu F. Potential application of the CRISPR/Cas9 system against herpesvirus infections. *Viruses*. 2018; 10(6): 291. doi: 10.3390/v10060291
34. Itzhaki RF. Corroboration of a major role for herpes simplex virus type 1 in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2018; 10: 324. doi: 10.3389/fnagi.2018.00324
35. Cohen JI, Fauci AS, Varmus H, Nabel GJ. Epstein – Barr virus: An important vaccine target for cancer prevention. *Sci Transl Med*. 2011; 3(107): 107fs7. doi: 10.1126/scitranslmed.3002878
36. Gergen J, Coulon F, Creneguy A, Elain-Duret N, Gutierrez A, Pinkenburg O, et al. Multiplex CRISPR/Cas9 system impairs HCMV replication by excising an essential viral gene. *PLoS One*. 2018; 13(2): e0192602. doi: 10.1371/journal.pone.0192602
37. Gravitt PE. Evidence and impact of human papillomavirus latency. *Open Virol J*. 2012; 6: 198-203. doi: 10.2174/1874357901206010198
38. Hu Z, Yu L, Zhu D, Ding W, Wang X, Zhang C, et al. Disruption of HPV16-E7 by CRISPR/Cas system induces apoptosis and growth inhibition in HPV16 positive human cervical cancer cells. *Biomed Res Int*. 2014; 612823. doi: 10.1155/2014/612823

Сведения об авторах

Зиганшин Айдар Миндиярович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: zigaidar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

Мулюков Айрат Рамильевич – студент, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: mulykov.165@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7490-3710>

Омаров Магомед Абдурахманович – студент, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: mmaaggaa_omarov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1061-3006>

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

Халитова Регина Шамильевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: regina_badranova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2629-2051>

Information about the authors

Aydar M. Ziganshin – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Institute of Advanced Professional Education, Bashkir State Medical University, e-mail: zigaidar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

Airar R. Mulykov – Student, Bashkir State Medical University, e-mail: mulykov.165@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7490-3710>

Magomed A. Omarov – Student, Bashkir State Medical University, e-mail: mmaaggaa_omarov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1061-3006>

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

Regina Sh. Khalitova – Postgraduate at the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Institute of Advanced Professional Education, Bashkir State Medical University, e-mail: regina_badranova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2629-2051>

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДОТ-ИММУНОАНАЛИЗА ПРИ РАСШИФРОВКЕ ВСПЫШКИ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЁЗА В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Загоскина Т.Ю.,
Марков Е.Ю.,
Андреевская Н.М.,
Климов В.Т.,
Николаев В.Б.,
Долгова Т.М.,
Колесникова О.Б.,
Гаврилова О.В.,
Крюкова А.В.,
Попова Ю.О.,
Старикова О.А.,
Дорощенко А.А.,
Чеснокова М.В.,
Балахонов С.В.

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)

Автор, ответственный за переписку:
Загоскина Татьяна Юрьевна,
e-mail: t_y_z@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Псевдотуберкулёз остаётся серьёзной проблемой здравоохранения, что определяет целесообразность разработки экспресс-методов его ранней диагностики. Для обнаружения патогена нами сконструирована тест-система для дот-иммуноанализа (ДИА) на основе меченых наночастицами серебра (НЧС) антител, изолированных из гипериммунной кроличьей сыворотки, полученной против убитых клеток *Yersinia pseudotuberculosis* сероварианта O:1b.

Цель исследования. Оценка возможности использования дот-иммуноанализа для экспресс-идентификации культур *Y. pseudotuberculosis*, выделенных из клинического материала и объектов окружающей среды, на начальном этапе бактериологического исследования при проведении лабораторной диагностики заболевания.

Методы. В работе использованы материалы по вспышке псевдотуберкулёза в МКОУ «Крыловская школа-интернат» Бакчарского района Томской области в 2021 г. Специфические антитела из кроличьих гипериммунных сывороток, полученных против корпускулярного антигена *Y. pseudotuberculosis* 3704 серотипа O:1b, метили НЧС и использовали в ДИА на нитроцеллюлозных мембранах. О наличии в исследуемом материале возбудителя псевдотуберкулёза судили по формированию пятен серого цвета разной интенсивности (от 4+ до 1+).

Результаты. Все исследованные штаммы *Y. pseudotuberculosis*, выделенные бактериологическим методом из клинического материала от больных людей и объектов окружающей среды, обнаруживались в ДИА в концентрациях $\geq 3,1 \times 10^4$ микробных клеток в 1 мл (м.к./мл).

Заключение. Разработанная тест-система для ДИА с использованием НЧС в качестве маркера специфических антител для обнаружения *Y. pseudotuberculosis* в культурах, выделенных из смывов с овощей и клинического материала от больных, в том числе с микст-инфекцией, позволяет с высокой чувствительностью ($\geq 3,1 \times 10^4$ м.к./мл) обнаруживать возбудитель псевдотуберкулёза, обеспечивая экспрессную идентификацию изолированных культур на начальном этапе бактериологического исследования.

Ключевые слова: *Yersinia pseudotuberculosis*, псевдотуберкулёз, специфическая гипериммунная сыворотка, наночастицы коллоидного серебра, дот-иммуноанализ

Для цитирования: Загоскина Т.Ю., Марков Е.Ю., Андреевская Н.М., Климов В.Т., Николаев В.Б., Долгова Т.М., Колесникова О.Б., Гаврилова О.В., Крюкова А.В., Попова Ю.О., Старикова О.А., Дорощенко А.А., Чеснокова М.В., Балахонов С.В. Использование дот-иммуноанализа при расшифровке вспышки псевдотуберкулёза в Томской области. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 51-57. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.6

Статья поступила: 23.06.2022

Статья принята: 17.01.2023

Статья опубликована: 02.03.2023

USING DOT-IMMUNOASSAY IN DECODING THE OUTBREAK OF PSEUDOTUBERCULOSIS IN THE TOMSK REGION

Zagoskina T.Yu.,
Markov E.Yu.,
Andreevskaya N.M.,
Klimov V.T.,
Nikolaev V.B.,
Dolgova T.M.,
Kolesnikova O.B.,
Gavrilova O.V.,
Kryukova A.V.,
Popova Yu.O.,
Starikova O.A.,
Doroshchenko A.A.,
Chesnokova M.V.,
Balakhonov S.V.

Irkutsk Anti plague Research Institute
of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor
(Trilissera str. 78, Irkutsk 664047,
Russian Federation)

Corresponding author:
Tatyana Yu. Zagoskina,
e-mail: t_y_z_@mail.ru

ABSTRACT

Background. Pseudotuberculosis remains a serious healthcare problem, which determines the expediency of developing the express methods for its early diagnosis. To detect the pathogen, we designed test system for dot-immunoassay (DIA) based on antibodies labeled with silver nanoparticles (SNPs) isolated from hyperimmune rabbit serum obtained against killed cells of *Yersinia pseudotuberculosis* of O:1b serovariant.

The aim. To assess the possibility of using dot-immunoassay for express identification of *Y. pseudotuberculosis* cultures isolated from clinical material and environmental objects at the initial stage of bacteriological study during laboratory diagnosis of the disease.

Methods. We used the materials from the outbreak of pseudotuberculosis in the Krylovskaya Boarding School of the Bakcharsky district of the Tomsk region in 2021. Specific antibodies from hyperimmune rabbit sera obtained against *Y. pseudotuberculosis* 3704 particulate antigen of O:1b serotype were labeled with SNPs and used in DIA on nitrocellulose membranes with visualization of reaction results with a solution of a physical developer. The presence of the causative agent of pseudotuberculosis in the test material was inferred by the formation of gray spots of different intensity (from 4+ to 1+).

Results. All *Y. pseudotuberculosis* strains isolated using bacteriological method on the second day of the study from clinical material obtained from sick people and environmental objects were detected in DIA at concentrations $\geq 3.1 \times 10^4$ microbial cells per milliliter (m.c./ml).

Conclusion. The designed test system for dot-immunoassay using SNPs as a marker of specific antibodies for the detection of *Y. pseudotuberculosis* in cultures isolated from swabs from vegetables and clinical material from patients, including those with mixed infection, allows us to detect a specific corpuscular antigen with a high sensitivity ($\geq 3.1 \times 10^4$ m.c./ml), providing express identification of isolated cultures at the initial stage of bacteriological study.

Key words: *Yersinia pseudotuberculosis*, pseudotuberculosis, specific hyperimmune serum, colloidal silver nanoparticles, dot immunoassay

For citation: Zagoskina T.Yu., Markov E.Yu., Andreevskaya N.M., Klimov V.T., Nikolaev V.B., Dolgova T.M., Kolesnikova O.B., Gavrilova O.V., Kryukova A.V., Popova Yu.O., Starikova O.A., Doroshchenko A.A., Chesnokova M.V., Balakhonov S.V. Using dot-immunoassay in decoding the outbreak of pseudotuberculosis in the Tomsk region. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 51-57. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.6

Received: 23.06.2022
Accepted: 17.01.2023
Published: 02.03.2023

Экономический ущерб от 35 наиболее актуальных для Российской Федерации болезней человека, имеющих инфекционную природу, в 2015 г. составил 549 млрд рублей [1]. Псевдотуберкулёз – природно-очаговый сапрозооноз с фекально-оральным механизмом передачи [2], который реализуется через инфицированные продукты питания, употребляемые в пищу в сыром или недостаточно термически обработанном виде [3–6]. Являясь психрофильным микроорганизмом, псевдотуберкулёзный микроб способен размножаться при низкой температуре [7], формировать биоплёнку на холодильном оборудовании и пищевых продуктах, накапливаться на сырых овощах при их хранении с осени до зимы [8], что обуславливает потенциальную биологическую опасность для человека [9].

Энтеропатогенные иерсинии как этиологический фактор занимают третье место в Европейском союзе после возбудителей сальмонеллёза и кампилобактериоза [10]; в России псевдотуберкулёз в виде спорадической и вспышечной заболеваемости регистрируется практически повсеместно [11]. Возникновение массовых эпидемических проявлений этой инфекции возможно также при чрезвычайных ситуациях природного и техногенного характера в связи с возникновением эпизоотий среди грызунов и, как следствие, контаминацией возбудителем воды и пищевых продуктов в местах размещения пострадавшего населения [12].

Эффективность проводимых противоэпидемических мероприятий в очагах определяется своевременным обнаружением этиологического агента, экспрессностью и достоверностью лабораторной диагностики. Наиболее перспективными являются методы, направленные на обнаружение возбудителя в биологическом материале, пищевых продуктах, воде, смывах с объектов окружающей среды [13]. Дот-иммуноанализ (ДИА) с использованием меченых наночастицами серебра (НЧС) антител характеризуется высокой чувствительностью, компактностью аналитической системы (объём пробы ~1–2 мкл), простотой выполнения и скоростью получения результатов (~1,5–2 ч), возможностью неинструментального использования во внелабораторных условиях. Разработанные нами для ДИА тест-системы на основе специфических антител, меченных НЧС, успешно апробированы для обнаружения возбудителей чумы, бруцеллёза, туляремии и ботулотоксина [14, 15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка возможности использования дот-иммуноанализа для экспресс-идентификации культур *Y. pseudotuberculosis*, выделенных из клинического материала и объектов окружающей среды, на начальном этапе бактериологического исследования при проведении лабораторной диагностики заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования проводили, руководствуясь решением Совета Евразийской экономи-

ческой комиссии № 79 от 03.11.2016 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза», Приказом Минздрава России № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил лабораторной практики».

При работе с животными руководствовались: ГОСТ 34088-2017 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за сельскохозяйственными животными» (применяется с 01.08.2018); директивой 2010/63/ЕИ Европарламента Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях; международными рекомендациями (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (CIOMS, Женева, 1985); Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986).

В работе использованы материалы по этиологической расшифровке вспышки псевдотуберкулёза (с 25.01.2021 по 02.02.2021) в МКУЗ «Крыловская общеобразовательная школа-интернат для обучающихся воспитанников с ограниченными возможностями здоровья» Бакчарского района Томской области. Сообщается о 34 пострадавших с окончательным диагнозом «Псевдотуберкулёзная инфекция». Вместе с тем у двух детей зарегистрирована микст-инфекция псевдотуберкулёз + ротавирусная инфекция; у одного ребёнка – микст-инфекция псевдотуберкулёз + ассоциированная вирусная инфекция (ротавирусная + норовирусная инфекция). Сопутствующий диагноз: у одного ребёнка – носительство ротавируса; у 2 детей – носительство энтеровируса.

Все заболевшие были обследованы на наличие возбудителей актуальных кишечных инфекций бактериологическим методом, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (АмплиСенс® ОКИ скрин-FL, «АмплиСенс *Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis*-FL», АмплиСенс® Enterovirus-FL). Исследования проводились специалистами лабораторий ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Томской области» и бактериологической лаборатории ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница».

По результатам исследования в 7 пробах методом ПЦР обнаружены специфические фрагменты ДНК *Y. pseudotuberculosis*. В двух случаях выявлена РНК ротавируса, в одном – РНК норовируса, двух случаях – РНК энтеровируса. Бактериологическим методом в 6 случаях из проб кала и в 1 случае из пробы мочи изолирована *Y. pseudotuberculosis*.

В Референс-центр по мониторингу за иерсиниозами ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» было направлено 27 проб копрофильтратов от больных (материал в пептонно-калиевой среде). Пробы после «холодового обогащения» исследовали методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® *Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis*-FL» (ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии», Москва) с применением набора реагентов для выявления и дифференциации ДНК вирулентных

и авирулентных штаммов *Yersinia enterocolitica* и штаммов *Yersinia pseudotuberculosis* в объектах окружающей среды и клиническом материале. В результате во всех пробах, где обнаружена ДНК *Y. pseudotuberculosis*, бактериологическим методом выделена культура псевдотуберкулёзного микроба.

Специфические гипериммунные сыворотки получали путём иммунизации кроликов породы Шиншилла инактивированным штаммом *Y. pseudotuberculosis* № 3704 серотипа O:1 [15]. Иммуноглобулины G (IgG), изолированные из полученных сывороток [16], метили НЧС размером 5–9 нм [17] и использовали в ДИА, постановку которого осуществляли традиционным способом [14], предполагающим адсорбцию исследуемого материала на нитроцеллюлозной мембране (НЦМ), блокирование свободных участков твёрдой фазы раствором инертного белка. Выявление адсорбированных на НЦМ антигенов проводили с помощью меченых IgG с последующей визуализацией результатов реакции раствором фотопроявителя, состоящего из метола, лимонной кислоты и азотнокислого серебра [18]. О наличии в исследуемом материале возбудителя псевдотуберкулёза судили по формированию в местах нанесения проб пятен серого цвета разной интенсивности (от 4+ до 1+) в зависимости от используемого разведения исследуемого материала.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В работе представлены результаты исследования 8 культур *Y. pseudotuberculosis*, изолированных от больных, и 3 культур, выделенных из смывов с овощей в период эпидемической вспышки в Томской области, поступивших в Центр индикации и лабораторной диагностики Иркутского научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока для окончательной идентификации. Учитывая, что классическое бактериологическое исследование проводится на протяжении 15 (материал от больных) и 21 суток (материал из объектов окружающей среды) с периодическими высевами на 2–3-и, 5-е, 7-е, 10–15-е и 21-е сутки [19], мы применили дот-иммуноанализ в качестве метода экспресс-идентификации при исследовании выделенных культур на начальном этапе бактериологического исследования. Посев культур осуществляли на среду СБТС (ФБУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск) и инкубировали в термостате при +28 °C в течение 48 часов. На этапе первичной идентификации из отобранных подозрительных колоний (2–3-и сут.) для анализа в ДИА готовили суспензию концентрацией $\sim 10^7$ микробных клеток в 1 мл (м.к./мл), инактивировали кипячением на водяной бане в течение 20 мин, и после контроля специфической стерильности каждый образец титровали для определения минимальной концентрации патогена, детектируемой в дот-иммуноанализе, и каждое разведение материала наносили на мембрану в объёме 1 мкл.

Обнаружение в ДИА адсорбированных на НЦМ штаммов *Y. pseudotuberculosis* (№ 1–11, № 12 – *Y. pseudotuberculosis* 3704 O:1) проводили в разных кон-

центрациях. Время проведения анализа не превышало двух часов. Пробы, содержащие псевдотуберкулёзный микроб, обнаруживались на НЦМ в виде серых пятен с интенсивностью от 4+ до 1+ в концентрациях $12,5 \times 10^4$ – $3,1 \times 10^4$ м.к./мл (рис. 1).

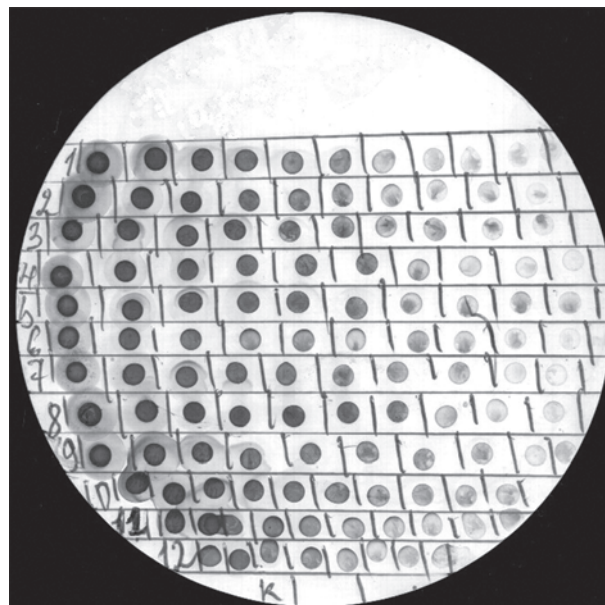


РИС. 1. Обнаружение возбудителя псевдотуберкулёза в инфекционном материале в дот-иммуноанализе: горизонтальные ряды 1–8 – разведение исследуемых корпускулярных антигенов от больных людей; горизонтальные ряды 9–11 – разведение исследуемых корпускулярных антигенов из смывов с овощей; горизонтальный ряд 12 – *Y. pseudotuberculosis* 3704 O:1; «к» – отрицательные контроли

FIG. 1. Detection of the causative agent of pseudotuberculosis in infectious material in dot-immunoassay: horizontal rows 1–8 – titrations of the studied corpuscular antigens from sick people; horizontal rows 9–11 – titrations of the studied corpuscular antigens from vegetables wipe samples; horizontal row 12 – *Y. pseudotuberculosis* 3704 O:1; “к” – negative controls

Исследуемые образцы определялись в ДИА в следующих концентрациях: штамм № 1 – $12,5 \times 10^4$ м.к./мл; штамм № 2 – $12,5 \times 10^4$ м.к./мл; штамм № 3 – $3,1 \times 10^4$ м.к./мл; штамм № 4 – $3,1 \times 10^4$ м.к./мл; штамм № 5 – $12,5 \times 10^4$ м.к./мл; штамм № 6 – $6,2 \times 10^4$ м.к./мл; штамм № 7 – $6,2 \times 10^4$ м.к./мл; штамм № 8 – $3,1 \times 10^4$ м.к./мл; штамм № 9 – $3,1 \times 10^4$ м.к./мл; штамм № 10 – $6,2 \times 10^4$ м.к./мл; штамм № 11 – $3,1 \times 10^4$ м.к./мл. Контрольный штамм *Y. pseudotuberculosis* 3704 O:1 из коллекции отдела эпидемиологии Иркутского научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока выявлялся в концентрации $3,1 \times 10^4$ м.к./мл. В качестве отрицательных контролей исследовали образец смыва с капусты из супермаркета и буфер для титрования. Все положительные результаты, полученные в дот-иммуноанализе, полностью коррелировали с ПЦР и подтверждены дальнейшим выделением *Y. pseudotuberculosis* бактериологическим методом, проведённым по классической схеме анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, достоверно установленная возможность применения дот-иммуноанализа в качестве экспрессного метода определения *Y. pseudotuberculosis* в биологическом материале и объектах окружающей среды на этапе первичной идентификации отобранных подозрительных колоний (2–3-и сут.) в ходе бактериологического анализа представляет практический интерес при проведении лабораторной диагностики заболевания в более короткие сроки и, следовательно, ускоренной верификации диагноза псевдотуберкулеза, протекающего с разнообразием симптомов и синдромов, а также при проведении микробиологического мониторинга с целью контроля эффективности проведения противоэпидемических мероприятий, в том числе при возникновении биологических угроз.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности разработанной тест-системы для выявления возбудителя псевдотуберкулеза в ДИА в минимальном объеме исследуемого образца (1 мкл) в течение двух часов.

Представленные данные демонстрируют высокую эффективность ДИА при экспресс-идентификации возбудителя псевдотуберкулеза на первых этапах выделения культур из нативного материала, что подтверждается результатами параллельного исследования поступивших образцов в ПЦР и дальнейшим выделением *Y. pseudotuberculosis* бактериологическим методом, проведенным по классической схеме анализа.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шестакова И.В., Ющук Н.Д. Инфекционные болезни. Заболеваемость и смертность. В: Ющук Н.Д., Венгеров Ю.А. (ред.). *Инфекционные болезни: национальное руководство*; 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021: 21-31.
2. Литвин В.Ю., Сомов Г.П., Пушкарева В.И. Сапронозы как природно-очаговые болезни. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010; (1): 10-16.
3. Махнев М.В. Антропургические очаги псевдотуберкулеза: механизмы формирования в воинских коллективах. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2006; (2): 11-17.
4. Galindo CL, Rosenzweig JA, Kirtley ML, Chopra AK. Pathogenesis of *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis* in human yersiniosis. *J Pathog*. 2011; 2011: 182051. doi: 10.4061/2011/182051
5. Vasala M, Hallanvuoto S, Ruuska P, Suokas R, Siitonen A, Hakala M. High frequency of reactive arthritis in adults after *Yersinia pseudotuberculosis* O:1 outbreak caused by contaminated grated carrots. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(10): 1793-1796. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203431
6. Pärn T, Hallanvuoto S, Salmenlinna S, Pihlajasaari A, Heikkinen S, Telkki-Nykänen H, et al. Outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* O:1 infection associated with raw milk consumption, Finland,

spring 2014. *Euro Surveill*. 2015; 20(40): 30033. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.40.30033

7. Keto-Timonen R, Pontinen A, Aalto-Araneda M, Korkeala H. Growth of *Yersinia pseudotuberculosis* strains at different temperatures, pH values, and NaCl and ethanol concentrations. *J Food Prot*. 2018; 81(1): 142-149. doi: 10.4315/0362-028X.JFP-17-223

8. Тимченко Н.Ф., Персиянова Е.В. Роль растений в экологии *Yersinia pseudotuberculosis*. *Фундаментальные исследования*. 2013; (6): 1442-1448.

9. Пушкарева В.И., Литвин В.Ю., Дробяченко М.А., Поляков В.Ю., Мухачев А.А. Эпидемиологическая опасность формирования биопленок в условиях пищевого производства. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011. (2): 17-23.

10. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017. *EFSA J*. 2018; 16(12): e05500. doi: 10.2903/j.efsa.2018.5500

11. Чеснокова М.В., Климов В.Т., Никитин А.А., Ярыгина М.Б., Иннокентьева Т.И., Балахонов С.В. Анализ эпидемиологической ситуации по псевдотуберкулезу и кишечному иерсиниозу в России и прогноз заболеваемости на среднесрочную перспективу. *Здоровье населения и среда обитания*. 2018; (9): 59-64. doi: 10.35627/2219-5238/2018-306-9-59-64

12. Бренёва Н.В., Балахонов С.В., Никитин А.А., Мельцов И.В., Шаракшанов М.Б., Кузьменков В.В., и др. Выявление и прогнозирование рисков распространения природно-очаговых инфекций на пострадавших от паводка территориях Иркутской области. *Анализ риска здоровью*. 2021; (2): 94-104. doi: 10.21668/health.risk/2021.2.09

13. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В. (ред.). *Специфическая индикация патогенных биологических агентов: практическое руководство*; 2-е изд., перераб. и доп. Саратов: ООО ПКФ «Буква» (Ижевск); 2014.

14. Загоскина Т.Ю., Балахонов С.В., Марков Е.Ю., Николаев В.Б., Субычева Е.Н., Чапоргина Е.А., и др. Апробация диагностических тест-систем с использованием наночастиц серебра в качестве маркеров специфических антител для скрининга исследуемого материала на наличие антигенов возбудителей чумы, бруцеллеза, туляремии и ботулотоксина в дот-иммуноанализе. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; 23(4): 61-64.

15. Загоскина Т.Ю., Марков Е.Ю., Андреевская Н.М., Климов В.Т., Николаев В.Б., Крюкова А.В., и др. Получение гипериммунных псевдотуберкулезных сывороток. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 86-94. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.9

16. McKinney MM, Parkinson A. A simple, non-chromatographic procedure to purify immunoglobulins from serum and ascites fluid. *J Immunol Meth*. 1987; 96(2): 271-278. doi: 10.1016/0022-1759(87)90324-3

17. Загоскина Т.Ю., Чеснокова М.В., Климов В.Т., Попова Ю.О., Марков Е.Ю., Старикова О.А. Конструирование тест-системы с наночастицами коллоидного серебра для обнаружения возбудителей псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза в дот-иммуноанализе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017; (1): 55-61. doi: 10.36233/0372-9311-2017-1-55-61

18. Полтавченко А.Г., Яковченко А.М., Кривенчук Н.А., Карпышев Н.Н. Многопрофильная серодиагностика инфекционных заболеваний. 3. Визуализация результатов анализа. *Биотехнология*. 2007; (2): 63-71.

19. Бургасова О.А., Кожевникова Г.М., Чеснокова М.В., Климов В.Т., Тетова В.Б., Королюк А.М., и др. *Иерсиниозы: псевдо-*

туберкулез и кишечный иерсиниоз. М.: Российский университет дружбы народов; 2021.

REFERENCES

1. Shestakova IV, Yushchuk ND. Infectious diseases. Morbidity and mortality. In: Yushchuk ND, Vengerov YuYa (eds). *Infectious diseases: National guidelines*; 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2021: 21-31. (In Russ.).
2. Litvin VYu, Somov GP, Pushkareva VI. Sapronoses as the natural focal diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2010; (1): 10-16. (In Russ.).
3. Makhnev MV. Anthropurgic foci of pseudotuberculosis and the mechanisms of their formation in groups of servicemen. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2006; (2): 11-17. (In Russ.).
4. Galindo CL, Rosenzweig JA, Kirtley ML, Chopra AK. Pathogenesis of *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis* in human yersiniosis. *J Pathog*. 2011; 2011: 182051. doi: 10.4061/2011/182051
5. Vasala M, Hallanvuoto S, Ruuska P, Suokas R, Siitonen A, Hakala M. High frequency of reactive arthritis in adults after *Yersinia pseudotuberculosis* O:1 outbreak caused by contaminated grated carrots. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(10): 1793-1796. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203431
6. Pärn T, Hallanvuoto S, Salmenlinna S, Pihlajasaari A, Heikkinen S, Telkki-Nykänen H, et al. Outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* O:1 infection associated with raw milk consumption, Finland, spring 2014. *Euro Surveill*. 2015; 20(40): 30033. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.40.30033
7. Keto-Timonen R, Pontinen A, Aalto-Araneda M, Korkeala H. Growth of *Yersinia pseudotuberculosis* strains at different temperatures, pH values, and NaCl and ethanol concentrations. *J Food Prot*. 2018; 81(1): 142-149. doi: 10.4315/0362-028X.JFP-17-223
8. Timchenko NF, Persiyanova EV. The role of plants in the ecology of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2013; (6): 1442-1448. (In Russ.).
9. Pushkareva VI, Litvin VYu, Drobyashchenko MA, Polyakov VYu, Mukhachev AY. Epidemiological danger of biofilm formation in food production. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2011. (2): 17-23. (In Russ.).
10. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017. *EFSAJ*. 2018; 16(12): e05500. doi: 10.2903/j.efsa.2018.5500
11. Chesnokova MV, Klimov VT, Nikitin AY, Yarygina MB, Innokentieva TI, Balakhonov SV. Analysis of the epidemiological situation on pseudotuberculosis and intestinal yersiniosis in Russia and forecast of the incidence rate in the medium-term perspective. *Public Health and Life Environment*. 2018; (9): 59-64. (In Russ.). doi: 10.35627/2219-5238/2018-306-9-59-64
12. Breneva NV, Balakhonov SV, Nikitin AY, Meltsov IV, Sharakshanov MB, Kuzmenkov VV, et al. Detecting and predicting risks relayed to spread of natural foci infections on flood-affected territories in Irkutsk region. *Health Risk Analysis*. 2021; (2): 94-104. (In Russ.). doi: 10.21668/health.risk/2021.2.09
13. Onishchenko GG, Kutyrev VV (eds). *Specific indication of pathogenic biological agents: A practical guideline*; 2nd ed., revised and enlarged. Saratov: OOO PKF "Bukva" (Izhevsk); 2014. (In Russ.).
14. Zagorskina TYu, Balakhonov SV, Markov EYu, Nikolaev VB, Subycheva EN, Chaporgina EA, et al. Approbation of diagnose test-systems with use of silver nano-particles as markers of specific antibodies for screening of the investigated material for presence of antigens of plague, brucellosis, tularemia causative agents and botulotoxin in dot-immunoassay. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014; 23(4): 61-64. (In Russ.).
15. Zagorskina TYu, Markov EYu, Andreevskaya NM, Klimov VT, Nikolaev VB, Ulanskaya AV, Kryukova AV, et al. The production of hyperimmune pseudotuberculosis sera. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 86-94. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.9
16. McKinney MM, Parkinson A. A simple, non-chromatographic procedure to purify immunoglobulins from serum and ascites fluid. *J Immunol Meth*. 1987; 96(2): 271-278. doi: 10.1016/0022-1759(87)90324-3
17. Zagorskina TYu, Chesnokova MV, Klimov VT, Popova YuO, Markov EYu, Starikova OA. Construction of a test-system with nanoparticles of colloid silver for detection of pseudotuberculosis and intestinal yersiniosis for causative agents in dot-immunoassay. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2017; (1): 55-61. (In Russ.). doi: 10.36233/0372-9311-2017-1-55-61
18. Poltavchenko AG, Yakovchenko AM, Krivenchuk NA, Karpyshev NN. Multidisciplinary serodiagnosis of infectious diseases. 3. Visualization of the analysis results. *Biotechnology*. 2007; (2): 63-71. (In Russ.).
19. Burgasova OA, Kozhevnikova GM, Chesnokova MV, Klimov VT, Tetova VB, Korolyuk AM, et al. *Yersiniosis: pseudotuberculosis and intestinal yersiniosis*. Moscow: RUDN; 2021. (In Russ.).

Сведения об авторах

Загоскина Татьяна Юрьевна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующая отделом подготовки и усовершенствования специалистов, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: t_y_z@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9302-7143>

Марков Евгений Юрьевич – доктор биологических наук, старший научный сотрудник, заведующий биохимическим 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: mark_evgenii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3693-7407>

Андреевская Нина Михайловна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-производственного 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: andreevskaya45@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8051-1809>

Климов Валерий Тимофеевич – кандидат медицинских наук, старший 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: 41klimov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0036-0017>

Николаев Валерий Борисович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник биохимического 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: balera58.58@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7282-3696>

Долгова Татьяна Михайловна – научный сотрудник отдела подготовки и усовершенствования специалистов, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: t.dolgova.56@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1136-7468>

Колесникова Ольга Борисовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела подготовки и усовершенствования специалистов, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: 89500884440@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-83-88-159x>

Гаврилова Ольга Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела подготовки и усовершенствования специалистов, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: sibteh-07@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8349-2431>

Крюкова Анна Витальевна – младший научный сотрудник биохимического 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: anjakrukova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4850-0886>

Попова Юлия Олеговна – лаборант биохимического 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/0000-0003-4955-0751>

Старикова Ольга Андреевна – лаборант отдела подготовки и усовершенствования специалистов, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: o.starickova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3416-695X>

Дорощенко Антон Александрович – младший научный сотрудник биохимического 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: yashik.genry@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5796-4260>

Чеснокова Маргарита Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом научного и учебно-методического обеспечения, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: mar_chumin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5489-9363>

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

Tatyana Yu. Zagorskina – Dr. Sc. (Med.), Senior Research Officer, Head of the Department of Professional and Advanced Training, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: t_y_z@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9302-7143>

Evgeny Yu. Markov – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Department of Biochemistry, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: mark_evgenii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3693-7407>

Nina M. Andreevskaya – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Research and Production Department, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8051-1809>

Valery T. Klimov – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Department of Epidemiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: 41klimov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0036-0017>

Valery B. Nikolaev – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Department of Biochemistry, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: balera58.58@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7282-3696>

Tatyana M. Dolgova – Research Officer at the Department of Professional and Advanced Training, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1136-7468>

Olga B. Kolesnikova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Department of Professional and Advanced Training, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: 89500884440@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-83-88-159x>

Olga V. Gavrilova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Department of Professional and Advanced Training, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8349-2431>

Anna V. Kryukova – Junior Research Officer at the Department of Biochemistry, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: anjakrukova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4850-0886>

Yulia O. Popova – Laboratory Assistant at the Department of Biochemistry, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4955-0751>

Olga A. Starikova – Laboratory Assistant at the Department of Professional and Advanced Training, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: o.starickova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3416-695X>

Anton A. Doroshchenko – Junior Research Officer at the Department of Biochemistry, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: yashik.genry@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5796-4260>

Margarita V. Chesnokova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Scientific and Academic Support, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: mar_chumin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5489-9363>

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

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЁЗА В СКРИНИНГЕ ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Бородулина Е.А.,
Кузнецова А.Н.,
Бородулин Б.Е.

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

Автор, ответственный за переписку:
Бородулина Елена Александровна,
e-mail: borodulinbe@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Основным методом скрининга ВИЧ-инфицированных пациентов для выявления туберкулёза лёгких является лучевая диагностика. Сравнительная оценка изменений в лёгочной ткани при различных методах лучевой диагностики и различном уровне $CD4^+$ -клеток представляется актуальной.

Цель исследования. Сравнить обзорную рентгенографию и компьютерную томографию лёгких как методы скрининга по выявлению туберкулёза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с различными стадиями иммуносупрессии.

Материал и методы. Методами обзорной рентгенографии лёгких (ОРГ) и компьютерной томографии (КТ) обследованы 396 пациентов с ВИЧ, состоящих на учёте в СПИД-центре. Для поиска микобактерий туберкулёза применялись бактериоскопия мазка с окраской по Цилю – Нильсену; методика по HAIN-GenoType MTBDRPlus; посев на жидких средах BACTEC™ MGIT™ 960; посев на плотных средах Левентейна – Йенсена. Статистическую обработку числового материала проводили с использованием программы Statistica 5.5 с уровнем значимости $p \leq 0,05$; для анализа качественных признаков использовали критерий χ^2 (Пирсона).

Результаты. При сопоставлении результатов ОРГ и КТ отмечены различия. При ОРГ чаще описывались очаговые тени ($\chi^2 = 40,79$; $p = 0,00001$), которые по данным КТ оказались фиброзом ($\chi^2 = 2,33$; $p = 0,1269$). При сравнении данных ОРГ и КТ получены отличия в описании фиброза лёгочной ткани ($\chi^2 = 20,78$; $p = 0,00001$), очаговых теней ($\chi^2 = 40,79$; $p = 0,00001$), диссеминации ($\chi^2 = 9,16$; $p = 0,0025$).

Заключение. При проведении скрининга ВИЧ-инфицированных пациентов (при стандарте применения обзорной рентгенографии 2 раза в год) необходимо учитывать, что КТ позволяет чётче дифференцировать очаговые тени и фиброз лёгочной ткани, раньше выявлять синдром диссеминации и «матовое стекло», особенно при выраженном иммунодефиците при снижении $CD4^+$ Т-лимфоцитов менее 200 клеток. Своевременное назначение КТ позволит повысить эффективность выявления туберкулёза на этапе скрининга в центрах СПИД.

Ключевые слова: обзорная рентгенография, компьютерная томография, туберкулёз, ВИЧ-инфекция

Статья поступила: 30.06.2022
Статья принята: 11.01.2023
Статья опубликована: 02.03.2023

Для цитирования: Бородулина Е.А., Кузнецова А.Н., Бородулин Б.Е. Лучевая диагностика туберкулёза в скрининге пациентов с ВИЧ-инфекцией. Acta biomedica scientifica. 2023; 8(1): 58-65. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.7

X-RAY DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS IN THE SCREENING OF PATIENTS WITH HIV INFECTION

**Borodulina E.A.,
Kuznetsova A.N.,
Borodulin B.E.**

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

Corresponding author:
Elena A. Borodulina,
e-mail: borodulinbe@yandex.ru

ABSTRACT

Background. The main method of screening of patients with HIV infection to detect pulmonary tuberculosis is X-ray diagnostics. A comparative assessment of changes in lung tissue in different methods of X-ray diagnostics and at different levels of CD4⁺ cells seems relevant.

The aim of the study. To compare plain radiography and computed tomography of the lungs as screening methods for detecting tuberculosis in patients with HIV infection at various stages of immunosuppression.

Materials and methods. 396 patients with HIV registered at the AIDS Center were examined using plain lung radiography (PLR) and computed tomography (CT). To search for mycobacterium tuberculosis, we used bacterioscopy of a smear with Ziehl – Neelsen staining; HAIN-GenoType MTBDRplus technique; inoculation of BACTEC MGIT 960 liquid media; inoculation of Löwenstein – Jensen dense medium. Statistical processing of numerical material was carried out using the Statistica 5.5 program with a significance level $p \leq 0.05$; Pearson χ^2 criterion was used for the analysis of qualitative features.

Results. When comparing the results of PLR and CT, the differences were found. When using PLR, the focal lung lesions were described more often ($\chi^2 = 40.79$; $p = 0.00001$), according to CT data, they turned out to be fibrosis ($\chi^2 = 2.33$; $p = 0.1269$). When comparing the PLR and CT data, the differences were obtained in the description of pulmonary fibrosis ($\chi^2 = 20.78$; $p = 0.00001$), focal lung lesions ($\chi^2 = 40.79$; $p = 0.00001$), dissemination ($\chi^2 = 9.16$; $p = 0.0025$).

Conclusion. When screening HIV-infected patients (at the standard of using plain radiography twice a year) it should be taken into account that CT provides more precise differentiation of focal lung lesions and pulmonary fibrosis, earlier detection of dissemination syndrome and ground-glass, especially at severe immunodeficiency with a decrease in CD4⁺ T lymphocytes down to 200 cells and less. Timely appointment of CT study will improve the effectiveness of tuberculosis detection at the stage of screening in AIDS centers.

Key words: plain radiography, computed tomography, tuberculosis, HIV infection

Received: 30.06.2022
Accepted: 11.01.2023
Published: 02.03.2023

For citation: Borodulina E.A., Kuznetsova A.N., Borodulin B.E. X-ray diagnostics of tuberculosis in the screening of patients with HIV infection. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 58-65. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.7

ОБОСНОВАНИЕ

Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России при наметившейся тенденции к улучшению всё ещё остаётся напряжённой [1–2]. Значительные достижения в снижении заболеваемости и смертности населения от туберкулёза (ТБ) при высоком распространении ВИЧ-инфекции в Российской Федерации снижают темпы стабилизации ситуации по туберкулёзу [3]. ВИЧ-инфекция стала наиболее значимым фактором риска активации латентной туберкулёзной инфекции, вызванной *M. tuberculosis* [4]. Подобная ситуация во многом доказывается распространением туберкулёза среди ВИЧ-инфицированных (ТБ/ВИЧ). За период с 2005 по 2018 г. в России заболеваемость ТБ/ВИЧ возросла в 4 раза – с 2,1 до 8,5 на 100 тыс. населения – и сопровождалась значительным ростом числа смертельных исходов, что было обусловлено поздним выявлением ВИЧ-инфекции, когда течение болезни приобретало тяжёлый и порой необратимый характер [5].

В настоящее время большинство пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдаются в СПИД-центре, где проводимые проверочные осмотры позволяют своевременно выявить туберкулёз. В лечебных учреждениях общей медицинской сети при обращении с симптомами заболевания лёгких может впервые выявляться как туберкулёз, так и ВИЧ-инфекция [6, 7].

Методом скрининга на туберкулёз у пациентов с ВИЧ-инфекцией является лучевая диагностика, проводимая в два раза чаще, чем у основного населения (2 раза в год). Рентгенологические изменения по-прежнему являются наиболее информативными, так как позволяют при исследовании лёгких обнаруживать в 100 % случаев локальные формы туберкулёза в той или иной степени выраженности и локализации. Всё чаще в центрах СПИД в качестве скрининга в настоящее время применяется компьютерная томография (КТ), позволяющая повысить информативность исследования. Выявленные изменения при лучевой диагностике не являются специфическими и могут быть характерными для других заболеваний лёгких. При обнаружении изменений на рентгенограмме и/или КТ выполняется диагностический минимум обследования на туберкулёз. Важным является доказать специфичность процесса обнаружением микобактерий туберкулёза (МБТ) [7–10].

Клинико-рентгенологические проявления туберкулёзного процесса у пациентов с ВИЧ-инфекцией зависят от степени иммуносупрессии. На продвинутых стадиях иммунодефицита меняется характер воспаления, возможна генерализация процесса [11–13].

Для туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, характерна атипичность проявлений, в том числе рентгенологических, что затрудняет диагностику [14, 15]. При глубоком иммунодефиците ($CD4 < 100$ кл./мкл) клинические симптомы на 4–8 недель опережают появление диссеминации; у большинства пациентов изменения, характерные для туберкулёза, на рентгенограмме не удаётся выявить [3].

У врача-рентгенолога при первичном просмотре рентгенограмм возникает подозрение на туберку-

лёз в 34,5 % случаев; при этом характерные изменения для ранних стадий процесса отмечаются лишь у 20,7 % пациентов [5, 16].

Особенности ВИЧ-ассоциированного туберкулёза постоянно изучаются как российскими, так и зарубежными авторами. Существуют противоречия о частоте бактериовыделения у таких больных; большинство авторов отмечают сложность верификации диагноза [17]. Определение роли лучевой диагностики среди методов выявления туберкулёза у ВИЧ-позитивных лиц является важным аспектом [18].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить обзорную рентгенографию и компьютерную томографию лёгких как методы скрининга для выявления туберкулёза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с различными стадиями иммуносупрессии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Ретроспективное нерандомизированное исследование выполнялось в период 2019–2020 гг. Объектом исследования были 396 пациентов обоего пола, удовлетворяющих критериям включения, в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст – $40,95 \pm 8,02$ года).

Критерии соответствия. Критериями включения в данное исследование были: возраст 18 лет и старше; диагноз ВИЧ-инфекции; диспансерное наблюдение в СПИД-центре.

Условия проведения. В исследование вошли пациенты, состоящие на диспансерном наблюдении в ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД».

Методы регистрации исходов. В исследование вошли пациенты, проконсультированные фтизиатром в условиях СПИД-центра. Всеми пациентами (методом сплошной выборки) заполнена стандартизированная анкета, включающая данные по ВИЧ-инфекции и туберкулёзной инфекции, учитывались результаты ежегодной обзорной рентгенографии (при наличии). Перед началом исследования всем проводилась обзорная рентгенография лёгких (ОРГ) в двух проекциях и компьютерная томография. Поиск МБТ проводился в мокроте и/или в бронхоальвеолярной жидкости (в случае проведения бронхоскопии) больного. Для выявления МБТ у всех пациентов использовали методики бактериоскопии мазка мокроты (БАЛЖ, бронхоальвеолярный лаваж) с окраской по Цилю – Нильсену, молекулярно-генетический метод, основанный на технологии гибридизации (HAIN-GenoType MTBDRplus), посевы на жидких средах в автоматизированной системе BACTEC™ MGIT™ 960, посевы на плотных средах Левенштейна – Йенсена. Данные для анализа заносились в таблицу MS Excel (Microsoft Corp., США) и не содержали персональных данных участников исследования [19].

Этическая экспертиза. Письменное информированное согласие было получено от каждого участника исследования перед выполнением процедур. Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 211 от 07.10.2020).

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Для количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего ($M \pm m$), рассчитывались границы доверительных интервалов (ДИ). Анализ качественных признаков проводился через исследование их частот посредством таблиц сопряжённости с использованием критерия согласия χ^2 (критерия Пирсона). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня принималась нулевая гипотеза.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено анкетирование 396 пациентов с ВИЧ, состоящих не менее года на учёте в СПИД-центре. Четверть из них (24,24 %) были с выраженной иммуносупрессией – количество $CD4^+$ -клеток < 50 кл./мкл (табл. 1).

Фтизиатром проконсультированы 396 пациентов. Мужчин было большинство – 263 (66,4 %) человека; женщин – 133 (33,6 %); средний возраст – $40,57 \pm 0,39$ года (95% ДИ: 39,80–41,34). Неработающими работоспособного возраста были 250 (63,1 %) человек, имели профессию и работали по специальности – 52 (13,1 %); остальные

имели непостоянную работу. Наиболее частый путь заражения ВИЧ – при потреблении инъекционных наркотиков (ПИН) – 57,6 % случаев ($\chi^2 = 18,18$; $p = 0,00001$).

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ПО УРОВНЮ $CD4^+$ Т-ЛИМФОЦИТОВ

TABLE 1
DISTRIBUTION OF PATIENTS WITH HIV INFECTION BY LEVEL OF $CD4^+$ T LYMPHOCYTES

Уровень $CD4^+$ Т-клеток, кл./мкл	Всего	
	абс.	%
< 50	96	24,24
50–99	53	13,38
100–199	75	18,94
200–349	76	19,19
350–499	28	7,07
> 500	68	17,17

Давность выявления ВИЧ-инфекции в течение трёх лет зарегистрирована в 55 % случаев ($\chi^2 = 8,08$; $p = 0,0045$); у остальных пациентов – более трёх лет. Большинство пациентов (75 %) были поставлены на учёт в последние 3 года ($\chi^2 = 70,32$; $p = 0,00001$).

При сопоставлении результатов обзорной рентгенографии с данными компьютерной томографии отмечены различия в описании. При обзорной рентгенографии чаще описывались очаговые тени ($\chi^2 = 40,79$; $p = 0,00001$), которые по данным КТ в ряде случаев оценены как ограниченный фиброз ($\chi^2 = 2,33$; $p = 0,1269$). Предварительный диагноз очагового туберкулёза при описании очаговой тени на рентгенограмме был снят по-

ТАБЛИЦА 2
РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЗОРНОЙ РЕНТГЕНОГРАФИИ И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

TABLE 2
RESULTS OF PLAIN RADIOGRAPHY AND COMPUTED TOMOGRAPHY

Изменения лёгочной ткани	ОРГ	КТ	Критерий Пирсона (χ^2 ; p)
Очаговая тень	91 (22,98 %)	27 (6,82 %)	$\chi^2 = 40,79$; $p = 0,00001$
Ограниченное затемнение (фокус)	167 (42,17 %)	146 (36,87 %)	$\chi^2 = 2,33$; $p = 0,1269$
Диссеминация лёгочной ткани	22 (5,56 %)	51 (12,88 %)	$\chi^2 = 9,16$; $p = 0,0025$
Округлая тень в лёгочном поле	3 (0,76 %)	3 (0,76 %)	$\chi^2 = 0,00^*$; $p = 1,0000$
Плевральный выпот	6 (1,52 %)	6 (1,52 %)	$\chi^2 = 0,00^*$; $p = 1,0000$
Ограниченный фиброз	37 (9,34 %)	83 (20,96 %)	$\chi^2 = 20,78^*$; $p = 0,00001$
Норма (без патологии)	70 (17,68 %)	80 (20,20 %)	$\chi^2 = 0,82^*$; $p = 0,3645$
Всего	396	396	

Примечание. * – критерий Пирсона с поправкой Йетса.

сле КТ-обследования у 12 пациентов. По заключению КТ некоторые изменения, интерпретируемые как очаговая тень, были оценены как норма или фиброз. По КТ значительно чаще выявлялся синдром диссеминации ($\chi^2 = 9,16; p = 0,00,259$) (табл. 2). При сравнении данных рентгенографии и КТ получены статистически значимые отличия в описании фиброза лёгочной ткани ($\chi^2 = 20,78; p = 0,00001$), очаговых теней ($\chi^2 = 40,79; p = 0,00001$), диссеминации ($\chi^2 = 9,16; p = 0,0025$ (критерий Пирсона)).

Пациентов, обследуемых на туберкулёз, распределяли в зависимости от изменения лёгочной ткани по данным КТ органов грудной клетки (ОГК) и уровня CD4-клеток (табл. 3). Диссеминация лёгочной ткани в 39 % случаев отмечена у пациентов с уровнем CD4-клеток < 50 кл./мкл; в половине случаев изменения на рентгенограмме не выявлялись в связи с малой контрастностью. При описании на КТ ОГК данные изменения трактовались как «матовое стекло», являющееся «пред-

вестником» синдрома диссеминации. С возрастанием уровня CD4-клеток у пациентов диссеминация лёгочной ткани встречалась реже. Изменения лёгочной ткани в виде фокуса инфильтрации установлены в 30 % случаев ($n = 43$) у пациентов с уровнем CD4-клеток < 50 кл./мкл. При последующей диагностике у 72,1 % пациентов из данной группы ($n = 31$) выставлен диагноз туберкулёза лёгких. Большинству пациентов (73,5 %; $n = 50$) из группы с уровнем CD4-клеток > 500 кл./мкл при дополнительном обследовании диагноз туберкулёз лёгких не выставлен.

По результатам комплексного обследования у фтизиатра диагноз туберкулёза был поставлен 174 пациентам. Среди активных форм туберкулёза лёгких чаще встречались инфильтративный – 63,8 % случаев ($\chi^2 = 17,66; p = 0,00001$) и диссеминированный – 26,4 % случаев ($\chi^2 = 58,00; p = 0,00001$) (табл. 4).

По данным КТ ОГК двустороннее поражение лёгких преобладало (45,2 %; $n = 38$) у пациентов с уровнем

ТАБЛИЦА 3
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ЛЁГОЧНОЙ ТКАНИ НА КТ ОГК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ CD4-КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ, ОБСЛЕДУЕМЫХ НА ТУБЕРКУЛЁЗ

Изменения лёгочной ткани по данным КТ ОГК	Уровень CD4 ⁺ Т-клеток, кл./мкл					
	< 50	50–99	100–199	200–349	350–499	> 500
Очаговая тень ($n = 27$)	7 (26,0 %)	2 (7,4 %)	4 (14,8 %)	10 (37,0 %)	–	4 (14,8 %)
Ограниченное затемнение (фокус) ($n = 146$)	43 (29,0 %)	20 (13,7 %)	38 (26,0 %)	15 (10,8 %)	10 (6,8 %)	20 (13,7 %)
Диссеминация лёгочной ткани ($n = 51$)	20 (39,2 %)	13 (25,5 %)	7 (13,7 %)	10 (19,6 %)	1 (2,0 %)	–
Округлая тень в лёгочном поле ($n = 3$)	–	–	1 (33,3 %)	–	–	2 (66,7 %)
Плевральный выпот ($n = 6$)	–	3 (50,0 %)	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)	–
Ограниченный фиброз ($n = 83$)	12 (14,5 %)	5 (6,0 %)	12 (14,5 %)	23 (27,7 %)	9 (10,8 %)	22 (26,5 %)
Без патологии ($n = 80$)	14 (17,5 %)	10 (12,5 %)	12 (15,0 %)	17 (21,3 %)	7 (8,7 %)	20 (25,0 %)
Всего ($n = 396$)	96 (24,2 %)	53 (13,4 %)	75 (18,9 %)	76 (19,2 %)	28 (7,1 %)	68 (17,2 %)

TABLE 3
DISTRIBUTION OF CHANGES IN LUNG TISSUE ON CHEST CT BY THE LEVEL OF CD4 CELLS IN PATIENTS EXAMINED FOR TUBERCULOSIS

ТАБЛИЦА 4
КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ДИАГНОЗЫ

Всего	Диагноз	абс. ($n = 396$)	%
Активный туберкулёз лёгких ($n = 174$)	Диссеминированный туберкулёз	46	26,44
	Инфильтративный туберкулёз	111	63,79
	Очаговый туберкулёз	17	9,77
Данных, свидетельствующих о туберкулёзе лёгких, нет ($n = 222$)	Остаточные изменения перенесённого туберкулёза (кальцинаты, пневмофиброз)	13	5,86
	Внебольничная пневмония	53	23,87
	Плеврит	6	2,70
	Фиброз	70	31,53
	Без патологии	80	36,04

TABLE 4
CLINICORADIOLOGIC DIAGNOSES

ТАБЛИЦА 5
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЁМА ПОРАЖЕНИЯ ЛЁГОЧНОЙ
ТКАНИ НА КТ ОГК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ
CD4-КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ПОДТВЕРЖДЁННЫМ
ДИАГНОЗОМ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ

Объём поражения лёгочной ткани по данным КТ ОГК	Уровень CD4 ⁺ Т-клеток, кл./мкл					
	< 50	50–99	100–199	200–349	350–499	> 500
Двустороннее поражение (n = 84)	38 (45,2 %)	13 (15,5 %)	14 (16,7 %)	13 (15,5 %)	1 (1,2 %)	5 (5,9 %)
Деструкция (n = 57)	23 (40,4 %)	9 (15,8 %)	8 (14,0 %)	8 (14,0 %)	1 (1,8 %)	8 (14,0 %)

TABLE 5
DISTRIBUTION OF LUNG TISSUE INJURY VOLUME
ON CT BY THE LEVEL OF CD4 CELLS IN PATIENTS
WITH CONFIRMED PULMONARY TUBERCULOSIS

ТАБЛИЦА 6
РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПОИСКА
МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЁЗА

Методы (количество исследований)	Количество положительных результатов	
	абс. (n = 116)	%
Бактериоскопия мазка с окраской по Цилю – Нильсену (n = 396)	44	37,93
HAIN-GenoType MTBDRPlus (n = 396)	56	48,28
Bactec™ MGIT™ 960 (n = 396)	99	85,34
Посев на твёрдую питательную среду Левенштейна – Йенсена (n = 396)	97	83,62

TABLE 6
RESULTS OF DIAGNOSTIC METHODS OF MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSIS DETECTION

CD4-клеток < 50 кл./мкл (табл. 5). В данной группе также встречалось наибольшее число случаев деструкции лёгочной ткани – 40,4 % (n = 23) – у пациентов, не обследованных более 3 лет (16,2 %).

Диагноз считали верифицированным в случае подтверждения наличия МБТ различными методами у 116 (66,6 %) пациентов (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Больные ВИЧ-инфекцией являются медицинской группой риска по туберкулёзу с необходимостью проведения подросткам и взрослым флюорографического обследования 2 раза в год. У ВИЧ-инфицированных лиц рентгенологические изменения в лёгких при туберкулёзе могут быть схожими с другими вторичными и оппортунистическими заболеваниями, что затрудняет интерпретацию скиагической картины специалистами лучевой диагностики [3].

Манифестация и течение туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией значительно отличаются от его начала и течения у лиц с сохранной иммунной системой. По мере снижения количества CD4⁺-лимфоцитов до уровня < 200 кл./мкл активное флюорографическое выявление туберкулёза органов дыхания не оправдывает себя; туберкулёз часто имеет генерализованный характер с одновременным поражением нескольких систем и органов. Для туберкулёза на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии характерна пнев-

мониеподобная клиническая картина, нередко – острое начало, бурное и быстрое развитие заболевания. Также пропорционально степени иммунодефицита снижается чувствительность иммунологических тестов.

При наблюдении пациентов с ВИЧ-инфекцией трудности диагностики туберкулёза чаще появляются на 4-й стадии. Уровень иммуносупрессии имеет важное значение в характеристике изменений в лёгких. По мнению большинства авторов, при уровне CD4-лимфоцитов > 200 кл./мкл по сравнению с уровнем CD4 ≤ 200 кл./мкл снижается частота таких характерных для туберкулёзного процесса рентгенологических признаков при компьютерной томографии органов грудной клетки, как альвеолярная инфильтрация, деструкция лёгочной ткани, а также увеличивается частота атипичных проявлений (интерстициальные изменения по типу «матового стекла») [7]. По результатам проведённого исследования все выявленные синдромы оценивались как характерные для туберкулёзного процесса. При выраженном иммунодефиците увеличивается объём поражения лёгочной ткани в виде проявления двусторонней диссеминации и появления деструкции, что свидетельствует о прогрессировании процесса.

Для выявления туберкулёза лёгких у взрослых наиболее информативным скрининговым методом остаётся обзорная рентгенограмма. Её недостаточная информативность у ВИЧ-инфицированных пациентов с выраженной иммуносупрессией может приводить к пропуску патологии, особенно при отрицательных данных бактериоскопии. Компьютерная томография как более

высокоинформативный метод позволяет повысить качество, но, учитывая высокую экономическую составляющую для скрининга, может применяться дифференцированно на уровне СПИД-центра до направления в противотуберкулёзный диспансер, что может уменьшить количество необоснованных направлений и снизить риски инфицирования пациентов без туберкулёза и, наоборот, ускорить назначение углублённой диагностики в профильной противотуберкулёзной службе. Комплексный подход на этапах скрининга предупредит развитие прогрессирующих форм туберкулёза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулёза», лица с ВИЧ-инфекцией определены к группе, подлежащей профилактическому осмотру два раза в год. На сегодняшний день лучевая диагностика у ВИЧ-инфицированных пациентов остаётся основным методом скрининга, формирования группы для углублённой диагностики туберкулёза лёгких. Компьютерная томография является необходимым методом обследования при любых сомнениях в интерпретации изменений на обзорной рентгенограмме, особенно у лихорадящих больных ВИЧ-инфекцией с выраженной иммуносупрессией при отсутствии изменений на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки и уровне CD4⁺-лимфоцитов ниже 200 кл./мкл.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цыбикова Э.Б., Сюнякова Д.А. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией: Обзор материалов ВОЗ, использованных Российскими авторами в своих публикациях. *Медицинский альянс*. 2020; 8(2): 21-31. doi: 10.36422/23076348-2020-8-2-21-31
2. Астрелин А.М. Тенденции заболеваемости, распространенности и смертности от ВИЧ-инфекции и туберкулеза в регионах России в XXI веке. *Демографическое обозрение*. 2020; 7(4): 82-107. doi: 10.17323/demreview.v7i4.12045
3. Каминский Г.Д., Кудлай Д.А., Панова А.Е., Паролина Л.Е., Перегудова А.Б., Пшеничная Н.Ю., и др. *Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулёз: практическое руководство*; под ред. И.А. Васильевой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
4. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А., Синицын М.В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95(9): 8-18. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18

5. Вдоушкина Е.С., Бородулина Е.А., Калинин А.В., Рогожкин П.В. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в регионе с высоким распространением ВИЧ. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96(12): 64-65. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-64-65
6. Borodulina EA, Yakovleva EV. Contemporary risk factors that cause disseminated lung diseases. *Health Risk Analysis*. 2020; 4: 179-184. doi: 10.21668/health.risk/2020.4.20.eng
7. Баженова Ю.В., Зоркальцева Е.Ю., Жданова С.Н., Воробьева О.А., Рожкова Н.Ю. Клинико-рентгенологическая характеристика ВИЧ-ассоциированного туберкулеза легких в регионе с высоким распространением коинфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2021; 99(9): 23-29. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-9-23-29
8. Фесюк Е.Г., Ренжина О.В., Мясникова Т.В., Тюфякова С.С. Особенности течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; (5): 187-188.
9. Посаженикова С.Ю. Характеристика инфильтративных изменений при различных заболеваниях легких по данным компьютерной томографии. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; (6): 120-121.
10. Мастерова И.Ю., Дегтярева С.Ю., Наркевич А.Н., Шлыкова Л.А., Зайцева Е.В., Гаврилов П.В. Роль компьютерной томографии в раннем выявлении туберкулеза органов дыхания, в том числе у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией. *Лучевая диагностика и терапия*. 2019; (4): 14-19. doi: 10.22328/2079-5343-2019-10-4-14-19
11. Мастерова И.Ю., Зимина В.Н., Гаврилов П.В., Шилова Н.Л., Зайцева Е.В., Шлыкова Л.А. Эффективность скринингового флюорографического обследования для выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2018; 2: 36-41. doi: 10.18565/epidem.2018.2.36-41
12. Пантелеев А.М., Никулина О.В., Драчева М.С., Пантелева О.В. Критерии своевременной диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Медицинский совет*. 2016; (10): 120-124. doi: 10.21518/2079-701X-2016-10-120-124
13. Амансахедов Р.Б., Демихова О.В., Лепеха Л.Н., Дмитриева Л.И., Сигаев А.Т., Эргешов А.Э. Лучевая семиотика диссеминированного туберкулеза легких. *Уральский медицинский журнал*. 2018; 8(10): 10-14. doi: 10.25694/URMJ.2018.05.63
14. Gilpin C, Korobitsyn A, Migliori GB, Raviglione MC, Weyer K. The World Health Organization standards or tuberculosis care and management. *Eur Respir J*. 2018; 51(3): 1800098. doi: 10.1183/13993003.00098-2018
15. Bakhshayesh-Karam M, Tabarsi P, Mirsaiedi SM, Amiri MV, Zahirifard S, Mansoori SD, et al. Radiographic manifestations of Tuberculosis in HIV positive patients: Correlation with CD4⁺ T-cell count. *Int J Mycobacteriol*. 2016; 5(1): 244-245. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.11.027
16. He W, Chen BD, Lv Y, Zhou Z, Xu J, Lv P, et al. Use of low-dose computed tomography to assess pulmonary tuberculosis among healthcare workers in a tuberculosis hospital. *Infect Dis Poverty*. 2017; 6(1): 68. doi: 10.1186/s40249-017-0274-6
17. Бородулина Е.А., Инькова А.Т., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. Пути оптимизации выявления туберкулеза в пульмонологическом отделении. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96(5): 22-26. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-22-26
18. Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Мясников Д.А., Юматова Е.А. Рентгенологические проявления туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц. *Лучевая диагностика и терапия*. 2016; (4): 35-45. doi: 10.22328/2079-5343-2016-4-35-45

19. Бородулина Е.А., Кузнецова А.Н. Клинико-лабораторные и иммунологические показатели пациентов с ВИЧ-инфекцией, обследуемых на туберкулёзную инфекцию: База данных № 2021620923; правообладатель ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. № 2021620804; зарег. 05.05.2021; опублик. 05.05.2021.

REFERENCES

1. Tsybikova EB, Syunyakova DA. Tuberculosis combined with HIV infection: A review of WHO materials used by Russian authors in their publications. *Medical Alliance*. 2020; 8(2): 21-31. (In Russ.). doi: 10.36422/23076348-2020-8-2-21-31
2. Astrelin AM. Trends in morbidity, prevalence and mortality from HIV infection and tuberculosis in the regions of Russia in the XXI century. *Demographic Review*. 2020; 7(4): 82-107. (In Russ.). doi: 10.17323/demreview.v7i4.12045
3. Kaminsky GD, Kudlai DA, Panova AE, Parolina LE, Peregodova AB, Pshenichnaya NYu. *Concurrent HIV infection and tuberculosis: A practical guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.).
4. Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov SE, Sterlikov SA, Sinityn MV. Tuberculosis with concurrent HIV infection in the Russian Federation and the world. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; 95(9): 8-18. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18
5. Vdoushkina ES, Borodulina EA, Kalinkin AV, Rogozhkin PV. Tuberculosis in HIV patients in the region with high HIV prevalence. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96(12): 64-65. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-64-65
6. Borodulina EA, Yakovleva EV. Contemporary risk factors that cause disseminated lung diseases. *Health Risk Analysis*. 2020; 4: 179-184. doi: 10.21668/health.risk/2020.4.20.eng
7. Bazhenova YuV, Zorkaltseva EYu, Zhdanova SN, Vorobieva OA, Rozhkova NYu. Clinical and radiological parameters of HIV-associated pulmonary tuberculosis in the region with a high prevalence of the coinfection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021; 99(9): 23-29. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-9-23-29
8. Fesyuk EG, Renzhina OV, Myasnikova TV, Tyufyakova SS. Features of the course of HIV-associated tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015; (5): 187-188. (In Russ.).
9. Posazhennikova SYu. Characterization of infiltrative changes in various lung diseases according to computed tomography data. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015; (6): 120-121. (In Russ.).

10. Masterova IYu, Degtyareva SYu, Narkevich AN, Shlykova LA, Zaitseva EV, Gavrilov PV. The role of computer tomography in early identification of tuberculosis of respiratory bodies, including in persons living with HIV infection. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2019; (4): 14-19. (In Russ.). doi: 10.22328/2079-5343-2019-10-4-14-19

11. Masterova IYu, Zimina VN, Gavrilov PV, Shilova NL, Zaitseva EV, Shlykova LA. Efficiency of X-ray screening in detecting tuberculosis in HIV-infected patients. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2018; 2: 36-41. (In Russ.). doi: 10.18565/epidem.2018.2.36-41

12. Panteleev AM, Nikulina OV, Dracheva MS, Panteleeva OV. Criteria of modern tuberculosis diagnostics in HIV-infection patients. *Medical Council*. 2016; (10): 120-124. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2016-10-120-124

13. Amansakhedov RB, Demikhova OV, Lepekha LN, Dmitriyeva LI, Sigayev AT, Ergeshov AE. Radiation semiotics of disseminated pulmonary tuberculosis. *Ural Medical Journal*. 2018; 8(10): 10-14. (In Russ.). doi: 10.25694/URMJ.2018.05.63

14. Gilpin C, Korobitsyn A, Migliori GB, Raviglione MC, Weyer K. The World Health Organization standards or tuberculosis care and management. *Eur Respir J*. 2018; 51(3): 1800098. doi: 10.1183/13993003.00098-2018

15. Bakhshayesh-Karam M, Tabarsi P, Mirsaiedi SM, Amiri MV, Zahirifard S, Mansoori SD, et al. Radiographic manifestations of tuberculosis in HIV positive patients: Correlation with CD4+ T-cell count. *Int J Mycobacteriol*. 2016; 5(1): 244-245. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.11.027

16. He W, Chen BD, Lv Y, Zhou Z, Xu J, Lv P, et al. Use of low-dose computed tomography to assess pulmonary tuberculosis among healthcare workers in a tuberculosis hospital. *Infect Dis Poverty*. 2017; 6(1): 68. doi: 10.1186/s40249-017-0274-6

17. Borodulina EA, Inkova AT, Borodulin BE, Povalyaeva LV. Ways to optimize the detection of tuberculosis in the pulmonology department. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96(5): 22-26. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-22-26

18. Yudin AL, Afanasyeva NI, Myasnikov DA, Yumatova EA. Clinical and radiological manifestations of tuberculosis in HIV-positive patients. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2016; (4): 35-45. (In Russ.). doi: 10.22328/2079-5343-2016-4-35-45

19. Borodulina EA, Kuznetsova AN. *Clinical, laboratory and immunological parameters of patients with HIV infection examined for tuberculosis infection*: Database No. 2021620923. № 2021620804; registered 05.05.2021; published 05.05.2021. (In Russ.).

Сведения об авторах

Бородулина Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: borodulinbe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>

Кузнецова Алёна Николаевна – аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: alena-suetina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7634-0106>

Бородулин Борис Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: borodulinprof@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6676-8587>

Information about the authors

Elena A. Borodulina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: borodulinbe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>

Alyona N. Kuznetsova – Postgraduate at the Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: alena-suetina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7634-0106>

Boris E. Borodulin – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: borodulinprof@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6676-8587>

ОЦЕНКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЁСШИХ COVID-19-АССОЦИИРОВАННУЮ ПНЕВМОНИЮ, ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

Петелина Т.И.,
Гуськова О.А.,
Мусихина Н.А.,
Щербинина А.Е.,
Гаранина В.Д.,
Гапон Л.И.,
Ярославская Е.И.

Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Петелина Татьяна Ивановна,
e-mail: petelina@infarkta.net

РЕЗЮМЕ

Цель. Исследовать особенности и ассоциацию психологических и лабораторных показателей у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), перенёсших COVID-19-ассоциированную пневмонию, с целью уточнения факторов, влияющих на возможность развития отсроченных психологических и сердечно-сосудистых нежелательных явлений.

Материалы и методы. В исследование включены 350 пациентов, сформировано две группы исследования. Первая группа – 92 пациента без ССЗ, вторая – 258 пациентов с ССЗ. Оценивали параметры общего и биохимического анализов крови, психологические показатели по данным анкетирования с использованием скрининговых шкал GAD-7 (General Anxiety Disorder-7 – признаки тревоги), PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9 – признаки депрессии) и ШВС (шкала воспринимаемого стресса – признаки стресса) и опросника качества жизни (SF-36, Short Form 36) во время госпитализации и через 3 месяца после выписки из моногоспиталя.

Результаты. Через 3 месяца в общей группе пациентов признаки тревоги и депрессии выявлены более чем у 30 % обследованных пациентов, признаки стресса – у 10,4 %. В группе с наличием ССЗ нарушения психоэмоциональной сферы определены у 1/4 больных, а выраженный стресс – у 8 % включённых в исследование. Кроме этого, зарегистрировано, что показатели скорости оседания эритроцитов, фибриногена, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), гомоцистеина и ИЛ-6 сохранились на более высоком уровне во второй группе. Корреляционный анализ показал, что психологический компонент здоровья взаимосвязан с уровнем нейтрофилов ($p = 0,044$) и фибриногена ($p = 0,050$); физический компонент здоровья взаимосвязан с уровнем эритроцитов ($p = 0,030$), гемоглобина ($p = 0,015$), СРБ ($p = 0,002$), креатинфосфокиназы ($p = 0,036$) и глюкозы ($p = 0,017$). Регрессионный анализ выявил, что у пациентов с ССЗ через 3 месяца после госпитализации повышенный показатель глюкозы способствует ухудшению, а повышенные показатели гематокрита и средней концентрации гемоглобина – улучшению качества жизни пациентов.

Заключение. Лабораторные маркеры, поддерживающие длительность пролонгированной сосудистой реакции, нарушение реологических и метаболических свойств крови, определяют характер развития как психологических, так и сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: COVID-19, психологический статус, биомаркеры, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Петелина Т.И., Гуськова О.А., Мусихина Н.А., Щербинина А.Е., Гаранина В.Д., Гапон Л.И., Ярославская Е.И. Оценка психоэмоционального состояния пациентов, перенёсших COVID-19-ассоциированную пневмонию, во взаимосвязи с лабораторными показателями. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 66-78. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.8

Статья получена: 19.07.2022

Статья принята: 06.02.2023

Статья опубликована: 02.03.2023

ASSESSMENT OF THE PSYCHO-EMOTIONAL STATE OF PATIENTS AFTER COVID-19-ASSOCIATED PNEUMONIA IN RELATIONSHIP WITH LABORATORY INDICATORS

Petelina T.I.,
Guskova O.A.,
Musikhina N.A.,
Shcherbinina A.E.,
Garanina V.D.,
Gapon L.I.,
Yaroslavskaya E.I.

Tyumen Cardiology Research Center –
Branch of Tomsk National Research
Medical Center (Melnikayte str. 111,
Tyumen 625026, Russian Federation)

Corresponding author:
Tatiana I. Petelina,
e-mail: petelina@infarkta.net

ABSTRACT

The aim. To study peculiarities and association of psychological and laboratory indicators in patients with cardiovascular diseases (CVD) who underwent COVID-19 to clarify the factors affecting the possibility of developing delayed psychological and cardiovascular adverse events.

Methods. The study enrolled 350 patients with COVID-19. Group 1 consisted of 92 patients without CVD, Group 2 – of 258 patients with CVD. Indicators of laboratory and psychological parameters were assessed according to the data of psychological questionnaire using GAD-7 (General Anxiety Disorder-7), PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9), PSS (Perceived Stress Scale) screening scales and SF-36. Parameters of complete blood count and biochemical blood tests were measured during hospitalization and three months after discharge from the monohospital.

Results. After three months, in the general group of patients, signs of anxiety and depression were detected in more than 30 % of the examined patients, signs of stress – in 10.4 %. In the group with CVD, psycho-emotional disorders were identified in 1/4 of the patients, and severe stress – in 8 % of those included in the study. In addition, it was registered that the indicators of erythrocyte sedimentation rate, fibrinogen, high-sensitivity C-reactive protein (CRP), homocysteine and IL-6 remained at a higher level in the second group.

Correlation analysis showed that the psychological component of health is interconnected with the level of neutrophils ($p = 0.044$) and fibrinogen ($p = 0.050$); the physical component of health is correlated with the level of erythrocytes ($p = 0.030$), hemoglobin ($p = 0.015$), CRP ($p = 0.002$), creatine phosphokinase ($p = 0.036$) and glucose ($p = 0.017$). Regression analysis revealed that in patients with CVD three months after hospitalization, an increased glucose index contributes to deterioration, and increased hematocrit and mean hemoglobin concentration improve the quality of life of patients.

Conclusion. Laboratory markers that maintain the duration of a prolonged vascular reaction, violation of the rheological and metabolic properties of blood, determine the nature of the development of both psychological and cardiovascular complications.

Key words: COVID-19, biomarkers, psychological status, cardiovascular disease

For citation: Petelina T.I., Guskova O.A., Musikhina N.A., Shcherbinina A.E., Garanina V.D., Gapon L.I., Yaroslavskaya E.I. Assessment of the psycho-emotional state of patients after COVID-19-associated pneumonia in relationship with laboratory indicators. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 66-78. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.8

Received: 19.07.2022
Accepted: 06.02.2023
Published: 02.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNaVirus Disease-2019), которую вызывает новый штамм коронавируса – SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), явилась причиной стремительного роста числа заболевших и высокой смертности во всём мире [1]. Несмотря на тропизм SARS-CoV-2 к лёгким, при COVID-19 имеется высокий риск развития полиорганной недостаточности, в т. ч. из-за поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) [1, 2]. Экспрессия рецепторов в сосудистой стенке, кардиомиоцитах даёт возможность частично объяснить патогенетическую основу возникновения и особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний, а влияние вируса на центральную нервную систему определяет развитие неврологических и психологических нарушений [3, 4].

В начале пандемии не было информации о долгосрочных последствиях данного инфекционного заболевания, однако по мере изучения течения процесса в литературе появлялось всё больше данных о расширении спектра системных, сердечно-сосудистых, неврологических и психосоциальных симптомов. Авторами описывались симптомы различной длительности от 1,5 месяца до 1 года от начала острой стадии заболевания, при этом не всегда отмечалась корреляция между степенью тяжести перенесённой COVID-19, числом и степенью выраженности отсроченных проявлений [5]. Предполагается, что механизмы, лежащие в основе постковидного синдрома, включают в себя изменения иммунного ответа и поражение сосудистого русла с развитием гиперкоагуляционных тромбоцитарных осложнений [6]. Место входа в центральную нервную систему для вируса может быть как косвенным – через кровоток, так и прямым – через решетчатую пластину. Более того, предполагается, что инфекция может вызывать общее угнетение оси «гипоталамус – гипофиз», связанное с системным действием воспаления и гипоксии [7]. Наблюдение за пациентами в период после перенесённого заболевания необходимо не только для понимания связи между проявлениями постковидного синдрома и течением болезни, вызванным вирусом SARS-CoV2, но и для обоснования необходимости разработки алгоритмов эффективной профилактики постковидных осложнений, включающих в себя программы восстановления психологического здоровья.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей и ассоциации лабораторных и психологических показателей у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенёсших COVID-19-ассоциированную пневмонию, с целью оптимизации профилактических мероприятий в борьбе с развитием отсроченных сердечно-сосудистых и психологических нежелательных явлений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проспективное, соответствующее стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике Тюменского кардиологического научного центра – филиала ФБГНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол № 159 от 23.07.2020). Перед включением в исследование у каждого из участников исследования было получено письменное информированное согласие об использовании результатов обследования в научных целях. Исследование зарегистрировано в базе данных клинических исследований ClinicalTrials.gov (identifier: NCT04501822).

Пациенты идентифицировались по данным медицинской информационной системы 1С моноинфекционного госпиталя на базе Областной клинической больницы г. Тюмень в период с 10 апреля 2020 г. по 11 июля 2021 г. Данные о диагнозах и результатах обследования во время госпитализации пациентов в моногоспитале взяты из предоставленных пациентами выписок из историй болезни и данных системы 1С. Критериями включения были: документированный диагноз COVID-19-ассоциированной пневмонии и желание пациента участвовать в наблюдении. Критерии невключения: хронические и системные заболевания в стадии обострения; заболевания, сопровождающиеся пневмофиброзом; онкологические заболевания, выявленные менее 5 лет назад. Критерии исключения: беременность, отказ от участия в исследовании.

В исследование были включены 350 пациентов, которые согласились на последующее наблюдение. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 92 пациента без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), средний возраст – $42,16 \pm 11,18$ года. Во вторую группу вошли 258 пациентов с ССЗ (артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС)), средний возраст – $56,30 \pm 8,44$ года. Группы статистически значимо различались по возрасту, уровню систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), частоте сердечных сокращений (ЧСС), по индексу массы тела (ИМТ) с более высокими показателями во второй группе ($p < 0,001$). Различия перечисленных параметров между группами не повлияли на исследование динамики параметров внутри групп. В исследуемых группах статистически значимых различий по полу пациентов зарегистрировано не было ($p < 0,312$), женщины составляли 56,5 % (52 чел.) в первой группе и 50,4 % (130 чел.) – во второй. По данным компьютерной томографии грудной клетки исходно в первой группе объём поражения лёгких более 50 % был зарегистрирован в 30,7 % случаев, во второй группе – в 57,8 % случаев.

Из ССЗ во второй группе 98 % пациентов имели АГ, 20,5 % – ИБС, 32,6 % – нарушения ритма сердца и др. К моменту проведения контрольного визита через 3 месяца пациенты во второй группе (с ССЗ) в 22,4 % случа-

ев принимали препараты из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), в 48,2 % случаев – блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА), в 46,6 % случаев – бета-блокаторы, в 61,7 % случаев – статины, в 19,8 % – препараты ацетилсалициловой кислоты, в 7,51 % – пероральные антикоагулянты.

В исследовании оценивали данные проводимых лабораторных исследований биологических образцов крови, взятых во время госпитализации и в точке 3 месяца после выписки из стационара. Определяли параметры общего анализа крови импедансным методом с технологиями проточной цитометрии на аппарате 5Diff анализатор «Mindrey BC 5800» (Китай); из биохимических параметров исследовали креатинин, печёночные ферменты, общий холестерин, глюкозу натощак, концентрацию С-реактивного белка (СРБ) – «Cobas integra plus 400» (Италия), реактивы фирмы Mindrey; высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) – твердофазный иммуноферментный «сэндвич»-анализ, реактивы Вектор Бест (Россия); интерлейкина-6 (ИЛ-6) – твердофазный, хемилюминесцентный иммуноферментный «сэндвич»-анализ, IMMULITE 1000 Systems SIEMENS Healthcare Diagnostics (Германия); и гомоцистеина – на анализаторе «IMMULITE 2000» (Siemens Diagnostics, США), твердофазный, конкурентный, хемилюминесцентный иммуноферментный анализ, реактивы фирмы SIEMENS Healthcare Diagnostics (Германия); параметры коагулограммы – на анализаторе «Destiny Plus» (Ирландия), реактивы фирмы НПО «Ренам» (Россия). Психосоциальная сфера пациентов исследовалась при помощи скрининговых шкал GAD-7 (General Anxiety Disorder-7 – признаки тревоги), PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9 – признаки депрессии) и ШВС (шкала воспринимаемого стресса – признаки стресса). Для шкал тревоги и депрессии пороговым значением наличия признаков нарушений считалось наличие 5 баллов, для признаков выраженного стресса – 30 баллов. Качество жизни (КЖ) оценивалось с применением опросника SF-36, который позволяет охарактеризовать данное понятие количественно по 8 специфическим и 2 обобщённым шкалам, отражающим психологический и физический компоненты здоровья. Физический компонент здоровья (ФКЗ) включает в себя шкалы «Физическое функционирование», «Ролевое физическое функционирование», «Интенсивность боли и общее состояние». Психологический компонент здоровья (ПКЗ) состоит из шкал «Психическое здоровье», «Ролевое эмоциональное функционирование», «Жизненная активность». В данной работе мы опирались на показатели обобщённых шкал [8–10].

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 21 (IBM Corp., США). В зависимости от распределения при сравнении показателей в двух независимых группах использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. При нормальном распределении данные представляли как среднее (M) и стандартное отклонение (SD), при распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25 %; 75 %]. Парным критерием Стьюдента или

критерием Вилкоксона рассчитывали динамику между связанными группами. Использовались методы корреляционного анализа Спирмена и Пирсона (в зависимости от типа распределения данных) и линейной регрессии с пошаговым включением предикторов в модель. Целью регрессионного анализа являлось выявление предикторов, оказывающих наибольшее влияние на психоэмоциональное состояние пациентов с ССЗ, перенёсших пневмонию COVID-19. Результаты оценивались как статистически значимые при двухстороннем уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ показателей общего анализа крови в исследуемых группах пациентов представлен в таблице 1.

Анализ данных таблицы показал, что отдельные эритроцитарные параметры, такие как RDW-SD, RDW-CV и СОЭ, во второй группе пациентов превышали значения в первой группе ($p < 0,001$, $p < 0,023$ и $p < 0,001$ соответственно).

Остальные параметры разнонаправленно изменялись в обеих группах, оставаясь в пределах референтных значений к точке наблюдения «3 месяца после выписки из стационара». Уровень СОЭ статистически значимо снизился во второй группе пациентов ($p < 0,001$).

Характеристика лейкоцитарных параметров у включённых в исследование пациентов представлена в таблице 2.

По представленным данным видно, что на исходном этапе наблюдения имело место статистически значимое превышение показателей WBS, NLR и снижение соотношения LYM/СРБ у пациентов второй группы ($p < 0,001$).

Через 3 месяца после госпитализации зарегистрировано статистически значимое снижение показателей WBC, NEU, отношения NLR и повышение EOS, LYM/СРБ в обеих группах и LYM – во второй группе пациентов. Однако параметры WBC, LYM, NEU, оставаясь статистически значимо выше, чем в первой группе, косвенно подтверждают наличие у пациентов с ССЗ сохраняющейся пролонгированной воспалительной реакции на фоне перенесённой коронавирусной инфекции.

По данным тромбоцитарных показателей на исходном этапе исследования статистически значимой разницы выявлено не было. Через 3 месяца после выписки было зарегистрировано статистически значимое снижение среднего объёма тромбоцитов (MPV, mean platelet volume): в первой группе исходно – 11,20 [10,70; 11,9] фл, в динамике – 8,40 [7,90; 8,90] фл, во второй группе – 11,20 [10,50; 11,70] и 8,30 [7,70; 11,70] фл соответственно ($p < 0,001$ для обеих групп); количества больших тромбоцитов (PLCC, platelet large cell count): в первой группе исходно – 35,00 [30,20; 41,60] %, в динамике – 23,80 [19,30; 29,70] %, во второй группе – 34,30 [28,80; 37,70] и 23,80 [19,30; 28,80] % соответственно ($p < 0,001$ для обеих групп); статистически значимое повышение числа тромбоцитов (PLT, platelet count): в первой группе исходно – 206,00 [152,00; 258,00], в динамике – 226,00 [190,00; 261,00] $\times 10^9$ /л, во второй группе –

ТАБЛИЦА 1
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ
С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ,
ПЕРЕНЁСШИХ COVID-19-ПНЕВМОНИЮ, ИСХОДНО
И ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ПОСЛЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

TABLE 1
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF ERYTHROCYTE
PARAMETERS IN PATIENTS WITH THE ABSENCE
AND PRESENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASES
WHO SUFFERED COVID-19-PNEUMONIA, AT BASELINE
AND THREE MONTHS AFTER HOSPITAL ADMISSION

Показатели	Период обследования	Без ССЗ (n = 92)	С ССЗ (n = 258)	p
RBC, 10 ¹² /л (норма: муж. – 4,0–5,2, жен. – 3,9–4,7)	Исходно	4,79 ± 0,49	4,71 ± 0,54	0,200
	Через 3 месяца	4,76 ± 0,43	4,90 ± 0,44	0,003
	p	0,151	< 0,001	
HGB, г/л (норма: муж. – 130–166, жен. – 117–140)	Исходно	137,50 [125,50; 146,50]	137,00 [127,00; 146,00]	0,770
	Через 3 месяца	136,00 [127,00; 146,00]	142,00 [132,00; 149,00]	0,008
	p	0,852	< 0,001	
HCT, % (норма: муж. – 39–49, жен. – 35–43)	Исходно	40,20 [37,80; 43,10]	40,50 [37,50; 43,00]	0,968
	Через 3 месяца	43,70 [40,80; 46,00]	45,40 [42,60; 48,10]	< 0,001
	p	< 0,001	< 0,001	
MCV, фл (норма: 80–95)	Исходно	85,10 [80,40; 87,20]	85,00 [82,20; 88,50]	0,095
	Через 3 месяца	92,00 [88,00; 94,00]	92,00 [90,00; 95,00]	0,039
	p	< 0,001	< 0,001	
MCH, пг (норма: 27–31)	Исходно	28,90 [27,70; 29,70]	29,00 [27,90; 30,00]	0,272
	Через 3 месяца	29,00 [28,00; 30,00]	29,00 [28,00; 30,00]	0,903
	p	0,055	0,876	
MCHC, г/дл (норма: 31–37)	Исходно	33,60 [33,10; 34,30]	33,80 [33,20; 34,50]	0,360
	Через 3 месяца	32,00 [31,00; 32,00]	31,00 [31,00; 32,00]	0,001
	p	–	–	
RDW-SD, фл (норма: 35–56)	Исходно	39,50 [37,50; 40,90]	40,50 [38,80; 43,00]	0,001
	Через 3 месяца	46,40 [44,30; 48,00]	48,50 [46,30; 51,30]	< 0,001
	p	< 0,001	< 0,001	
RDW-CV, % (норма: 11,5–14,5)	Исходно	13,00 [12,40; 13,60]	13,30 [12,80; 13,90]	0,023
	Через 3 месяца	12,40 [12,00; 12,80]	12,90 [12,30; 13,60]	< 0,001
	p	< 0,001	< 0,001	
СОЭ, мм/ч (норма: 0–15)	Исходно	12,50 [8,00; 16,00]	39,00 [24,00; 53,00]	< 0,001
	Через 3 месяца	11,00 [7,00; 17,00]	12,00 [8,00; 19,00]	0,327
	p	0,600	< 0,001	

Примечание. RBC – число эритроцитов; HGB – концентрация гемоглобина; HCT – гематокрит; MCV – средний объём эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW-SD – стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов; RDW-CV – коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов; СОЭ – скорость оседания эритроцитов. p – статистическая значимость различий параметров: по горизонтали – между первой и второй группами; по вертикали – внутри группы в динамике – исходно и через 3 месяца после выписки из стационара.

ТАБЛИЦА 2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПЕРЕНЁШИХ COVID-19-ПНЕВМОНИЮ, ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ПОСЛЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

TABLE 2

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF LEUKOCYTE PARAMETERS IN PATIENTS WITH THE ABSENCE AND PRESENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASES WHO SUFFERED FROM COVID-19-PNEUMONIA, AT BASELINE AND 3 MONTHS AFTER HOSPITAL ADMISSION

Показатели	Период обследования	Без ССЗ (n = 92)	С ССЗ (n = 258)	p
WBS, 10 ⁹ /л (норма: 4,0–8,8)	Исходно	4,98 [3,88; 6,70]	6,53 [4,92; 8,13]	< 0,001
	Через 3 месяца	4,56 [4,04; 5,72]	5,65 [4,81; 6,78]	< 0,001
	p	0,050	< 0,001	
LYM, 10 ⁹ /л (норма: 1,4–8)	Исходно	1,43 [1,01; 1,95]	1,23 [0,88; 1,67]	0,035
	Через 3 месяца	1,58 [1,41; 1,90]	1,92 [1,61; 2,32]	< 0,001
	p	0,011	< 0,001	
NEU, 10 ⁹ /л (норма: 1,8–7,7)	Исходно	2,94 [2,02; 4,43]	4,37 [2,98; 6,29]	< 0,001
	Через 3 месяца	2,52 [2,04; 3,16]	3,05 [2,38; 3,81]	< 0,001
	p	0,010	< 0,001	
EOS, 10 ⁹ /л (норма: 0–5)	Исходно	0,03 [0,01; 0,10]	0,02 [0,01; 0,06]	0,025
	Через 3 месяца	0,10 [0,06; 0,16]	0,12 [0,08; 0,18]	0,048
	p	< 0,001	< 0,001	
NLR (норма: 1,6–1,8)	Исходно	1,96 [1,30; 3,09]	3,47 [2,03; 6,18]	< 0,001
	Через 3 месяца	1,57 [1,17; 2,06]	1,57 [1,17; 2,00]	0,659
	p	0,004	< 0,001	
LYM/СРБ	Исходно	0,11 [0,02; 0,38]	0,02 [0,01; 0,04]	< 0,001
	Через 3 месяца	0,51 [0,32; 1,63]	0,39 [0,26; 0,74]	0,005
	p	< 0,001	< 0,001	

Примечание. WBS – число лейкоцитов; LYM – число лимфоцитов; NEU – число нейтрофилов; EOS – число эозинофилов; NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам; LYM/СРБ – отношение лейкоцитов к С-реактивному белку. p – статистическая значимость различий параметров: по горизонтали – между первой и второй группами; по вертикали – внутри группы в динамике – исходно и через 3 месяца после выписки из стационара.

203,50 [156,50; 250,50] и 230,00 [200,00; 272,00] × 10⁹/л соответственно (p < 0,001).

Из параметров гемостаза у пациентов второй группы на исходной точке зарегистрировано статистически значимое превышение уровня фибриногена по сравнению с первой группой (4,60 [3,60; 5,80] и 3,90 [3,60; 5,80] г/л соответственно; p < 0,001) с достижением референсных значений в обеих группах пациентов через 3 месяца. Кроме этого, зафиксированы повышенные колебания данных параметров АЧТВ и ПТИ во второй группе пациентов.

На исходном этапе характеристика биохимических параметров в группах показала превышение глюкозы натощак в обеих группах (6,70 [6,22; 7,39] и 7,52 [6,79; 9,40] ммоль/л соответственно) со статистически значимым снижением параметров через 3 месяца (p < 0,001 соответственно группам) и статистически значимое превышение уровня HbA1c (6,70 [5,90; 8,00]

во второй группе); превышение значений аспартат-аминотрансферазы (АСТ) (32,80 [23,45; 50,80] ед./л), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (34,20 [22,90; 53,20] ед./л) и общего холестерина (ОХЛ) (4,11 [3,32; 4,84] ммоль/л) во второй группе пациентов. Помимо этого, выявлено статистически значимое превышение исходных значений лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (361,14 ± 135,98 и 437,50 ± 212,85 ед./л) и max СРБ (29,8 [3,80; 24,60] и 65,10 [32,00; 128,00 мг/л]) в обеих группах со снижением параметров через 3 месяца при сохраняющемся превышении значений во второй группе (p < 0,001 соответственно).

Важно отметить, что на фоне проведённой плановой комплексной медикаментозной терапии через 3 месяца после выписки во второй группе были выявлены повышенные уровни гомоцистеина, ИЛ-6 и вч-СРБ (14,36 ± 6,08 и 14,67 ± 6,69 ммоль/л), (1,75 [1,30; 2,45] и 2,26 [1,60; 3,90] пг/мл), (2,13 ± 2,26 и 4,13 ± 3,92 мг/л),

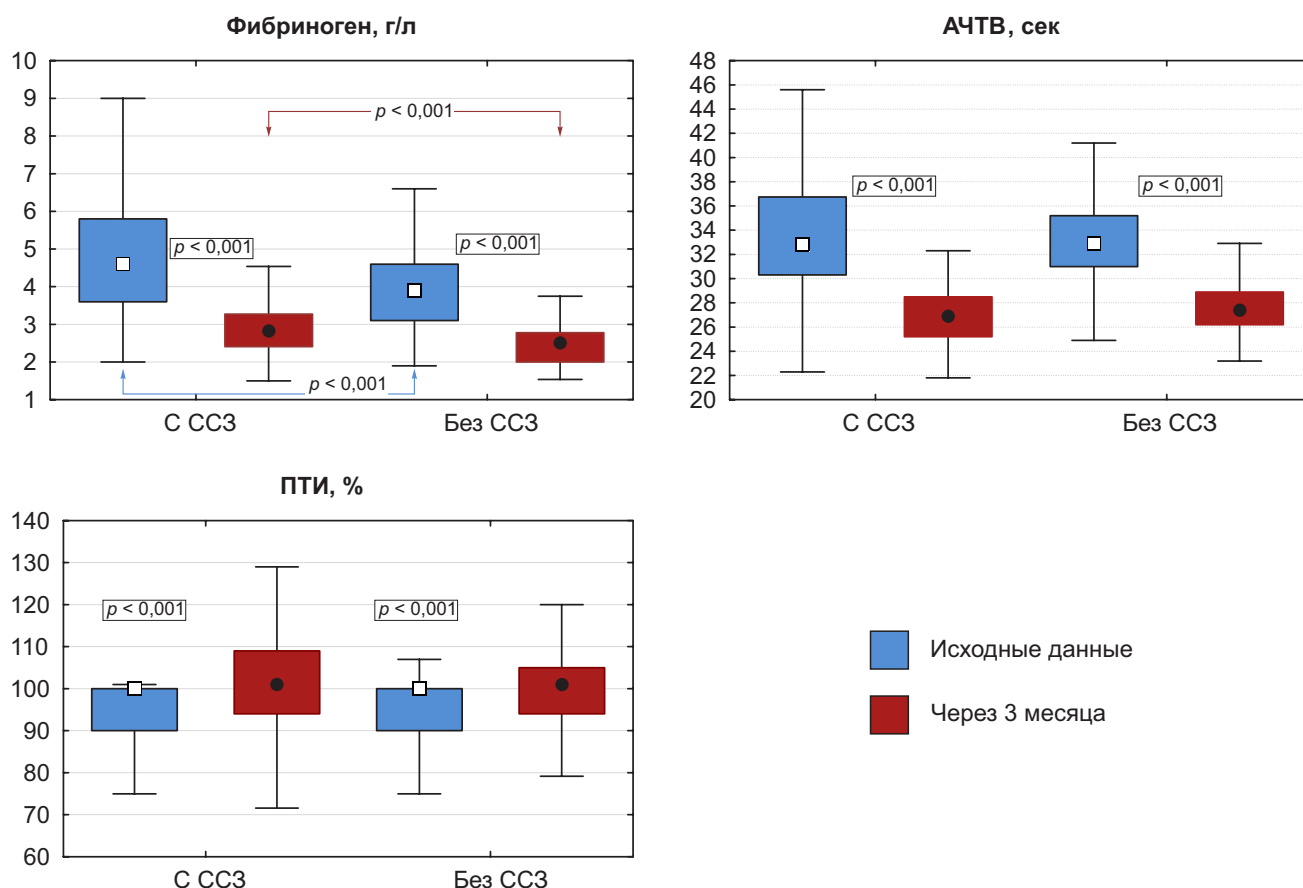


РИС. 1.

Параметры гемостаза у пациентов с наличием и отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний, перенёвших COVID-19-пневмонию, исходно и через 3 месяца после госпитализации

FIG. 1.

Hemostasis parameters in patients with and without cardiovascular disease who had COVID-19-pneumonia at baseline and three months after hospital admission

превышающие как референсные значения, так и показатели в первой группе. Зарегистрированные параметры на фоне проведённой плановой комплексной медикаментозной терапии свидетельствуют о наличии у пациентов в постковидном периоде повышенного сосудистого воспалительного потенциала для развития возможных нежелательных событий.

Параллельно с забором биообразцов крови в точке «3 месяца после выписки из стационара» у всех пациентов медицинским психологом собирались анкетные данные, отражающие психоэмоциональное состояние пациентов, перенёвших COVID-19. Применялись скрининговые шкалы GAD-7 (признаки тревоги), PHQ-9 (признаки депрессии), ШВС (признаки стресса) и опросник SF-36 для оценки качества жизни пациентов. Данные общей характеристики психологической сферы пациентов показали, что в общей группе пациентов признаки тревоги и депрессии через 3 месяца после выписки из стационара выявлены более, чем у 30 % обследованных пациентов, признаки стресса – у 10,4 %. В группе пациентов с наличием ССЗ нарушения психоэмоциональной сферы определены у 1/4 больных, включённых в исследование. Выраженный стресс характерен для 8 % включённых в исследование.

При сопоставлении выраженности нарушений психоэмоциональной сферы и обобщённых показателей КЖ (SF-36) между группами пациентов с наличием и отсутствием ССЗ статистически значимо различаются результаты только физического компонента здоровья. Данные отражены в таблице 3.

Физический компонент здоровья статистически значимо снижен в группе пациентов с ССЗ, что совпадает с клиническими данными о наличии в этой группе учащения кризовых состояний АГ, вновь выявленных случаев ИБС (6,1 %), хронической сердечной недостаточности (8,7 %) и 1 случая сахарного диабета. По категориям психоэмоционального состояния различий между группами выявлено не было.

Взаимосвязь психологического состояния больных ССЗ с гематологическими и биохимическими показателями крови представлена результатами корреляционного анализа. В период госпитализации психологический компонент здоровья обратно коррелирует с уровнем нейтрофилов ($r = -0,137$; $p = 0,044$) и прямо коррелирует с уровнем фибриногена ($r = 1,135$; $p = 0,050$); физический компонент здоровья взаимосвязан с уровнем эритроцитов ($r = 0,140$; $p < 0,030$), гемоглобина ($r = 0,158$; $p = 0,015$), СРБ ($r = -0,200$; $p = 0,002$), КФК ($r = 0,175$; $p = 0,036$) и глю-

козы ($r = -0,182$; $p = 0,017$). В постковидном периоде (через 3 месяца после выписки) психологический компонент здоровья взаимосвязан с уровнем трансформирующего фактора роста бета ($r = 0,404$; $p = 0,030$); физический компонент здоровья ассоциирован с уровнем эритроцитов ($r = 0,143$; $p = 0,023$), гемоглобина ($r = 1,222$; $p = 0,001$), гематокрита ($r = 0,187$; $p = 0,003$). В ходе обработки общих данных зарегистрировано, что уровень тревоги и депрессии более связан с гематологическими показателями, а уровень стресса – с уровнем воспалительных параметров. Результаты проведённого регрессионного анализа, направленного на определение биомаркеров крови, которые оказывают влияние на психоэмоциональное состояние и качество жизни пациентов с ССЗ, представлены в таблице 4.

Результаты проведённого регрессионного анализа свидетельствуют о том, что повышение уровня тревоги

у пациентов с ССЗ ассоциировано с увеличением уровня тромбокрит в крови. Баллы депрессии статистически значимо повышаются при увеличении уровня фибриногена и ЛДГ и снижении уровня ферритина. На степень выраженности стресса влияет изменение уровня фибриногена.

Кроме этого, проведённый анализ показал, что у пациентов с ССЗ через 3 месяца после госпитализации ФКЗ имеет обратную зависимость с уровнем глюкозы в остром периоде заболевания. Повышенные показатели глюкозы способствуют продолжительному ухудшению физической составляющей качества жизни, особенно у пациентов с исходно повышенным уровнем глюкозы. Повышение показателей гематокрита и средней концентрации гемоглобина после выписки добавляют баллы физическому компоненту здоровья, что свидетельствует об улучшении качества жизни пациентов.

ТАБЛИЦА 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫРАЖЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПЕРЕНЁСШИХ COVID-19-ПНЕВМОНИЮ, ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ПОСЛЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

TABLE 3

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE SEVERITY OF DISORDERS OF THE PSYCHO-EMOTIONAL SPHERE AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH THE ABSENCE AND PRESENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASES WHO SUFFERED FROM COVID-19-PNEUMONIA, THREE MONTHS AFTER HOSPITAL ADMISSION

Показатели	Без ССЗ, Ме [25%–75%]	С ССЗ, Ме [25%–75%]	<i>p</i>
Признаки тревоги	3,00 [1,00–6,00]	2,00 [1,00–6,00]	0,770
Признаки депрессии	3,00 [1,00–5,00]	3,00 [1,00–6,00]	0,507
Признаки стресса	20,00 [15,00–25,00]	21,00 [15,00–26,00]	0,300
Физический компонент здоровья	50,27 [47,31–52,72]	46,88 [41,33–50,88]	0,000
Психологический компонент здоровья	67,08 [57,17–71,18]	65,55 [57,66–72,01]	0,748

ТАБЛИЦА 4

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА ВЛИЯНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ССЗ НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ПОСЛЕ ВЫПИСКИ ИЗ ГОСПИТАЛЯ

TABLE 4

RESULTS OF REGRESSION ANALYSIS OF THE EFFECT OF BLOOD PARAMETERS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES ON THE PSYCHO-EMOTIONAL STATE AND QUALITY OF LIFE THREE MONTHS AFTER HOSPITAL DISCHARGE

Показатели	Предикторы	Нестандартизованный коэффициент <i>b</i>	Стандартизованный коэффициент β	<i>p</i>
Выраженность тревоги	Тромбокрит	17,855	0,226	0,014
	Фибриноген	1,700	0,256	0,007
Выраженность депрессии	ЛДГ	0,030	0,226	0,015
	Ферритин	–0,008	–0,203	0,031
Выраженность стресса	Фибриноген	3,002	0,265	0,003
Физический компонент здоровья	Глюкоза (острый период)	–0,727	–0,356	0,003
	Гематокрит	0,326	0,188	0,002
	Средняя концентрация гемоглобина	1,068	0,148	0,017

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным ряда исследований, у пациентов, перенёвших COVID-19, в постковидном периоде часто регистрируются изменённые параметры лабораторных показателей, взаимосвязь между которыми с вновь возникшими клиническими проявлениями может свидетельствовать о наличии скрытого прогностического потенциала в развитии отсроченных сердечно-сосудистых событий [11–18].

В наших работах подтверждены многие из опубликованных результатов и получены свои данные, в частности, о наличии ассоциации объёма поражения лёгочной ткани с параметрами эритроцитарной и лейкоцитарной формулы, коагулограммы, печёночных ферментов на исходном этапе заболевания, о влиянии воспалительных маркеров и гипергликемии на риск неблагоприятных сосудистых осложнений заболевания [20]. Так, прогностическую значимость при выявлении тяжёлого течения заболевания и госпитальной летальности имеют лимфопения и эозинопения [13, 14]. Зарегистрированные микроангиопатии и микротромбозы в печёночных синусоидах ассоциируются с нарушением уровня печёночных ферментов, с повышением уровня билирубина и гипергликемии на фоне сохраняющегося персистирующего воспалительного процесса в гепато- и холангиоцитах [15–20].

Интересующая нас проблема психологических последствий перенесённого COVID-19 пользуется широким вниманием. Многими авторами была отмечена значительная степень неоднородности с точки зрения популяций, методов выборки и масштабов при проведении подобных исследований, что затрудняет интерпретацию данных [21, 22]. Десятки метаанализов посвящены физическому и психическому здоровью. Так, например, в Европе в 692 первичных исследованиях приняли участие более 3 млн человек, где было показано, что распространённость психологических проблем была тесно связана с самими пациентами, их окружением и социальной поддержкой. Полученные данные ясно указывают на то, что социальная изоляция связана с целым рядом неблагоприятных последствий для физического и психического здоровья [23–25].

Результаты исследований, опубликованные китайскими специалистами, показали, что 53,8 % респондентов, перенёвших COVID-19, оценили зарегистрированные отдельные психологические проявления как защитные факторы. Тревога призвана выполнять адаптационную функцию в стрессовых обстоятельствах, которые в условиях пандемии представлены социальными аспектами изоляции и соблюдения дистанцирования, использованием антисептиков, а также беспокойством о здоровье, будущем и материальном благополучии. Беспокойство функционального уровня побуждает человека искать пути решения проблем, менять привычное поведение, что позволяет укрепить веру пациентов в компетентность врачей и сообщения об успешном выздоровлении, оказывая на человека мобилизующее действие. Однако наличие выраженной тревоги негативно

влияет на когнитивное функционирование и совладающее поведение, направленное на преодоление проблемных ситуаций [21].

Уровень психологического стресса чаще ассоциирован с ухудшением социального функционирования: снижением или отсутствием поддержки, выявлением COVID-19 у близких или утратой родственников из-за инфекции, а также наличием непередающегося заболевания, значительно ухудшающего соматическое здоровье. Избыточный стресс часто сочетается с проявлениями тревоги или депрессии, что в значительной мере ухудшает адаптационные способности человека.

По результатам исследований российских учёных, зарегистрированы выраженные ухудшения как в физическом, так и в эмоциональном здоровье у женщин пострепродуктивного возраста после перенесённого в среднетяжёлой форме COVID-19. Результаты работы предполагают потенциальную связь между COVID-19 и будущим риском снижения когнитивных функций, стойким ухудшением здоровья и качества жизни [23].

Депрессивные состояния нередко являются ответом на изменение социального статуса, семейного положения, материального благополучия. После перенесённого COVID-19 к факторам, обуславливающим устойчивые снижения настроения, относят сохраняющиеся физиологические проявления заболевания (продолжительную утрату вкуса и обоняния, нарушения сна, усиление сердцебиения и усталость), особенности восприятия заболевания и поведения (частый просмотр новостей и изоляция после выписки из стационара) [22].

Известно, что для пациентов с ССЗ характерна высокая коморбидность с расстройствами тревожного и депрессивного спектра, что не только ухудшает тяжесть течения и прогноз болезни, но и способствует снижению эффективности получаемой пациентом терапии. В связи с этим рекомендуется воздействие на психосоциальные факторы с применением фармакологической терапии и психологической коррекции у данной категории больных [26].

В ходе выполнения исследования особенно интересными для нас были данные об изучении нейроиммунологических процессов и их ассоциации с провоспалительными цитокинами в патогенезе тревожно-депрессивных расстройств [21, 27].

Интенсивно воспринимаемый стресс приводит к активации автономной нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, в результате чего происходит повышение уровней кортизола, адреналина, норадреналина. Это в свою очередь усиливает воспалительный ответ, сдерживая гуморальный и клеточный иммунитет, и изменяет баланс провоспалительных цитокинов. При этом инфицирование SARS-CoV-2 приводит к выработке ИЛ-1b и ИЛ-6 [27]. Работы других авторов подтверждают взаимосвязь фибриногена со стрессом, которая приводит к формированию эндотелиальной дисфункции и ухудшению сердечно-сосудистого здоровья [28]. Также известно, что наличие тревожных состояний связано с повышенными уровнями показателей тромбоцитов [29]. Описана взаимосвязь и между

фибриногеном, депрессией и ССЗ, где исследователи рассматривают фибриноген в качестве основного фактора формирования сердечно-сосудистых нарушений, поскольку данный маркер способствует усилению агрегации тромбоцитов и свёртываемости крови, что повышает вязкость плазмы и тромбообразование [30]. Помимо этого, в литературе описана взаимосвязь депрессивных состояний с ферритином, который является биомаркером количества железа в крови. H.S. Lee и соавт. выявили взаимосвязь между ферритином, депрессией и избыточной массой тела, отягочающей течение ССЗ [31]. Интересным представляется влияние глюкозы и последствий образования избыточного количества метаболически активных свободных радикалов кислорода в остром периоде COVID-19 на ухудшение физического аспекта КЖ [32]. Кроме этого, не нужно забывать о возможных механизмах лекарственно-индуцируемых процессов поражения исследуемых органов и систем, модифицирующих как психологические, так и физические компоненты здоровья [21, 25].

Зарегистрированное на моделях животных снижение антидепрессантами уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли α , ответственных за депрессивноподобное поведение, расширяет исследовательские горизонты возможной профилактики и комплексной терапии пациентов с вирусными инфекциями в будущем [21].

Ограничения в исследовании

В данной работе исследовались только обобщённые данные психологического и физического компонентов здоровья. В дальнейшем будут описаны детальные характеристики изучаемых данных с учётом возрастных, гендерных и социальных особенностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных и собственные результаты исследования позволяют свидетельствовать о том, что выявляемые изменения биомаркеров и наличие их взаимосвязи с психологическими проявлениями позволяют считать оправданным ожидание роста тревожно-депрессивных нарушений у лиц, перенёвших COVID-19, определяя актуальность изучаемой медицинской проблемы. Недостаток данных в плане общности звеньев патогенеза изучаемых сочетанных состояний позволяет за счёт исследования лабораторных маркеров обозначить круг параметров, которые в совокупности способны как инициировать, так и поддерживать длительность пролонгированной сосудистой реакции, определяющей риск развития как сердечно-сосудистых, так и психоневрологических осложнений.

Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости проведения динамического наблюдения пациентов и целесообразности разработки оптимизированных профильными специалистами профилактических мероприятий, как для постковидного периода, так для будущих волн пандемии и последующей повседневной жизни.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Костина О.В., Галова Е.А., Любавина Н.А., Преснякова М.В., Ведунова М.В. Характеристика изменений биохимических показателей при динамическом наблюдении у пациентов с COVID-19 и в постковидном периоде. *Профилактическая медицина*. 2022; 25(5): 86-92. doi: 10.17116/profmed2022505186
2. Кириленко Н.П., Ильина Н.Н. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: сердечно-сосудистая коморбидность, частота выявления COVID-19, степень тяжести и постковидный синдром. *Профилактическая медицина*. 2022; 25(5): 79-85. doi: 10.17116/profmed2022505179
3. Чазова И.Е., Миронова О.Ю. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. *Терапевтический архив*. 2020; 92(9): 4-7. doi: 10.26442/00403660.2020.09.000742
4. Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В., Антонова О.А., Ермишкин В.В. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19. *Consilium medicum*. 2021; 23(6): 469-476. doi: 10.26442/20751753.2021.6.200939
5. Тяпаева А.Р., Семенова О.Н., Ташкенбаева Э.Н., Насырова З.А., Наумова Е.А. Клинико-лабораторные проявления и психологические особенности COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и средней степенью тяжести коронавирусной инфекции через месяц после выписки из стационара. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(4S): 4603. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4603
6. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020; 141(20): 1648-1655. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
7. Piticchio T, Moli R, Tumino D, Frasca E. Relationship between betacoronaviruses and the endocrine system: A new key to understand the COVID-19 pandemic – A comprehensive review. *J Endocrinol Invest*. 2021; 44(8): 1553-1570. doi: 10.1007/s40618-020-01486-0
8. Абабков В.А., Барышникова К., Воронцова-Венгер О.В., Горбунов И.А., Капранова С.В., Пологаева Е.А., и др. Валидизация русскоязычной версии опросника «Шкала воспринимаемого стресса-10». *Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология*. 2016; 2: 6-15. doi: 10.21638/11701/spbu16.2016.202
9. *Instruction manual. Instructions for Patient Health Questionnaire (PHQ) and GAD-7 Measures*. London: Pfizer; 2021. URL: <https://www.phqscreeners.com/images/sites/g/files/g10016261/f/201412/instructions.pdf> [date of access: 15.01.2021].
10. Новик А.А., Ионова Т.И. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*; 2-е изд. М.; 2007.
11. Ansovini R, Compagnucci L. The hypothetical role of erythrocytes in COVID-19: Immediate clinical therapy. *J Biomed Res Environ Sci*. 2020; 1(3): 048-050. doi: 10.37871/jels1119
12. Lu G, Wang J. Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case. *Clin Chim Acta*. 2020; 508: 98-102. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.034
13. Vafadar Moradi E, Teimouri A, Rezaee R, Morovatdar N, Foroughia M, Layegh P, et al. Increased age, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and white blood cells count are associated with high-

er COVID-19 mortality. *Am J Emerg Med*. 2021;40: 11-14. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.003

14. Zhou W, Song L, Wang X, Zheng X, Shudong W, Wang J, et al. Cardiac injury prediction and lymphocyte immunity and inflammation analysis in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int J Cardiol*. 2021; 326: 237-242. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.10.049

15. Seyit M, Avci E, Nar R, Senol H, Yilmaz A, Ozen M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021; 40: 110-114. doi: 10.1016/j.ajem.2020.11.058

16. Delshad M, Safaroghli-Azar A, Pourbagheri-Sigaroodi A, Pook B, Shokouhi S, Bashash D, et al. Platelets in the perspective of COVID-19; pathophysiology of thrombocytopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity. *Int Immunopharmacol*. 2021;99: 107995. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107995

17. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4): 844-847. doi: 10.1111/jth.14768

18. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, Nascimento ISB, Oliveira LM, Monteiro LS, et al.; Brazilian COVID-19 Registry Investigators. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. *Int J Infect Dis*. 2021; 107: 300-310. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.019

19. Петелина Т.И., Мусихина Н.А., Гаранина В.Д., Горбатенко Е.А., Щербинина А.Е., Жмуров Д.В. и др. Проспективный анализ лабораторных параметров крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенёсших COVID-19-ассоциированную пневмонию. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(3): 133-139. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-3-133-139

20. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens S, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021; 27(4): 601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z

21. Васильева А.В. Психические нарушения, связанные с пандемией COVID-19 (международный опыт и подходы к терапии). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(9): 121-129. doi: 10.17116/jnevro2020120091121

22. Dong F, Liu HL, Dai N, Yang M, Liu JP. A living systematic review of the psychological problems in people suffering from COVID-19. *J Affect Disord*. 2021; 292: 172-188. doi: 10.1016/j.jad.2021.05.060

23. Вырупаева Е.В., Семёнова Н.В., Рычкова Л.В., Петрова А.Г., Даренская М.А., Колесников С.И., и др. Оценка общего состояния и качества жизни женщин пострепродуктивного возраста, перенёсших COVID-19 бессимптомно, и через 12 месяцев после среднетяжёлой формы заболевания. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 77-85. doi: 10.29413/ABS2022-7.5-1.9

24. Morina N, Kip A, Hoppen TH, Priebe S, Meyer T. Potential impact of physical distancing on physical and mental health: A rapid narrative umbrella review of meta-analyses on the link between social connection and health. *BMJ Open*. 2021; 11(3): e042335. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042335

25. Roy D, Ghosh R, Dubey S, Dubey MJ, Benito-León J, Kanti Ray B. Neurological and neuropsychiatric impacts of COVID-19 pandemic. *Can J Neurol Sci*. 2021; 48(1): 9-24. doi: 10.1017/cjn.2020.173

26. Драпкина О.М., Федин А.И., Дорофеева О.А., Медведев В.Э., Карева Е.Н., Джигоева О.Н., и др. Влияние психосоциальных факторов риска на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022; 21(5): 3280. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3280

27. Ramezani M, Simani L, Karimialavijeh E, Rezaei O, Hajjemaieili H, Pakdaman H. The role of anxiety and cortisol in outcomes of patients with Covid-19. *Basic Clin Neurosci*. 2020; 11(2): 179-184. doi: 10.32598/bcn.11.covid19.1168.2

28. Ellins EA, Rees DA, Deanfield JE, Steptoe A, Halcox JP. Increased fibrinogen responses to psychophysiological stress predict future endothelial dysfunction implications for cardiovascular disease? *Brain Behav Immun*. 2017; 60: 233-239. doi: 10.1016/j.bbi.2016.10.017

29. Uysal AI, Altıparmak B, Korkmaz Tokur M, Dede G, Sezgin Ç, Gümüş Demirebilek S. The effect of preoperative anxiety level on mean platelet volume and propofol consumption. *BMC Anesthesiol*. 2020; 20(1): 34. doi: 10.1186/s12871-020-0955-8

30. Liu RH, Pan JQ, Tang XE, Li B, Liu SF, Ma WL. The role of immune abnormality in depression and cardiovascular disease. *J Geriatr Cardiol*. 2017; 14(11): 703-710. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.11.006

31. Lee HS, Park E. Association of serum ferritin level and depression with respect to the body mass index in Korean male adults. *Nutr Res Pract*. 2019; 13(3): 263-267. doi: 10.4162/nrp.2019.13.3.263

32. Selenius JS, Wasenius NS, Kautiainen H, Salonen M, von Bonsdorff M, Eriksson JG. Impaired glucose regulation, depressive symptoms, and health-related quality of life. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020; 8(1): e001568. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001568

REFERENCES

1. Kostina OV, Galova EA, Lyubavina NA, Presnyakova MV, Vedunova MV. Characterization of changes in biochemical parameters during dynamic observation in patients with COVID-19 and in the post-COVID period. *Profilakticheskaya meditsina*. 2022; 25(5): 86-92. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed20222505186

2. Kirilenko NP, Ilyina NN. COVID-19 and cardiovascular disease: Cardiovascular comorbidity, incidence of COVID-19, severity and post-covid syndrome. *Profilakticheskaya meditsina*. 2022; 25(5): 79-85. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed20222505179

3. Chazova IE, Mironova OYu. COVID-19 and cardiovascular diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020; 92(9): 4-7. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2020.09.000742

4. Buryachkovskaya LI, Melkumyants AM, Lomakin NV, Antonova OA, Ermishkin VV. Damage to the vascular endothelium and erythrocytes in patients with COVID-19. *Consilium medicum*. 2021; 23(6): 469-476. (In Russ.). doi: 10.26442/20751753.2021.6.200939

5. Tyapaeva AR, Semenova ON, Tashkenbaeva EN, Nasyrova ZA, Naumova EA. Clinical and laboratory manifestations and psychological features of COVID-19 in patients with cardiovascular diseases and moderate severity of coronavirus infection one month after discharge from the hospital. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(4S): 4603. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4603

6. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Cir-*

culation. 2020; 141(20): 1648-1655. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941

7. Piticchio T, Moli R, Tumino D, Frasca E. Relationship between betacoronaviruses and the endocrine system: A new key to understand the COVID-19 pandemic – A comprehensive review. *J Endocrinol Invest.* 2021; 44(8): 1553-1570. doi: 10.1007/s40618-020-01486-0

8. Ababkov VA, Baryshnikova K, Vorontsova-Venger OV, Gorbunov IA, Kapranova SV, Pologaeva EA, et al. Validation of the Russian version of the questionnaire "Scale of perceived stress-10". *Vestnik of Saint Petersburg University. Psychology.* 2016; 2: 6-15. (In Russ.). doi: 10.21638/11701/spbu16.2016.202

9. *Instruction manual. Instructions for Patient Health Questionnaire (PHQ) and GAD-7 Measures.* London: Pfizer; 2021. URL: <https://www.phqscreeners.com/images/sites/g/files/g10016261/f/201412/instructions.pdf> [date of access: 15.01.2021].

10. Novik AA, Ionova TI. *Guidelines for the study of quality of life in medicine*; 2nd ed. Moscow; 2007. (In Russ.).

11. Ansovini R, Compagnucci L. The hypothetical role of erythrocytes in COVID-19: Immediate clinical therapy. *J Biomed Res Environ Sci.* 2020; 1(3): 048-050. doi: 10.37871/jels1119

12. Lu G, Wang J. Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case. *Clin Chim Acta.* 2020; 508: 98-102. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.034

13. Vafadar Moradi E, Teimouri A, Rezaee R, Morovatdar N, Foroughia M, Layegh P, et al. Increased age, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and white blood cells count are associated with higher COVID-19 mortality. *Am J Emerg Med.* 2021; 40: 11-14. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.003

14. Zhou W, Song L, Wang X, Zheng X, Shudong W, Wang J, et al. Cardiac injury prediction and lymphocyte immunity and inflammation analysis in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int J Cardiol.* 2021; 326: 237-242. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.10.049

15. Seyit M, Avci E, Nar R, Senol H, Yilmaz A, Ozen M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021; 40: 110-114. doi: 10.1016/j.ajem.2020.11.058

16. Delshad M, Safaroghli-Azar A, Pourbagheri-Sigaroodi A, Pook B, Shokouhi S, Bashash D, et al. Platelets in the perspective of COVID-19; pathophysiology of thrombocytopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity. *Int Immunopharmacol.* 2021; 99: 107995. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107995

17. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4): 844-847. doi: 10.1111/jth.14768

18. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, Nascimento ISB, Oliveira LM, Monteiro LS, et al.; Brazilian COVID-19 Registry Investigators. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. *Int J Infect Dis.* 2021; 107: 300-310. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.019

19. Petelina TI, Musikhina NA, Garanina VD, Gorbatenko EA, Shcherbinina AE, Zhmurov DV, et al. Prospective analysis of laboratory blood parameters in patients with cardiovascular

diseases who had COVID-19-associated pneumonia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2022; 67(3): 133-139. (In Russ.). doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-3-133-139

20. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens S, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021; 27(4): 601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z

21. Vasilyeva AV. Mental disorders associated with the COVID-19 pandemic (international experience and approaches to therapy). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020; 120(9): 121-129. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2020120091121

22. Dong F, Liu HL, Dai N, Yang M, Liu JP. A living systematic review of the psychological problems in people suffering from COVID-19. *J Affect Disord.* 2021; 292: 172-188. doi: 10.1016/j.jad.2021.05.060

23. Vyrupeva EV, Semyonova NV, Rychkova LV, Petrova AG, Darenskaya MA, Kolesnikov SI, et al. Assessment of the general condition and quality of life of women of post-reproductive age who had asymptomatic COVID-19 and 12 months after the moderate form of the disease. *Acta biomedica scientifica.* 2022; 7(5-1): 77-85. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS2022-7.5-1.9

24. Morina N, Kip A, Hoppen TH, Priebe S, Meyer T. Potential impact of physical distancing on physical and mental health: A rapid narrative umbrella review of meta-analyses on the link between social connection and health. *BMJ Open.* 2021; 11(3): e042335. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042335

25. Roy D, Ghosh R, Dubey S, Dubey MJ, Benito-León J, Kanti Ray B. Neurological and neuropsychiatric impacts of COVID-19 pandemic. *Can J Neurol Sci.* 2021; 48(1): 9-24. doi: 10.1017/cjn.2020.173

26. Drapkina OM, Fedin AI, Dorofeeva OA, Medvedev VE, Kareva EN, Dzhioeva ON, et al. Influence of psychosocial risk factors on the course and prognosis of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022; 21(5): 3280. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2022-3280.

27. Ramezani M, Simani L, Karimialavijeh E, Rezaei O, Hajiesmaeili H, Pakdaman H. The role of anxiety and cortisol in outcomes of patients with Covid-19. *Basic Clin Neurosci.* 2020; 11(2): 179-184. doi: 10.32598/bcn.11.covid19.1168.2

28. Ellins EA, Rees DA, Deanfield JE, Steptoe A, Halcox JP. Increased fibrinogen responses to psychophysiological stress predict future endothelial dysfunction implications for cardiovascular disease? *Brain Behav Immun.* 2017; 60: 233-239. doi: 10.1016/j.bbi.2016.10.017

29. Uysal AI, Altıparmak B, Korkmaz Toker M, Dede G, Sezgin Ç, Gümüş Demirebilek S. The effect of preoperative anxiety level on mean platelet volume and propofol consumption. *BMC Anesthesiol.* 2020; 20(1): 34. doi: 10.1186/s12871-020-0955-8

30. Liu RH, Pan JQ, Tang XE, Li B, Liu SF, Ma WL. The role of immune abnormality in depression and cardiovascular disease. *J Geriatr Cardiol.* 2017; 14(11): 703-710. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.11.006

31. Lee HS, Park E. Association of serum ferritin level and depression with respect to the body mass index in Korean male adults. *Nutr Res Pract.* 2019; 13(3): 263-267. doi: 10.4162/nrp.2019.13.3.263

32. Selenius JS, Wasenius NS, Kautiainen H, Salonen M, von Bonsdorff M, Eriksson JG. Impaired glucose regulation, depressive symptoms, and health-related quality of life. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020; 8(1): e001568. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001568

Сведения об авторах

Петелина Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: petelina@infarkta.net, <https://orcid.org/0000-0001-6251-4179>

Гуськова Ольга Александровна – медицинский психолог, младший научный сотрудник научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: guskova@infarkta.net, <https://orcid.org/0000-0001-8552-1646>

Мусихина Наталья Алексеевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: musikhina@infarkta.net, <https://orcid.org/0000-0002-8280-2028>

Щербинина Анастасия Евгеньевна – младший научный сотрудник лаборатории клиничко-диагностических и молекулярно-генетических исследований научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: ScherbininaAE@infarkta.net, <https://orcid.org/0000-0002-2056-2217>

Гаранина Валерия Дмитриевна – ординатор, Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: garanina@infarkta.net, <https://orcid.org/0000-0002-9232-5034>

Гапон Людмила Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: gapon@infarkta.net, <https://orcid.org/0000-0002-3620-0659>

Ярославская Елена Ильинична – доктор медицинских наук, заведующая отделением ультразвуковой диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: yarovslavskaya@infarkta.net, <https://orcid.org/0000-0003-1436-8853>

Information about the authors

Tatiana I. Petelina – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center – Branch of Tomsk National Research Medical Center, e-mail: petelina@infarkta.net, <https://orcid.org/0000-0001-6251-4179>

Olga A. Guskova – Medical Psychologist, Junior Research Officer at the Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center – Branch of Tomsk National Research Medical Center, e-mail: guskova@infarkta.net, <https://orcid.org/0000-0001-8552-1646>

Natalia A. Musikhina – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Emergency Cardiology, Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center – Branch of Tomsk National Research Medical Center, e-mail: musikhina@infarkta.net, <https://orcid.org/0000-0002-8280-2028>

Anastasiya E. Shcherbinina – Junior Research Officer at the Laboratory of Clinical Diagnostic and Molecular Genetic Studies, Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center – Branch of Tomsk National Research Medical Center, e-mail: ScherbininaAE@infarkta.net, <https://orcid.org/0000-0002-2056-2217>

Valeriya D. Garanina – Resident, Tyumen Cardiology Research Center – Branch of Tomsk National Research Medical Center, e-mail: garanina@infarkta.net, <https://orcid.org/0000-0002-9232-5034>

Liudmila I. Gapon – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center – Branch of Tomsk National Research Medical Center, e-mail: gapon@infarkta.net, <https://orcid.org/0000-0002-3620-0659>

Elena I. Yaroslavskaya – Dr. Sc. (Med.), Head of the Ultrasound Diagnostics Department, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center – Branch of Tomsk National Research Medical Center, e-mail: yarovslavskaya@infarkta.net, <https://orcid.org/0000-0003-1436-8853>

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TOLL-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА 4 В РАЗВИТИИ ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЁЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ПРИ ГРИППЕ А/Н1Н1

Малярчиков А.В.,
Шаповалов К.Г.

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

Автор, ответственный за переписку:
Малярчиков Андрей Викторович,
e-mail: malyarchikov@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выявить частоту встречаемости полиморфизма гена *TLR4 Asp299Gly (rs4986790)* и установить его вклад в развитие органной дисфункции у больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1Н1.

Материалы и методы. В исследование включено 55 больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1Н1. Критерии включения: пневмония тяжёлого течения; наличие консолидации/синдрома «матового стекла» по данным рентгенографии/компьютерной томографии органов грудной клетки. Критерии исключения: нестабильная гемодинамика; индекс массы тела > 30; сахарный диабет; ВИЧ; туберкулёз; онкопатология. Верификация возбудителя в респираторном мазке выполнялась при помощи метода полимеразной цепной реакции (ПЦР); идентифицирована РНК вируса гриппа А/Н1Н1. Возраст пациентов составил 47 [38; 62] лет. Мужчин было 47,8 %, женщин – 52,2 %. Пациенты были поделены на две группы: 1-я группа – с оценкой по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) ≥ 2 баллов; 2-я группа – с оценкой по шкале SOFA < 2 баллов. Определение однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single nucleotide polymorphism) генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва). Амплификацию фрагментов гена *TLR4* проводили в термоциклере «Бис-М111» (ООО «Бис-Н», Новосибирск). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации. Детекцию продукта амплификации проводили в 3%-м агарозном геле.

Результаты. У больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1Н1 частота развития полиорганной дисфункции (SOFA ≥ 2 баллов) составила 24 (43,6 %) случая. При анализе частоты встречаемости минорного аллеля *Gly*, согласно генетическим моделям, установлены различия между пациентами 1-й и 2-й групп в кодоминантной ($p = 0,023$; отношение шансов (ОШ) – 8,82 (0,95–81,89)) и доминантной ($p = 0,005$; ОШ = 12,35 (1,40–109,07)) моделях.

Заключение. Тяжёлое течение пневмонии при гриппе А/Н1Н1 сопровождается высокой частотой развития органной дисфункции. Риск развития органной недостаточности увеличивался у больных тяжёлой пневмонией с выявленным полиморфизмом гена *TLR4 Asp299Gly*, что, вероятно, требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: *TLR4*, полиморфизм, грипп А/Н1Н1, пневмония, органная дисфункция

Статья поступила: 05.05.2022

Статья принята: 10.01.2023

Статья опубликована: 02.03.2023

Для цитирования: Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г. Роль полиморфизма гена Toll-подобного рецептора 4 в развитии органной дисфункции у больных тяжёлой пневмонией при гриппе А/Н1Н1. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 79-85. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.9

THE ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTOR 4 GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF ORGAN DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH SEVERE PNEUMONIA ASSOCIATED WITH A/H1N1 INFLUENZA

Malyarchikov A.V.,
Shapovalov K.G.

Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672090,
Russian Federation)

Corresponding author:
Andrey V. Malyarchikov,
e-mail: malyarchikov@bk.ru

ABSTRACT

The aim of the study. To identify the frequency of occurrence of TLR4 Asp299Gly (rs4986790) gene polymorphism and to establish its contribution to the development of organ dysfunction in patients with severe pneumonia associated with A/H1N1 influenza.

Materials and methods. The study included 55 patients with severe pneumonia associated with A/H1N1 influenza. Inclusion criteria: severe pneumonia; consolidation/ground-glass syndrome according to chest X-ray/CT. Exclusion criteria: unstable hemodynamics; body mass index > 30; diabetes mellitus; HIV; tuberculosis, oncopathology. Verification of the pathogen in the respiratory swab was carried out using PCR method: A/H1N1 influenza virus RNA was identified. The age of the patients was 47 [38; 62] years. Among all the patients the proportion of men was 47.8 %, of women – 52.2 %. Patients were divided into 2 groups: group 1 included patients with SOFA scale (Sequential Organ Failure Assessment) score ≥ 2 points; group 2 – patients with SOFA scale score < 2 points. Gene SNPs were determined by PCR method using standard kits developed by Research and Production Company “Litekh” (Moscow). Amplification of the TLR4 gene fragments was carried out in a thermocycler Bis-M111 (Bis-N LLC, Novosibirsk). Genomic DNA isolated from whole blood leukocytes using the “DNA Express Blood” reagent was analyzed followed by an amplification reaction. The amplification product was detected in a 3% agarose gel.

Results. Multiple organ dysfunction (SOFA scale score ≥ 2 points) in patients with severe pneumonia associated with A/H1N1 influenza was registered in 24 (43.6 %) cases. When analyzing the frequency of occurrence of the minor Gly allele, according to genetic models, the differences were established between patients of the groups 1 and 2 in codominant ($p = 0.023$; odds ratio (OR) – 8.82 (0.95–81.89)) and dominant ($p = 0.005$; OR = 12.35 (1.40–109.07)) models.

Conclusion. Severe pneumonia associated with A/H1N1 influenza is accompanied by a high incidence of organ dysfunction. The risk of organ failure development is 2.1 times increased in patients with severe pneumonia with identified TLR4 Asp299Gly gene polymorphism, which probably requires further study.

Key words: TLR4, polymorphism, A/H1N1 influenza, pneumonia, organ dysfunction

Received: 05.05.2022
Accepted: 10.01.2023
Published: 02.03.2023

For citation: Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G. The role of Toll-like receptor 4 gene polymorphism in the development of organ dysfunction in patients with severe pneumonia associated with A/H1N1 influenza. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 79-85. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.9

ВВЕДЕНИЕ

Системный воспалительный ответ, являясь основой формирования критических состояний, вне зависимости от индуцирующего фактора протекает двухфазно – от гипервоспалительной реакции до компенсаторного противовоспалительного ответа [1, 2]. В провоспалительную фазу молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMPs, damage-associated molecular patterns), или патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs, pathogen-associated molecular patterns) инициируют сигналинг, активируя реакции врождённого, а в последующем – и адаптивного, иммунитета. На сегодняшний день идентифицированы различные физиологические и патофизиологические механизмы реакций врождённого и адаптивного иммунитета, реализуемые посредством вовлечения в процесс многочисленного репертуара иммунных рецепторов, одними из которых являются рецепторы семейства Toll (TLR, Toll-like receptors) [3]. Кроме того, идентифицированы однонуклеотидные полиморфизмы генов Toll-рецепторов, в ряде случаев приводящие к изменению передачи сигнала, реализуемой через рецептор, что существенно влияет на исполняемую функцию рецептора и вносит вклад в патогенез воспаления и инфекционных заболеваний [3].

Одним из наиболее хорошо изученных Toll-рецепторов является TLR4. Основным лигандом рецептора выступает бактериальный липополисахарид, однако TLR4 способен связывать и эндогенные структуры, такие как белки теплового шока, включая HSP70, Grp96, HSP22 и HSP7, белки S100A8 и S100A9, а также молекулы внеклеточного матрикса (ECM, extracellular matrix), такие как бигликан, тенасцин-С, версикан, и фрагменты молекул ECM, включая олигосахариды гиалуроновой кислоты и гепарансульфат [4]. Ген *TLR4* расположен в хромосоме 9q32-33. Полиморфный локус rs4986790 представляет собой однонуклеотидную замену аденина (A) на гуанин (G) в положении +896 экзона 3 (896A>G), приводящую к аминокислотной замене аспарагиновой кислоты на глицин в положении 299 полипептидной цепи рецептора Asp299Gly [5]. Описанная мутация гена *TLR4* связана с отсутствием адекватного иммунного ответа при активации рецептора. Показана связь полиморфизма *TLR4* Asp299Gly с развитием ряда заболеваний [5–7]; интерес представляет изучение роли полиморфизма гена *TLR4* Asp299Gly у больных тяжёлой пневмонией при гриппе A/H1N1, находящихся в критическом состоянии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить частоту встречаемости полиморфизма гена *TLR4* Asp299Gly и установить его вклад в развитие органной дисфункции у больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 55 больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1, госпитализированных в отделения реанимации/интенсивной терапии ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» (г. Чита), ГУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Чита), ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» Забайкальского края в период подъёма заболеваемости в 2019 году. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013 г.) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 84 от 01.03.2017). Критерии включения: пневмония тяжёлого течения; наличие консолидации/синдрома «матового стекла» по данным рентгенографии/компьютерной томографии органов грудной клетки. Верификация возбудителя в респираторном мазке выполнялась при помощи метода полимеразной цепной реакции (ПЦР): идентифицирована РНК вируса гриппа A/H1N1. Возраст пациентов составил 47 [38; 62] лет. Доля мужчин составила 47,8 %, женщин – 52,2 %. Критерии исключения: нестабильная гемодинамика; индекс массы тела > 30; сахарный диабет; ВИЧ; туберкулёз; онкопатология. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65, SMART-COP, а также федеральные клинические рекомендации Минздрава России «Внебольничная пневмония у взрослых» и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трёх «малых» критериев пневмония расценивалась как тяжёлая). Для оценки степени органной дисфункции использовались: шкала qSOFA (Sequential Organ Failure Assessment [Quick]) (частота дыхательных движений ≥ 22 /мин; систолическое артериальное давление ≤ 100 мм рт. ст.; снижение уровня сознания < 15 баллов по шкале Глазго) – по 1 баллу за каждый блок; шкала SOFA, которая включала в себя оценку сознания по Шкале комы Глазго в баллах, модифицированный респираторный коэффициент как отношение оксиметрии в процентах к содержанию кислорода во вдыхаемом воздухе в единицах ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$), уровень билирубина и креатинина в сыворотке крови, количество тромбоцитов крови, уровень среднего артериального давления с наличием или отсутствием инотропной и (или) вазопрессорной поддержки в баллах. Пациенты были поделены на две группы: 1-я группа – пациенты с оценкой по шкале SOFA ≥ 2 баллов; 2-я группа – пациенты с оценкой по шкале SOFA < 2 баллов. Определение однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single nucleotide polymorphism) генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва). Амплификацию фрагментов гена *TLR4* проводили в термоциклере «Бис-M111» (ООО «Бис-Н», Новосибирск). Анализ подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации. Детекцию продукта амплификации проводили в 3%-м агарозном геле. Статистическая об-

работка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и онлайн-калькуляторов SNPStats (<https://medstatistic.ru/calculators.html>). Распределение генотипов оценивали на соответствие равновесию Харди – Вайнберга. Сравнение частот генотипов в группах проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность с использованием таблицы сопряжённости; если ожидаемых явлений в одной из ячеек было меньше 5, применяли точный критерий Фишера. Для оценки ассоциации генотипов с тяжестью заболевания производили расчёт отношения шансов (ОШ) с 95%-ми доверительными интервалами (95% ДИ) по пяти генетическим моделям: кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных тяжёлой пневмонией при гриппе A/H1N1 частота развития полиорганной дисфункции (≥ 2 баллов по шкале SOFA) составила 24 (43,6 %) случая, среди них преобладали мужчины – 17 (70,8 %) пациентов. В структуре сопутствующей патологии среди больных пневмонией с органной дисфункцией наиболее часто встречались: хроническая обструктивная болезнь лёгких – 7 (29,1 %) случаев; сахарный диабет 2-го типа – 6 (25,0 %) случаев; алкоголизм – 4 (16,6 %) случая. Кроме того, у 16 (66,6 %) пациентов в качестве фоновой патологии выявлено алиментарно-конституциональное ожирение. У второй группы больных чаще встречалась ишемическая болезнь сердца – в 9 (29,0 %) случаях. Синдром системного воспалительного ответа (SIRS, systemic inflammatory response syndrome) выявлен в 55 (100%) случаях. При анализе структуры органной дисфункции по шкале SOFA наибольшая частота развития недостаточности по органной системе выявлена в блоках параметров оксигенации, коагуляции, функции центральной нервной системы (ЦНС) и гемодинамики (рис. 1). Кроме того, обращает на себя внимание частая комбинация органных расстройств среди больных тяжёлой пневмонией при гриппе A/H1N1: так, сочетание нарушений гемостаза и оксигенации отмечено в 10 (41,6 %) случаях, а со-

четание нарушений оксигенации, гемостаза, гемодинамики и функции ЦНС – в 6 (25 %) случаях.



РИС. 1. Структура органной дисфункции по блокам шкалы SOFA у больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1
FIG. 1. The structure of organ dysfunction by the SOFA scale blocks in patients with severe pneumonia associated with A/H1N1 influenza

Проведено изучение полиморфизма гена *TLR4* Asp299Gly в исследуемых группах (табл. 1). Значение критерия $\chi^2 = 7,493$ для двух степеней свободы, при уровне статистической значимости $p = 0,024$, что свидетельствует о статистически значимых отличиях между сопоставимыми группами. При изучении полиморфизма гена *TLR4* Asp299Gly статистически значимое отличие в группах установлено для генотипа Asp/Asp ($p = 0,021$; ОШ = 0,081; 95% ДИ: 0,009–0,715). При этом не установлено статистически значимой разницы в частоте встречаемости варианта Asp/Gly и гомозиготного варианта Gly/Gly, что, вероятно, связано с малым объёмом выборки и низкой частотой аллеля Gly (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ГЕНА *TLR4* У БОЛЬНЫХ ТЯЖЁЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ПРИ ГРИППЕ A/H1N1

Генотипы	Частота генотипов		Точный критерий Фишера, p	p с поправкой Бонферрони	ОШ	95% ДИ
	1-я группа ($n = 24$)	2-я группа ($n = 31$)				
Asp/Asp	17 (70,8 %)	30 (96,8 %)	0,0159	0,0477	0,081	0,009–0,715
Asp/Gly	5 (20,8 %)	1 (3,2 %)	0,0755	0,226	7,895	0,855–72,882
Gly/Gly	2 (8,3 %)	0	0,186	0,558	–	–

TABLE 1
DISTRIBUTION OF *TLR4* GENE GENOTYPES IN PATIENTS WITH SEVERE PNEUMONIA ASSOCIATED WITH A/H1N1 INFLUENZA

ТАБЛИЦА 2
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ АССОЦИИ ГЕНОТИПОВ
ГЕНА *TLR4* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ОРГАННОЙ
ДИСФУНКЦИИ БОЛЬНЫХ ТЯЖЁЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ
ПРИ ГРИППЕ А/Н1N1

TABLE 2
GENETIC MODELS OF THE ASSOCIATION OF *TLR4* GENE
GENOTYPES WITH THE RISK OF ORGAN DYSFUNCTION
DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH SEVERE PNEUMONIA
ASSOCIATED WITH A/H1N1 INFLUENZA

Генотипы	1-я группа (n = 24)	2-я группа (n = 31)	ОШ (95% ДИ)	p	
Кодоминантная модель	Asp/Asp	17 (70,8 %)	30 (96,8 %)	1,00	0,02369
	Asp/Gly	5 (20,8 %)	1 (3,2 %)	8,82 (0,95–81,89)	
	Gly/Gly	2 (8,3 %)	0 (0,0 %)	–	
	Доминантная модель				
Доминантная модель	Asp/Asp	17 (70,8 %)	30 (96,8 %)	1,00	0,005191
	Asp/Gly-Gly/Gly	7 (29,2 %)	1 (3,2 %)	12,35 (1,40–109,07)	
Рецессивная модель	Рецессивная модель				
	Asp/Asp-Asp/Gly	22 (91,7 %)	31 (100 %)	1,00	0,1859
	Gly/Gly	2 (8,3 %)	0 (0 %)	2,7 (0,32–153)*	

Примечание. * – скорректированное значение для малой выборки.

При анализе частоты встречаемости минорного аллеля Gly, согласно генетическим моделям, наиболее значимый результат установлен для доминантной модели ($p = 0,0052$; ОШ = 12,35; 95% ДИ: 1,40–109,07), согласно которой генотип, несущий хотя бы один аллель Gly, имеет повышенный риск (табл. 2). Результаты, полученные в сверхдоминантной и лог-аддитивной моделях, рассматриваются как неинформативные при полученных частотах распределения генотипов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из ведущих патофизиологических компонентов развития критического состояния и органной дисфункции выступает системное воспаление. В провоспалительную фазу молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMPs) или патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) инициируют сигналинг, активируя реакции врождённого, а в последующем – и адаптивного, иммунитета [2, 8]. Обнаружение консервативных молекулярных паттернов, связанных с патогенами (например, липополисахарида) через содержащие лейцин-богатые повторы (LRR, leucine-rich repeat), приводит к димеризации TLR, сближая сигнальные домены TIR (Toll-interleukin receptor), формируя внутриклеточные стыковочные платформы, позволяющие рекрутировать в процесс передачи сигнала адаптерные белки и киназы, индуцирующие ядерный транскрипционный фактор каппа В (NFκB, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и иммунный ответ [9, 10]. Однонуклеотидный полиморфизм гена *TLR4* 896A>G

связан со снижением интенсивности иммунного ответа на стимуляцию *TLR4* липополисахаридом грамотрицательных бактерий [11]. При этом, являясь паттерн-распознающим рецептором, *TLR4* взаимодействует не только с PAMPs, но и с рядом эндогенных структур, участвующих в каскаде системного воспалительного ответа, такими как белки теплового шока, включая HSP70, Grp96, HSP22 и HSP7, белки S100A8 и S100A9 [4]. Кроме того, интенсивность возникающего иммунного ответа зависит от лиганда, взаимодействующего с *TLR4* [12]. Описана связь полиморфизма *TLR4* Asp299Gly с течением инфекционного процесса и воспаления при различных заболеваниях [6, 7, 13]; показана связь с тяжестью критического состояния при сепсисе [14]. В данном исследовании продемонстрирована распространённость среди больных гриппом и гриппозной пневмонией мутантного аллеля Asp299Gly *TLR4* и комбинации полиморфизмов Arg753Gln *TLR2*, Leu412Phe *TLR3* [15]. Сопоставимые результаты получены нами: наличие полиморфного варианта гена *TLR4* у больных тяжёлой пневмонией при гриппе А/Н1N1 ассоциировано с возрастанием тяжести заболевания и сопровождается увеличением частоты развития органной дисфункции у данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжёлое течение пневмонией при гриппе А/Н1N1 сопровождается высокой частотой развития органной дисфункции. Выявленное наличие полиморфизма гена *TLR4* Asp299Gly сопровождалось увеличением риска раз-

вития органной недостаточности, что, вероятно, требует дальнейшего изучения.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовом обеспечении ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Е.В., Матвеева В.Г., Шукевич Д.Л., Радивилко А.С., Великанова Е.А., Ханова М.Ю. Индуцированная иммуносупрессия в критических состояниях: диагностические возможности в клинической практике. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18(1): 18-29. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-18-29
2. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Лазарева М.А. Цитокиновый ответ и другие отличительные особенности критических фаз системного воспаления при сепсисе. *Медицинская иммунология*. 2014; 16(2): 173-182. doi: 10.15789/1563-0625-2014-2-173-182
3. Коровкина Е.С., Кажарова С.В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. *Инфекция и иммунитет*. 2016; 6(2): 109-116. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-109-116
4. Piccinini AM, Midwood KS. DAMPening inflammation by modulating TLR signalling. *Mediators Inflamm*. 2010; 2010: 672395. doi: 10.1155/2010/672395
5. Бисюк Ю.А. Полиморфизм (Asp299Gly) гена *TLR-4* у взрослых, больных бронхиальной астмой с atopическим и не atopическим фенотипом, в популяции Крыма. *Пульмонология*. 2014; (3): 68-72. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-68-72
6. Барбараш О.Л., Головкин А.С., Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Жидкова И.И., Хуторная М.В., и др. Роль полиморфизма генов Toll-подобных рецепторов в развитии осложнений атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2015; (12): 72-79. doi: 10.15829/1560-4071-2015-12-72-79
7. Богодухова Е.С., Байке Е.Е. Полиморфизм генов Toll-подобных рецепторов как возможный фактор предрасположенности к развитию туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96(9): 11-16. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-11-16
8. Романова Е.Н., Серебрякова О.М., Говорин А.В., Филев А.П. Полиорганная дисфункция у больных гриппом H1N1/09, осложненным пневмонией. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017; 1: 107-116.
9. Figueroa L, Xiong Y, Song C, Piao W, Vogel SN, Medvedev AE. The Asp299Gly polymorphism alters TLR4 signaling by interfering with recruitment of MyD88 and TRIF. *J Immunol*. 2012; 188(9): 4506-4515. doi: 10.4049/jimmunol.1200202
10. Manik M, Singh RK. Role of Toll-like receptors in modulation of cytokine storm signaling in SARS-CoV-2-induced COVID-19. *J Med Virol*. 2022; 94(3): 869-877. doi: 10.1002/jmv.27405
11. Марковский А.В. Роль некоторых Толл-подобных рецепторов в патогенезе злокачественных новообразований. *Забайкальский медицинский вестник*. 2018; 3: 120-126.

12. Kirkby NS, Zaiss AK, Wright WR, Jiao J, Chan MV, Warner TD, et al. Differential COX-2 induction by viral and bacterial PAMPs: Consequences for cytokine and interferon responses and implications for anti-viral COX-2 directed therapies. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013; 438(2): 249-256. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.07.006

13. Teräsjarvi JT, Toivonen L, Vuononvirta J, Mertsola J, Peltola V, He Q. TLR4 polymorphism, nasopharyngeal bacterial colonization, and the development of childhood asthma: A prospective birth-cohort study in Finnish children. *Genes (Basel)*. 2020; 11(7): 768. doi: 10.3390/genes11070768

14. Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, Weimann A, Rothbart A, Heim S, et al. Polymorphisms of the Toll-like receptor 2 and 4 genes are associated with faster progression and a more severe course of sepsis in critically ill patients. *J Int Med Res*. 2014; 42(1): 93-110. doi: 10.1177/0300060513504358

15. Pryimenko NO, Kotelevska TM, Koval TI, Syzova LM, Dubynska HM, Kaidashev IP. Genetic polymorphism ARG753GLN of *TLR-2*, LEU412PHE of *TLR-3*, ASP299GLY of *TLR-4* in patients with influenza and influenza-associated pneumonia. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland)*. 2019; 72: 2324-2328.

REFERENCES

1. Grigoryev EV, Matveeva VG, Shukevich DL, Radivilko AS, Velikanova EA, Khanova MYu. Induced immunosuppression in critical care: Diagnostic opportunities in clinical practice. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18(1): 18-29. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-18-29
2. Gusev EYu, Zotova NV, Lazareva MA. Cytokine response and other differences between critical phases of sepsis-associated systemic inflammation. *Medical Immunology (Russia)*. 2014; 16(2): 173-182. (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2014-2-173-182
3. Korovkina ES, Kazharova SV. The Toll-like receptors role in inflammatory diseases of the bronchopulmonary system pathogenesis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2016; 6(2): 109-116. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-109-116
4. Piccinini AM, Midwood KS. DAMPening inflammation by modulating TLR signalling. *Mediators Inflamm*. 2010; 2010: 672395. doi: 10.1155/2010/672395
5. Bisyuk YuA. TLR-4 gene polymorphism (Asp299Gly) in adult patients with atopic and non-atopic bronchial asthma in the Crimea population. *Pulmonologiya*. 2014; (3): 68-72. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-68-72
6. Barbarash OL, Golovkin AS, Ponasenko AV, Kutikhin AG, Zhidkova II, Khutornaya MV, et al. The role of Toll-like receptors polymorphism in atherosclerosis complications development. *Russian Journal of Cardiology*. 2015; (12): 72-79. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2015-12-72-79
7. Bogodukhova ES, Bayke EE. Polymorphism of genes of Toll-like receptors as a potential factor of predisposition to tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96(9): 11-16. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-11-16
8. Romanova EN, Serebrjakova OM, Govorin AV, Filev AP. Multiple organ dysfunction in patients with influenza H1N1/09, complicated by pneumonia. *The Transbaikal Medical Bulletin*. 2017; 1: 107-116. (In Russ.).

9. Figueroa L, Xiong Y, Song C, Piao W, Vogel SN, Medvedev AE. The Asp299Gly polymorphism alters TLR4 signaling by interfering with recruitment of MyD88 and TRIF. *J Immunol.* 2012; 188(9): 4506-4515. doi: 10.4049/jimmunol.1200202
10. Manik M, Singh RK. Role of Toll-like receptors in modulation of cytokine storm signaling in SARS-CoV-2-induced COVID-19. *J Med Virol.* 2022; 94(3): 869-877. doi: 10.1002/jmv.27405
11. Markovsky AV. The role of some Toll-like receptors in the pathogenesis of malignant neoplasms. *The Transbaikal Medical Bulletin.* 2018; 3: 120-126. (In Russ.).
12. Kirkby NS, Zaiss AK, Wright WR, Jiao J, Chan MV, Warner TD, et al. Differential COX-2 induction by viral and bacterial PAMPs: Consequences for cytokine and interferon responses and implications for anti-viral COX-2 directed therapies. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 438(2): 249-256. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.07.006
13. Teräsjärvi JT, Toivonen L, Vuononvirta J, Mertsola J, Peltola V, He Q. TLR4 polymorphism, nasopharyngeal bacterial colonization, and the development of childhood asthma: A prospective birth-cohort study in Finnish children. *Genes (Basel).* 2020; 11(7): 768. doi: 10.3390/genes11070768
14. Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, Weimann A, Rothbart A, Heim S, et al. Polymorphisms of the Toll-like receptor 2 and 4 genes are associated with faster progression and a more severe course of sepsis in critically ill patients. *J Int Med Res.* 2014; 42(1): 93-110. doi: 10.1177/0300060513504358
15. Pryimenko NO, Kotelevska TM, Koval TI, Syzova LM, Dubynska HM, Kaidashev IP. Genetic polymorphism ARG753GLN of TLR-2, LEU412PHE of TLR-3, ASP299GLY of TLR-4 in patients with influenza and influenza-associated pneumonia. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland).* 2019; 72: 2324-2328.

Сведения об авторах

Маларчиков Андрей Викторович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой симуляционно-тренингового обучения, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: malyarchikov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0559-797X>

Шаповалов Константин Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Information about the authors

Andrey V. Malyarchikov – Cand. Sc. (Med.), Head of The Department of Simulation Training Education, Chita State Medical Academy, e-mail: malyarchikov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0559-797X>

Konstantin G. Shapovalov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Chita State Medical Academy, e-mail: shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Вклад авторов:

Маларчиков А.В. – концепция и дизайн исследования; сбор и обработка материала; статистическая обработка данных; написание текста.

Шаповалов К.Г. – концепция и дизайн исследования; написание текста.

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

ИЗМЕНЕНИЕ РЕАКТИВНОСТИ АРТЕРИЙ ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОГО БАСЕЙНА ПРИ ПРИЁМЕ ГЛЮКОЗО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО НАПИТКА С ДОБАВЛЕНИЕМ АНТИОКСИДАНТНЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ ПРИ НАГРУЗОЧНОМ ТЕСТИРОВАНИИ СУБМАКСИМАЛЬНОЙ МОЩНОСТИ

Трибрат Н.С.¹,
Бирюкова Е.А.¹,
Хусаинов Д.Р.¹,
Мишин Н.П.¹,
Нагаева Е.И.¹,
Бурцева Е.В.¹,
Кушнир С.К.²

¹ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (295007, г. Симферополь, пр. Вернадского, 4, Россия)

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Трибрат Наталья Сергеевна,
e-mail: miu-miu07@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка влияния глюкозо-электролитного состава с добавлением растительных экстрактов, обладающих антиоксидантной активностью, на гемодинамические показатели вертебробазилярного бассейна при выполнении ступенчато-возрастающей нагрузки субмаксимальной мощности.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 12 спортсменов (6 кандидатов в мастера спорта и 6 мастеров спорта) в возрасте 18–22 лет, занимающихся спортивным ориентированием в среднем 10 лет и более. Испытуемые выполняли ступенчато-возрастающую нагрузку субмаксимальной мощности, а также выполняли нагрузку субмаксимальной мощности с превентивным приёмом глюкозо-электролитного состава с добавлением растительных экстрактов, обладающих антиоксидантными свойствами. Для оценки гемодинамических показателей всем испытуемым проводили ультразвуковую доплерографию сосудов мозга, оценивая показатели кровотока в вертебробазилярном бассейне, а также нагрузочные газовые пробы – в модификации гипо- и гипервентиляции; кроме того, проводили позиционную пробу.

Результаты. Однократный приём глюкозо-электролитного напитка в условиях нагрузки ступенчато-возрастающей мощности способствовал проявлению гомеостатического эффекта в отношении гемодинамических показателей артерий вертебробазилярного бассейна, о чём свидетельствует приближение к уровню донагрузочных значений максимальной систолической скорости и средней скорости кровотока в пробе с задержкой дыхания, диастолической скорости кровотока – в пробе с гипервентиляцией, показателей индекса пульсации – в торсионной пробе, в отличие от изолированного выполнения нагрузки субмаксимальной мощности, после прохождения которой изменялись как скоростные показатели, так и расчётные индексы в ходе проведения функциональных проб.

Рассмотрены основные механизмы, лежащие в основе изменения гемодинамических показателей артерий под действием ступенчато-возрастающей нагрузки, а также описаны предполагаемые механизмы, возникающие при комбинированном воздействии ступенчато-возрастающей нагрузки и приёма глюкозо-электролитного состава с добавлением растительных экстрактов, обладающих антиоксидантной активностью.

Заключение. Показано, что приём глюкозо-электролитного напитка способствовал восстановлению гемодинамических показателей артерий вертебробазилярного бассейна после ступенчато-возрастающей нагрузки субмаксимальной мощности.

Ключевые слова: нагрузочное тестирование субмаксимальной мощности, спортсмены, глюкозо-электролитный напиток, артерии вертебробазилярного бассейна

Для цитирования: Трибрат Н.С., Бирюкова Е.А., Хусаинов Д.Р., Мишин Н.П., Нагаева Е.И., Бурцева Е.В., Кушнир С.К. Изменение реактивности артерий вертебробазилярного бассейна при приёме глюкозо-электролитного напитка с добавлением антиоксидантных растительных экстрактов при нагрузочном тестировании субмаксимальной мощности. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 86-100. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.10

Статья поступила: 09.09.2022

Статья принята: 12.01.2023

Статья опубликована: 02.03.2023

CHANGES IN THE REACTIVITY OF THE VERTEBROBASILAR ARTERIES WHEN USING GLUCOSE-ELECTROLYTE DRINK WITH ANTIOXIDANT PLANT EXTRACTS DURING SUBMAXIMAL EXERCISE TEST

Tribrat N.S.¹,
Birukova E.A.¹,
Khusainov D.R.¹,
Mishin N.P.¹,
Nagaeva E.I.¹,
Burtseva E.V.¹,
Kushnir S.K.²

¹ V.I. Vernadsky Crimean Federal University
(Vernadsky ave. 4, 295007 Simferopol,
Russian Federation)

² Kazan State Medical University
(Butlerova str. 49, Kazan 420012,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natalia S. Tribrat,
e-mail: miu-miu07@mail.ru

ABSTRACT

The aim. To assess the effect of glucose-electrolyte composition with plant extracts having antioxidant activity on the hemodynamic parameters of vertebrobasilar system during the incrementally increasing submaximal exercise test.

Materials and methods. The study included 12 athletes (6 candidates for master of sports and 6 masters of sports) aged 18–22, who have been engaged in orienteering for 10 years and more. Time of aerobic exercise – 2 hours a day, five days a week. The study subjects performed an incrementally increasing submaximal exercise test and also submaximal exercise test with the preventive intake of a glucose-electrolyte composition with plant extracts having antioxidant properties.

To assess the hemodynamic parameters in all study subjects we used Doppler ultrasound of the cerebral vessels, evaluating vertebrobasilar system blood flow, exercise gas test in the modification of hypo- and hyperventilation, and also positional test. **Results.** A single intake of glucose-electrolyte drink under conditions of incrementally increasing exercise test contributed to the manifestation of a homeostatic effect in hemodynamic parameters of the vertebrobasilar arteries. It is evidenced by the approximation to the pre-exercise level of maximum systolic velocity and average blood velocity in the breath-holding test, of the diastolic blood velocity in the hyperventilation test, and of the pulsatility index in the torsion test, as compared to the isolated submaximal exercise test which caused the change in both velocity indicators and calculated indices during the functional tests.

The article considers the main mechanisms underlying the change in arterial hemodynamic parameters caused by incrementally increasing load, as well as describes the proposed mechanisms arising from the combined effect of an incrementally increasing load and the intake of a glucose-electrolyte composition with plant extracts having antioxidant activity.

Conclusion. It was shown that using glucose-electrolyte drink contributed to the restoration of hemodynamic parameters of the vertebrobasilar arteries after an incrementally increasing submaximal exercise test.

Key words: incrementally increasing submaximal exercise test, athletes, glucose-electrolyte drink, vertebrobasilar arteries

Received: 09.09.2022
Accepted: 12.01.2023
Published: 02.03.2023

For citation: Tribrat N.S., Biryukova E.A., Khusainov D.R., Mishin N.P., Nagaeva E.I., Burtseva E.V., Kushnir S.K. Changes in the reactivity of the vertebrobasilar arteries when using glucose-electrolyte drink with antioxidant plant extracts during submaximal exercise test. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 86–100. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.10

ВВЕДЕНИЕ

Функциональная активность головного мозга у людей в значительной степени определяется непрерывной доставкой кислорода, метаболических питательных веществ, что определяется активной регуляцией мозгового кровотока. Поэтому сохранение адекватного кровотока в головном мозге является важнейшей задачей сердечно-сосудистой системы, в том числе в период интенсивных физических нагрузок, наряду с возрастающим потоком крови к функционирующим мышцам. В частности, во время упражнений, несмотря на значительное увеличение сердечного выброса до 300–600 % [1] и кровотока в скелетных мышцах до 800 %, отмечается умеренное увеличение потока крови в сосудах мозга на 10–30 %, что обеспечивает поддержание адекватной доставки субстрата за счёт синергетической интеграции нервной, гормональной и гуморальной систем. Согласно не так давно проведённым исследованиям, отмечается существенная гетерогенность в ответе церебральных сосудов на возрастающие нагрузки и на изменение газового состава крови [2]. Причём было показано, что наиболее выраженные изменения при выполнении интенсивных физических нагрузок на выносливость отмечаются в большей степени в сосудах вертебробазилярного бассейна, что проявляется в виде наиболее значимого прироста перфузии в позвоночных артериях в сравнении с артериями каротидного бассейна [2]. Наибольшая чувствительность к изменению газового состава крови также показана для сосудов вертебробазилярного бассейна по результатам позитронно-эмиссионной томографии, согласно которой вазомоторные реакции на гиперкапнию были выше в вертебробазилярных зонах, чем в большей части коры головного мозга, снабжаемой каротидным бассейном [3]. Соответственно, нарушение гемодинамики этого бассейна сопровождается существенными неврологическими расстройствами.

Одной из причин нарушений гемодинамики у профессиональных спортсменов являются дегидратация и гипонатриемия, возникающие при длительных (более 40 минут) интенсивных тренировках на выносливость. В случае, если потребности по воде и содержанию натрия остаются невосполненными, возможно развитие энцефалопатии вследствие перегрева [4].

В более лёгких случаях дефицит жидкости, возникающий в период длительной тренировки, является фактором, сопровождающим снижение работоспособности. При этом значительное снижение работоспособности и выносливости начинается с уровня дегидратации 2 % и выше [5], что сопровождается снижением аэробного метаболизма и, как следствие, ухудшением энергообеспечения, результатом чего является существенное снижение спортивной результативности. Так, суммарные потери жидкости и натрия во время умеренной нагрузки продолжительностью более часа при оптимальной температуре составляют 1 л и более. Дефицит жидкости инициирует высвобождение вазопрессина, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы для срочного восполнения её потерь. Следствием это-

го является возрастание вязкости крови, гиповолемия, нарастание дисфункции эндотелия, учащение частоты сердечных сокращений [6].

В работе А.Н. Мартинчик и соавт. [7] опубликованы результаты, где показано, что «основным методом регидратации у 86 % из 280 обследованных спортсменов (кандидаты и мастера спорта) является бутилированная вода. Причём в группе единоборств и силовых видов спорта воду употребляют 95–96 % спортсменов. В других видах спорта потребителей воды меньше – 67–79 %. Что касается спортивных напитков, то их используют лишь во время тренировки только 31 % высококвалифицированных спортсменов циклических видов спорта и незначительный процент атлетов из группы единоборств».

В 2018 г. были опубликованы дополненные клинические рекомендации Федерального медико-биологического агентства по методам регидратации организма спортсменов [7], согласующиеся с главными тезисами Научного комитета Еврокомиссии по продуктам питания, предназначенным для восполнения ежесуточных затрат при большой мышечной работе, особенно у спортсменов [8], и их спецификации. Согласно данным клиническим рекомендациям, напитки для спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта на выносливость, должны содержать как минимум два вида сахара, а также должны быть обогащёнными натрием – так называемые глюкозо-электролитные растворы или углеводно-электролитные составы. Содержание остальных микроэлементов носит необлигатный характер [9, 10], однако лишь в случае сбалансированного питания спортсменов [11].

Доказано, что при длительных физических нагрузках растворы, содержащие оптимальные концентрации сахара, улучшают работоспособность, повышают выносливость за счёт снабжения работающих мышц углеводами и предотвращения истощения запасов гликогена, поддержания кислородного баланса в крови с помощью антиоксидантов [12].

В настоящее время спортивные напитки в широком ассортименте представлены преимущественно зарубежными производителями. Отечественный товар представлен немногими позициями. Для нутриентного обогащения, роста выносливости и эффективности тренировки в спортивные напитки нередко добавляют растительные экстракты, обладающие антиоксидантными свойствами, хотя действие последних на функционирование мышечной ткани в условиях высоких нагрузок в настоящее время является дискуссионным вопросом [13], однако роль антиоксидантов для кардиоваскулярной системы, в том числе в условиях спортивных нагрузок, имеет высокий доказательный потенциал [14].

Вместе с тем с учётом биоразнообразия растительности, развитого эфиромасличного производства в Республике Крым, а также развитого сектора спортивной направленности (спортивное ориентирование, спортивный туризм) предлагается улучшение базовой рецептуры глюкозо-электролитного состава за счёт добавления водных экстрактов плодов шиповника, листа

крапивы, сока лимона, а также гидролата розмарина, обладающих выраженными антиоксидантными свойствами, а также обогащение витаминно-минеральным премиксом, что способствует нутриентному обогащению спортсменов.

Соответственно, **целью настоящего исследования** явилась оценка влияния глюкозо-электролитного состава с добавлением растительных экстрактов, обладающих антиоксидантной активностью, на основе растительного сырья, произведённого в экологически чистых регионах Республики Крым, на показатели потока крови вертебробазилярного бассейна при выполнении ступенчато-возрастающей нагрузки субмаксимальной мощности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

В исследовании принимали участие 12 спортсменов (6 кандидатов в мастера спорта и 6 мастеров спорта) в возрасте 18–22 лет, занимающихся спортивным ориентированием. Стаж спортивной нагрузки составил в среднем 10 лет и более. Режим аэробной нагрузки – по 2 часа в сутки в течение пяти дней в неделю.

Для оценки гемодинамических показателей всем испытуемым проводили ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сосудов, оценивая показатели кровотока в вертебробазилярном бассейне (симметричные позвоночные артерии и основная артерия), а также нагрузочные газовые пробы – в модификации гипо- и гипервентиляции; кроме того, проводили позиционную пробу. УЗДГ сосудов мозга проводили на аппарате «Сономед 300» (Нижний Новгород).

Для оценки влияния глюкозо-электролитного состава на показатели гемодинамики вертебробазилярного бассейна было проведено два цикла исследования:

1. Первый цикл исследования включал регистрацию скоростных показателей, а также расчётных индексов УЗДГ по артериям вертебробазилярного бассейна. Кроме того, в первом цикле исследования проводили функциональные пробы, включающие проведение пробы с гипер- и гиповентиляцией с одновременной регистрацией показателей УЗДГ по основной артерии и проведение позиционной пробы по симметричным позвоночным артериям, также с одновременной регистрацией показателей УЗДГ.

В ходе исследования оценивали следующие показатели кровотока по основной и по позвоночным артериям (симметричным):

V_{max} – максимальная систолическая скорость кровотока;

V_{min} – диастолическая скорость кровотока;

V_{aver} – средняя скорость кровотока;

Ri – индекс циркуляторного сопротивления (резистивности) (индекс Пурсело), который отражает состо-

яние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения и представляет собой отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скоростей к максимальной систолической скорости:

$$Ri = \frac{(V_{max} - V_{min})}{V_{max}} \quad (1);$$

Pi – индекс пульсации (индекс Гослинга), который отражает упруго-эластические свойства артерий, снижается с возрастом и представляет собой отношение разности максимальных систолической и диастолической скоростей к средней скорости:

$$Pi = \frac{(V_{max} - V_{min})}{V_{aver}} \quad (2).$$

Дополнительно проводили вентиляционные пробы, позволяющие оценить состояние метаболического контура регуляции мозгового кровотока, лоцируя основную артерию.

Перед проведением пробы с задержкой дыхания испытуемого предупреждали о необходимости по команде сделать выдох и задержать дыхание на максимально возможный период. Регистрацию показателей гемодинамики в период задержки дыхания производили в момент устойчивого изменения скоростных показателей, после чего испытуемый мог вдохнуть и возобновить обычный ритм дыхания.

К проведению пробы с гипервентиляцией приступали после полного устойчивого восстановления паттерна УЗДГ. При выполнении пробы с гипервентиляцией испытуемый начинал форсированное дыхание. Мониторирование пробы с гипервентиляцией начинали с момента интенсивного дыхания, ожидая момента, когда амплитуда спектральных сигналов перестанет изменяться; на экране фиксировали последние 5–6 комплексов, после чего испытуемый возобновлял обычный ритм дыхания.

После полного восстановления паттерна УЗДГ проводили позиционную (торсионную) пробу по позвоночным артериям с двух сторон последовательно. В период проведения позиционной пробы испытуемый совершал медленный поворот головы и шеи от датчика, добиваясь максимальной амплитуды (подбородок к плечу), опуская голову таким образом, чтобы дотянуться носом до уровня плечевого сустава.

После проведения фонового (исходного) исследования УЗДГ испытуемому было предложено к употреблению 250 мл бутилированной воды с добавлением ароматизатора, имитирующего аромат исследуемого напитка.

После проведения УЗДГ и приёма бутилированной воды спортсменам было предложено нагрузочное тестирование, включающее ступенчато-возрастающую нагрузку на велоэргометре Kettler (KETTLER Holding GmbH, Германия) со стартовой позиции 50 Вт с последующим возрастанием на 50 Вт каждые 3 мин ступени нагрузки. Нагрузочное тестирование завершали по требованию спортсмена – «до отказа».

Сразу после выполнения спортсменами нагрузочно-тестирования субмаксимальной мощности производили повторную регистрацию показателей УЗДГ по артериям вертебробазилярного бассейна с учётом выполнения функциональных проб.

2. Второй цикл проводили спустя две недели после проведения первого. Второй цикл методически был аналогичен проведению первого с той разницей, что во втором цикле в качестве восполнения жидкости и электролитов спортсменам был предложен приём глюкозо-электролитного состава с добавлением растительных экстрактов, обладающих антиоксидантными свойствами, в количестве 250 мл за 15 мин до нагрузочного тестирования. При этом спортсмены были остановлены на той же ступени нагрузки, на которой они завершили выполнение нагрузки в первом цикле.

В состав глюкозо-электролитного раствора входит природный минеральный комплекс в виде морской соли Чёрного моря, полученной природным выпариванием в акватории озера Сасык-Сиваш – 0,4 г; вода питьевая подготовленная – до необходимого объёма, гидролат (ароматная вода) розмарина – 65 мл; водный экстракт плодов шиповника (1:10) – 100 мл; водный экстракт листа крапивы (1:10) – 100 мл; мальтодекстрин, глюкоза, сок лимона – 5 мл; аскорбиновая кислота, сорбат калия, бензоат натрия. Глюкозо-электролитный напиток соответствует ТР ТС 022/2011, стандартизирован по ГОСТ Р 56543-2015 (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

**ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ
И ХИМИКО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ СОСТАВ НАПИТКА**

TABLE 1

**ENERGY VALUE AND CHEMICOANALYTICAL COMPOSITION
OF THE DRINK**

Показатель	Содержание	
	в 100 мл	в 250 мл
Углеводы (г), в т. ч.	8,0	20,0
глюкоза, г	2,0	5,0
мальтодекстрин, г	6,0	15,0
Аскорбиновая кислота, г	0,2	0,5
Натрий, мг	37,6	94,0
Кальций, мг	1,6	4,0
Калий, мг	21,2	53,0
Хлориды, мг	84,0	210,0
Эфирное масло, г	0,016	0,04
Энергетическая ценность, ккал/кДж	23/97	58/241

Испытуемые, принявшие участие в исследовании, не имели хронической кардиоваскулярной и дыхатель-

ной патологии. Препаратов, влияющих на сосудистый тонус, никто из спортсменов не принимал. В день исследования испытуемые не претерпевали предварительных физических нагрузок. Исследование проводили в первой половине дня (10⁰⁰–13⁰⁰ часов).

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и её последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого из включённых в исследование участников было получено информированное добровольное согласие. Протокол заседания комитета по этике ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» № 1 от 25.01.2022.

Для проверки распределения массива данных на нормальность применялся критерий Шапиро – Уилка, по результатам которого было показано, что массив данных не подчиняется нормальному распределению. В этой связи для определения статистической значимости различий в связанной выборке был применён непараметрический критерий Фридмана в случае сравнения трёх массивов. При случае попарного сравнения связанных выборок применялся критерий Вилкоксона. Для наглядности описания и визуализации полученных результатов были использованы средние значения, а также ошибка среднего.

Расчёты и графическое оформление полученных в работе данных проводились с использованием программы Microsoft Excel (Microsoft Corp., США) и программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как показали результаты первого и второго циклов исследования, основные различия показателей УЗДГ, зафиксированные после ступенчато-возрастающей нагрузки субмаксимальной мощности, имелись лишь в отношении данных, зарегистрированных в период проведения функциональных проб, в сравнении с уровнем донагрузочных значений соответствующих показателей.

Значения гемодинамических показателей артерий вертебробазилярного бассейна, зарегистрированные вне проведения функциональных тестов после ступенчато-возрастающей нагрузки субмаксимальной мощности, были близки к исходным значениям (табл. 2). Подобная устойчивость показателей скорости кровотока свидетельствует о высокой степени тренированности и выносливости при аэробных нагрузках и, как следствие, о высокой степени синхронизированности и стабильности как кардиореспираторной системы, так и опорно-двигательного аппарата при аэробных нагрузках ступенчато-возрастающей мощности.

Результаты первого цикла исследования, когда спортсмены выполняли только ступенчато-возрастающую нагрузку субмаксимальной мощности, свидетельствуют об изменении ряда скоростных показателей и расчётных индексов, зарегистрированных в ходе проведения функциональных проб после ступенчато-возрас-

тающей нагрузки, в сравнении с уровнем донагрузочных данных соответствующих показателей, зарегистрированных при проведении аналогичных проб (табл. 3).

Результаты второго цикла исследования, когда спортсмены принимали глюкозо-электролитный напиток с последующим выполнением нагрузки субмаксимальной мощности, свидетельствуют о стабильности показателей гемодинамических показателей исследуемых артерий, поскольку значения исследуемых показателей, полученных после нагрузки и приёма глюкозо-электролитного напитка, были близки к исходным значениям (табл. 3).

В частности, результаты исследования первого цикла свидетельствуют о том, что выполнение ступенчато-возрастающей нагрузки субмаксимальной мощности сопровождается возрастанием показателя V_{max} на 21,07 % ($p < 0,05$) в периоде проведения пробы с задержкой дыхания по основной артерии относительно данных этого показателя, зарегистрированных в донагрузочном периоде в ходе проведения аналогичной пробы.

Результаты исследования второго цикла свидетельствуют о том, что выполнение нагрузки субмаксимальной мощности и приём глюкозо-электролитного напитка предотвращают изменения значений показателя V_{max} в сравнении с уровнем донагрузочных значений этого показателя в пробе с задержкой дыхания.

Сравнительный анализ результатов первого и второго циклов исследования свидетельствует о том, что показатель V_{max} был ниже на 14,57 % ($p < 0,05$) в случае приёма глюкозо-электролитного напитка и нагрузки относительно данных этого показателя, зарегистрированных при изолированном выполнении нагрузки в ходе проведения пробы с задержкой дыхания, и приближался к уровню донагрузочных значений.

Таким образом, приём глюкозо-электролитного напитка препятствовал изменению показателя V_{max} при выполнении нагрузки субмаксимальной мощности в ходе выполнения пробы с задержкой дыхания.

Аналогичным образом изменялась динамика показателя V_{aver} в период проведения пробы с задержкой дыхания. Так, выполнение ступенчато-возрастающей нагрузки в первом цикле сопровождалось возрастанием этого показателя на 24,58 % ($p < 0,05$) относительно данных этого показателя, зарегистрированных до выполнения субмаксимальной нагрузки (рис. 1).

Приём глюкозо-электролитного состава и последующая ступенчато-возрастающая нагрузка статистически значимо не изменяли значений этого показателя в сравнении с уровнем донагрузочных значений, зарегистрированных в пробе с задержкой дыхания.

Сравнительный анализ результатов I и II циклов исследования свидетельствует о снижении показателя

ТАБЛИЦА 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОПЛЕРОГРАФИИ АРТЕРИЙ ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОГО БАССЕЙНА У ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ СПОРТСМЕНОВ-ОРИЕНТИРОВЩИКОВ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ ДО И ПОСЛЕ СТУПЕНЧАТО-ВОЗРАСТАЮЩЕЙ НАГРУЗКИ, В ТОМ ЧИСЛЕ И С ПРИЁМОМ ГЛЮКОЗО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО НАПИТКА

TABLE 2

DYNAMICS OF PARAMETERS OF DOPPLER ULTRASOUND OF VERTEBROBASILAR ARTERIES IN PROFESSIONAL ORIENTEERS, REGISTERED BEFORE AND AFTER INCREMENTALLY INCREASING LOAD, AS WELL AS BEFORE AND AFTER INCREMENTALLY INCREASING LOAD IN COMBINATION WITH TAKING A GLUCOSE-ELECTROLYTE DRINK

Фазы исследования	Исследуемые артерии	Показатели УЗДГ артерий вертебробазилярного бассейна				
		V_{max} , см/с	V_{min} , см/с	V_{aver} , см/с	Ri	Pi
Фон (I цикл)	ОА	70,09 ± 4,06	32,74 ± 1,38	42,15 ± 1,66	0,53 ± 0,01	0,88 ± 0,06
	ПА справа	57,62 ± 2,73	27,09 ± 2,57	36,26 ± 2,19	0,52 ± 0,04	1,04 ± 0,28
	ПА слева	51,78 ± 6,79	30,73 ± 4,88	38,03 ± 5,39	0,45 ± 0,03	0,68 ± 0,08
Нагрузка (I цикл)	ОА	73,56 ± 6,96	35,7 ± 3,63	46,8 ± 4,32	0,51 ± 0,02	0,83 ± 0,10
	ПА справа	52,8 ± 5,86	30 ± 3,17	35,8 ± 5,87	0,43 ± 0,21	0,67 ± 0,10
	ПА слева	52,8 ± 5,97	27,2 ± 5,83	35,6 ± 6,13	0,48 ± 0,08	0,77 ± 0,21
Фон (II цикл)	ОА	70,16 ± 3,78	33,10 ± 1,18	43,78 ± 2,85	0,52 ± 0,02	0,89 ± 0,06
	ПА справа	53,02 ± 4,01	28,80 ± 2,01	37,05 ± 2,95	0,53 ± 0,03	1,01 ± 0,07
	ПА слева	52,50 ± 3,28	30,54 ± 2,59	36,15 ± 2,14	0,48 ± 0,02	0,65 ± 0,04
Глюкозо-электролитный состав + нагрузка (II цикл)	ОА	65,6 ± 3,97	30,35 ± 1,8	37,95 ± 1,27	0,53 ± 0,03	0,92 ± 0,08
	ПА справа	67,51 ± 5,32	33,34 ± 3,54	40,78 ± 3,21	0,48 ± 0,03	0,81 ± 0,11
	ПА слева	50,45 ± 4,27	27,67 ± 2,27	32,65 ± 2,09	0,44 ± 0,03	0,69 ± 0,07

Примечание. ОА – основная артерия; ПА – позвоночная артерия.

ТАБЛИЦА 3

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ АРТЕРИЙ ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОГО БАСЕЙНА, ЗАФИКСИРОВАННАЯ В ПЕРИОД ПРОВЕДЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ У ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ СПОРТСМЕНОВ-ОРИЕНТИРОВЩИКОВ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ ДО И ПОСЛЕ СТУПЕНЧАТО-ВОЗРАСТАЮЩЕЙ НАГРУЗКИ (I ЦИКЛ), А ТАКЖЕ ДО И ПОСЛЕ СТУПЕНЧАТО-ВОЗРАСТАЮЩЕЙ НАГРУЗКИ В КОМБИНАЦИИ С ПРИЁМОМ ГЛЮКОЗО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО НАПИТКА

TABLE 3

DYNAMICS OF PARAMETERS OF DOPPLER ULTRASOUND OF VERTEBROBASILAR ARTERIES OF PROFESSIONAL ORIENTEERS DURING FUNCTIONAL TESTS REGISTERED BEFORE AND AFTER INCREMENTALLY INCREASING LOAD (CYCLE I), AS WELL AS BEFORE AND AFTER INCREMENTALLY INCREASING LOAD IN COMBINATION WITH TAKING A GLUCOSE-ELECTROLYTE DRINK

Фазы исследования	Исследуемые артерии	Показатели УЗДГ артерий вертебробазилярного бассейна				
		$V_{\max}$, см/с	$V_{\min}$, см/с	V_{aver} , см/с	Ri	Pi
Фон (I цикл)	ОА (гипервентиляция)	61,25 ± 3,05	28,92 ± 1,54	36,71 ± 1,83	0,52 ± 0,01	0,87 ± 0,05
	ОА (задержка дыхания)	64,39 ± 3,27	32,17 ± 1,93	40,79 ± 2,28	0,49 ± 0,02	0,80 ± 0,07
	ПА (торсионная) справа	50,50 ± 3,74	24,77 ± 1,13	33,48 ± 1,41	0,49 ± 0,02	0,74 ± 0,05
	ПА (торсионная) слева	43,42 ± 2,9	25,26 ± 1,43	28,03 ± 1,61	0,51 ± 0,04	0,80 ± 0,07
Нагрузка (I цикл)	ОА (гипервентиляция)	73,93 ± 1,61 $p < 0,05$	35,61 ± 2,56 $p < 0,05$	43,90 ± 3,19	0,51 ± 0,04	0,90 ± 0,15
	ОА (задержка дыхания)	77,96 ± 7,81 $p < 0,05$	40,82 ± 5,36	50,82 ± 4,83 $p < 0,05$	0,47 ± 0,04	0,75 ± 0,13
	ПА (торсионная) справа	49,06 ± 7,01	28,53 ± 3,40	36,8 ± 4,29	0,41 ± 0,01	0,54 ± 0,03 $p < 0,05$
	ПА (торсионная) слева	39 ± 10,42	20 ± 2,01	19,8 ± 3,32	0,42 ± 0,11	0,45 ± 0,14 $p < 0,05$
Фон (II цикл)	ОА (гипервентиляция)	61,38 ± 3,48	28,36 ± 1,28	37,01 ± 1,45	0,53 ± 0,02	0,87 ± 0,04
	ОА (задержка дыхания)	64,24 ± 2,47	31,79 ± 1,32	40,21 ± 2,16	0,46 ± 0,03	0,81 ± 0,04
	ПА (торсионная) справа	51,29 ± 2,99	24,17 ± 1,73	34,67 ± 1,31	0,48 ± 0,01	0,75 ± 0,04
	ПА (торсионная) слева	44,12 ± 2,91	25,71 ± 1,92	27,05 ± 1,72	0,53 ± 0,03	0,80 ± 0,06
Глюкозо-электролитный напиток + нагрузка (II цикл)	ОА (гипервентиляция)	72,8 ± 6,35 $p < 0,05$	30,62 ± 2,88 $p_1 < 0,05$	37,82 ± 2,41 $p_1 < 0,05$	0,56 ± 0,03	1,12 ± 0,14 $p < 0,05$
	ОА (задержка дыхания)	66,60 ± 3,65 $p_1 < 0,05$	33,77 ± 1,99	41,48 ± 1,44 $p < 0,05$	0,49 ± 0,01	0,79 ± 0,04
	ПА (торсионная) справа	55,61 ± 4,10	27,24 ± 1,87	34,12 ± 1,97	0,50 ± 0,03	0,83 ± 0,11 $p_1 < 0,05$
	ПА (торсионная) слева	54,8 ± 6,01	29,52 ± 3,95	32,41 ± 4,35	0,46 ± 0,03	0,83 ± 0,1 $p_1 < 0,051$

Примечание. $p < 0,05$ – статистическая значимость различий по критерию Вилкоксона при сравнении фоновых значений и значений, полученных при нагрузочном тестировании в I цикле, и статистическая значимость различий, полученных при сравнении фоновых значений и значений, полученных после комбинированного приёма напитка с выполнением нагрузки во II цикле; $p_1 < 0,05$ – статистическая значимость различий по критерию Фридмана при сравнении фоновых значений и значений, полученных после выполнения изолированной нагрузки и нагрузки в комбинации с приёмом глюкозо-электролитного напитка.

V_{aver} на 18,37 % ($p < 0,05$) после нагрузки субмаксимальной мощности в комбинации с приёмом глюкозо-электролитного состава в сравнении с данными этого показателя, полученными после изолированного выполнения нагрузки субмаксимальной мощности, и о приближении значений показателя V_{aver} во II цикле к уровню донагрузочных значений, полученных в ходе пробы с задержкой дыхания.

Таким образом, приём глюкозо-электролитного напитка препятствовал изменению показателей $V_{\max}$ и V_{aver} после выполнения нагрузки субмаксимальной мощности, а результаты проведения ступенчато-возрастающей нагрузки после приёма исследуемого напитка сопоставимы с исходными данными, зарегистрированными в донагрузочном периоде в ходе выполнения пробы с задержкой дыхания.

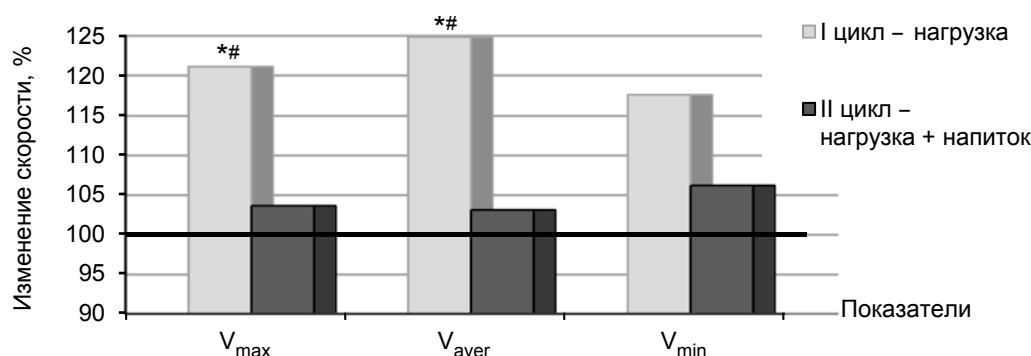


РИС. 1.

Изменения скоростных показателей, зарегистрированные по основной артерии в период проведения пробы с задержкой дыхания до и после ступенчато-возрастающей нагрузки (I цикл), а также до и после комбинированного приёма глюкозо-электролитного напитка с последующей ступенчато-возрастающей нагрузкой (II цикл) в процентах относительно значений, зарегистрированных до проведения нагрузки (приняты за 100 %): * – статистическая значимость различий по критерию Вилкоксона при сравнении фоновых значений и значений, полученных при нагрузочном тестировании в I цикле, а также фоновых значений и значений, полученных после комбинированного приёма исследуемого напитка с выполнением нагрузки во II цикле ($p < 0,05$); # – статистическая значимость различий по критерию Фридмана при сравнении фоновых значений, а также значений, полученных после выполнения изолированной нагрузки и после нагрузки в комбинации с приёмом глюкозо-электролитного напитка ($p_1 < 0,05$)

FIG. 1.

The changes in the velocity indicators of the basilar artery during breath-holding test before and after an incrementally increasing load (cycle I), as well as before and after an intake of the glucose-electrolyte drink followed by an incrementally increasing load (cycle II), in percent relative to the values recorded before the load (taken as 100 %): * – statistical significance of differences according to the Wilcoxon between background values and values obtained during exercise test in the cycle I, and between background values and values obtained after the combination of an intake of the glucose-electrolyte drink with exercise in the cycle II ($p < 0.05$); # – statistical significance of differences according to the Friedman test between background values and values obtained after an isolated exercise test and after the combination of an intake of the glucose-electrolyte drink with exercise ($p_1 < 0.05$)

Показатель V_{min} имел подобную динамику изменений, характерную для показателей V_{max} и V_{aver} , однако без достижения статистически значимой разницы.

При проведении пробы с гипервентиляцией также отмечались изменения скоростных показателей по основной артерии.

Результаты проведения пробы с гипервентиляцией демонстрировали похожие, но не аналогичные результаты.

Так, показатель V_{min} после изолированного выполнения ступенчато-возрастающей нагрузки возрастал на 25,87 % ($p < 0,05$) относительно исходных данных этого показателя, зарегистрированных в ходе проведения пробы с гипервентиляцией (рис. 2).

Приём глюкозо-электролитного напитка и последующее выполнение ступенчато-возрастающей нагрузки статистически не значимо изменяли значения показателя V_{min} в ходе пробы с гипервентиляцией.

Сравнительный анализ результатов первого и второго циклов исследования свидетельствует о снижении показателя V_{min} на 14,01 % ($p < 0,05$) во II цикле после нагрузки и приёма напитка в сравнении со значениями этого показателя, зарегистрированными в I цикле, после изолированного выполнения нагрузки в ходе проведения пробы с гипервентиляцией (рис. 2). Таким образом, приём исследуемого напитка с последующим вы-

полнением нагрузки препятствовал изменению показателя V_{min} в пробе с гипервентиляцией.

Несколько иная динамика была характерна для показателя V_{max} при проведении пробы с гипервентиляцией. Так, показатель V_{max} возрастал после изолированного выполнения нагрузки на 19,32 % ($p < 0,05$) относительно исходных данных этого показателя.

Приём глюкозо-электролитного напитка и последующее выполнение нагрузки субмаксимальной мощности сопровождалось также возрастанием данного показателя на 18,61 % ($p < 0,05$) в сравнении с его исходными данными, зарегистрированными в период проведения пробы с гипервентиляцией (рис. 2).

Разницы по показателю V_{max} в ходе проведения пробы с гипервентиляцией после нагрузки в I и II циклах получено не было.

Следовательно, приём глюкозо-электролитного напитка не препятствовал изменению показателя V_{max} в ходе проведения пробы с гипервентиляцией.

При проведении позиционной (торсионной) пробы, оценивающей экстравазальные влияния, по позвоночным артериям отмечалась устойчивость в отношении большинства скоростных показателей к выполнению спортсменами нагрузки субмаксимальной мощности. Изменения после изолированного выполнения нагрузки и выполнения нагрузки в комбинации с приём-

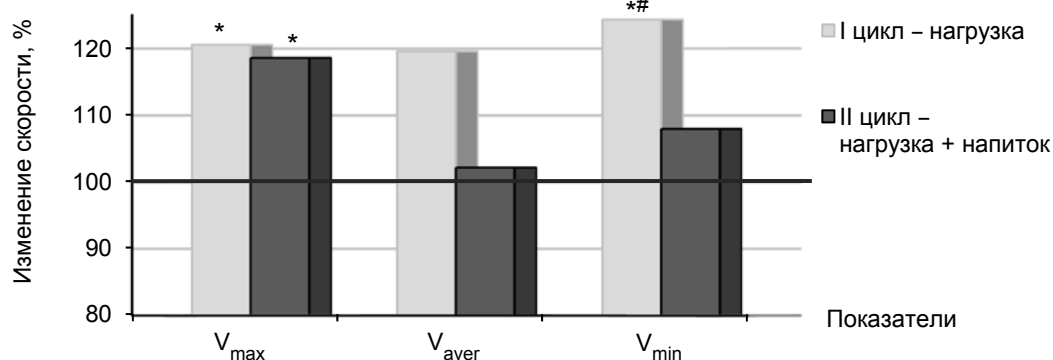


РИС. 2.

Изменения скоростных показателей, зарегистрированные по основной артерии в период проведения пробы с гипервентиляцией до и после ступенчато-возрастающей нагрузки (I цикл), а также до и после приёма глюкозо-электролитного напитка с последующей ступенчато-возрастающей нагрузкой (II цикл), в процентах относительно значений, зарегистрированных до проведения нагрузки (приняты за 100 %): * – статистическая значимость различий по критерию Вилкоксона при сравнении фоновых значений и значений, полученных при нагрузочном тестировании в I цикле, а также фоновых значений и значений, полученных после комбинированного приёма исследуемого напитка с выполнением нагрузки во II цикле ($p < 0,05$); # – статистическая значимость различий по критерию Фридмана при сравнении фоновых значений, а также значений, полученных после выполнения изолированной нагрузки и после нагрузки в комбинации с приёмом глюкозо-электролитного напитка ($p_1 < 0,05$)

FIG. 2.

The changes in the velocity indicators of the basilar artery during hyperventilation test before and after an incrementally increasing load (cycle I), as well as before and after an intake of the glucose-electrolyte drink followed by an incrementally increasing load (cycle II), in percent relative to the values recorded before the load (taken as 100 %): * – statistical significance of differences according to the Wilcoxon between background values and values obtained during exercise test in the cycle I, and between background values and values obtained after the combination of an intake of the glucose-electrolyte drink with exercise in the cycle II ($p < 0.05$); # – statistical significance of differences according to the Friedman test between background values and values obtained after an isolated exercise test and after the combination of an intake of the glucose-electrolyte drink with exercise ($p_1 < 0.05$)

мом глюкозо-электролитного напитка отмечались лишь по данным индекса Гослинга.

Так, при регистрации торсионной пробы по позвоночной артерии справа выполнение ступенчато-возрастающей нагрузки привело к падению индекса Гослинга на треть ($p < 0,05$) относительно значений этого показателя, зарегистрированных в донагрузочном периоде при проведении торсионной пробы.

Прием глюкозо-электролитного напитка в сочетании с нагрузкой субмаксимальной мощности способствовал инверсии ответа – тенденции к росту этого показателя до значений 0,84 ($p < 0,05$) (рис. 3а), сопоставимых с его исходными значениями.

Различия по показателю P_i , зарегистрированные после выполнения изолированной нагрузки и выполнения нагрузки в комбинации с приёмом глюкозо-электролитного состава, достигали значений 53 % ($p < 0,05$). Стоит обратить внимание, что значения данного показателя, зарегистрированные во II цикле, были близки к донагрузочному уровню в сравнении со значениями, полученными в первом цикле исследования (рис. 3а).

Аналогичная динамика индекса Гослинга была зарегистрирована при проведении торсионной пробы по позвоночной артерии слева. Изолированное выполнение нагрузки способствовало снижению показателя P_i на 43,75 % ($p < 0,05$) в сравнении с до-

нагрузочным периодом в ходе проведения пробы (см. рис. 3б).

Значения индекса Гослинга после приёма глюкозо-электролитного напитка и выполнения нагрузки субмаксимальной мощности практически не изменялись во II цикле исследования и соответствовали уровню донагрузочных значений.

Полученные различия по значениям показателя индекса Гослинга после выполнения нагрузки по результатам I и II циклов исследования составили более 50 % ($p < 0,05$) (см. рис. 3б).

Таким образом, однократный приём глюкозо-электролитного напитка с последующим выполнением нагрузки способствовал проявлению гомеостатического эффекта в отношении механизмов регуляции гемодинамики артерий вертебробазилярного бассейна в условиях выполнения ступенчато-возрастающей нагрузки субмаксимальной мощности, о чём свидетельствует стабильность большинства гемодинамических показателей, зарегистрированных после приёма напитка и выполнения ступенчато-возрастающей нагрузки, в отличие от изолированного выполнения нагрузки субмаксимальной мощности, после прохождения которой изменялись как скоростные показатели, так и расчётные индексы в ходе проведения функциональных проб.

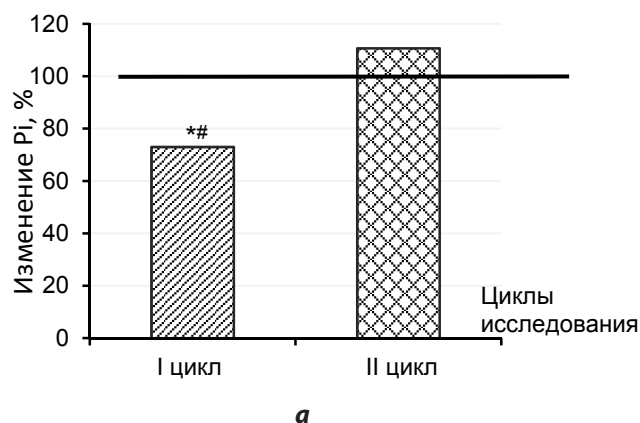


РИС. 3.

Изменения показателя индекса Гослинга (P_i), зарегистрированные по позвоночной артерии справа (а) и слева (б) в период проведения торсионной пробы до и после выполнения ступенчато-возрастающей нагрузки (I цикл), а также до и после ступенчато-возрастающей нагрузки в комбинации с приёмом глюкозо-электролитного напитка (II цикл), в процентах относительно данных этого показателя в донагрузочном периоде (приняты за 100 %): * – статистическая значимость различий по критерию Вилкоксона при сравнении фоновых значений и значений, полученных при нагрузочном тестировании в I цикле, и фоновых значений и значений, полученных после комбинированного приёма напитка с выполнением нагрузки во II цикле ($p < 0,05$); # – статистическая значимость различий по критерию Фридмана, полученная при регистрации фоновых значений и значений после выполнения изолированной нагрузки и после нагрузки в комбинации с приёмом глюкозо-электролитного напитка ($p_1 < 0,05$)

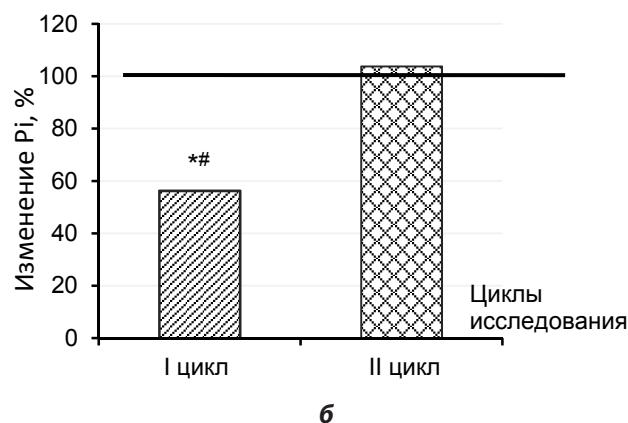


FIG. 3.

The changes in the Gosling index (P_i) on the vertebral artery right (а) and left (б) during the torsion test before and after an incrementally increasing load (cycle I), as well as before and after an intake of the glucose-electrolyte drink followed by an incrementally increasing load (cycle II), in percent relative to the values recorded before the load (taken as 100 %): * statistical significance of differences according to the Wilcoxon between background values and values obtained during exercise test in the cycle I, and between background values and values obtained after the combination of an intake of the glucose-electrolyte drink with exercise in the cycle II ($p < 0.05$); # – statistical significance of differences according to the Friedman test between background values and values obtained after an isolated exercise test and after the combination of an intake of the glucose-electrolyte drink with exercise ($p_1 < 0.05$)

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В период выполнения интенсивной физической нагрузки, учитывая высокое потребление энергии мозгом и отсутствие значимых внутриклеточных запасов энергии, точный контроль поступления питательных веществ и побочных продуктов поддерживается изменениями мозгового кровообращения, что координируется работой различных механизмов регуляции. Если механизмы регуляции сосудистого тонуса в покое хорошо известны, то в период активных физических нагрузок они ещё не до конца определены. Немалую роль в этом играют базальный сосудистый тонус, вегетативная иннервация и региональная гетерогенность в ионных каналах или продукции NO. Однако наибольший вклад в регуляцию церебрального потока крови в период выполнения аэробных упражнений вносят изменения содержания газов в артериальной крови, метаболические изменения, артериальное давление, сердечный выброс, нейроваскулярная иннервация, а также реактивность эндотелия [15]. Разделение этих вкладов весьма проблематично в связи с избыточностью сердечно-сосудистой системы для достижения сложной регуляции, что привело к расхождению в опреде-

лении ключевых участников в регуляции потока крови во время упражнений [15].

Как было показано в настоящем исследовании, выполнение субмаксимальной нагрузки и последующее проведение пробы с задержкой дыхания сопровождалось выраженным приростом значений как систолической, так и средней скорости в сравнении с данными соответствующих показателей, зарегистрированными до выполнения субмаксимальной нагрузки в ходе проведения аналогичной пробы.

Прирост скоростных показателей в ходе проведения пробы с задержкой дыхания является ответной реакцией на рост парциального давления CO_2 , что сопровождается приростом уровня H^+ , следствием чего является повышение уровня осмолярности и последующая реакция дилатации. Однако выполнение субмаксимальной нагрузки с последующим проведением пробы с задержкой дыхания сопровождается большим снижением уровня pH вследствие накопления лактата, что может сопровождаться изменением церебральной гемодинамики и увеличением потока крови, с одной стороны. Это, вероятно, и явилось причиной прироста скоростных показателей по основной артерии после субмаксимальной нагрузки в периоде пробы с задержкой дыхания в сравнении с данными при прове-

дении аналогичной пробы до выполнения субмаксимальной нагрузки.

С другой стороны, поток крови находится в линейной зависимости от сердечного выброса, возрастающего пропорционально нагрузке [16]. При этом вопреки главенствующим не так давно взглядам о постоянстве церебральной гемодинамики в любых условиях, в том числе и при выполнении физических нагрузок, согласно работам последних лет, реакция церебрального потока крови на длительные аэробные нагрузки описывается как двухфазная, с отчётливым прогрессивным его ростом, соответственно увеличению интенсивности упражнений приблизительно до ~ 60 % от максимального потребления кислорода с последующим выходом на плато [15]. Вероятно, рост показателя V_{max} , зависящего от величины сердечного выброса, после выполнения нагрузки субмаксимальной мощности в ходе проведения пробы с задержкой дыхания можно объяснить как возрастанием сердечного выброса, так и более интенсивным снижением уровня pH.

Проведение пробы с гипервентиляцией после выполнения спортсменами субмаксимальной нагрузки сопровождалось приростом показателя V_{min} , что свидетельствует о снижении периферического сопротивления резистивных сосудов и, вероятно, продиктовано метаболическими изменениями, а именно умеренным падением pH вследствие накопления лактата относительно данных этого показателя, зарегистрированных до выполнения спортсменами нагрузки в периоде проведения аналогичной пробы.

Кроме того, по результатам проведения торсионной пробы после выполнения спортсменами нагрузки субмаксимальной мощности отмечалось падение индекса Гослинга, зависящего от эластичности сосудистой стенки. Артериальная эластичность, в свою очередь, определяется как структурными элементами, так и тонусом гладких мышц сосудов. И если первая группа факторов более стабильна, то вторая во многом зависит от уровня функциональной активности сосудистого эндотелия ввиду значительной представленности рецепторов к огромному числу гуморальных факторов на его поверхности и способности совершать в ответ рилизинг как констрикторов, так и дилататоров.

Имеются исследования, свидетельствующие об эндотелиальной дисфункции у профессиональных спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта [17].

Предполагаемый механизм эндотелиальной дисфункции у спортсменов лежит в лавинообразной выработке активных форм кислорода, окисляющих молекулы липопротеинов низкой плотности с образованием окислительно-модифицированных липопротеинов (oxLDL, oxidized low density lipoprotein) [18], высокое содержание которых в кровотоке токсично для эндотелиоцитов, поскольку oxLDL способны индуцировать некроз и апоптоз эндотелиальных клеток. При этом oxLDL приводят к активации иммунокомпетентных клеток, сопровождающихся аутосенситизацией и накоплением аутоантител в крови. Антитела, образуя иммунные комплексы с oxLDL, оказывают дополнительное поврежда-

ющее действие на эндотелий. В этой связи реакционная активность эндотелия, активно участвующего в адапционных реакциях к физической нагрузке, изменяется. И если в норме баланс функциональной активности эндотелия смещается в сторону рилизинга вазодилаторов, противовоспалительных, а также противотромбических факторов, то при атаке эндотелия иммунными комплексами с oxLDL – в сторону рилизинга вазоконстрикторов, а также протромботических и провоспалительных факторов. В пользу этого свидетельствуют экспериментальные данные о том, что среди лыжников, спортсменов, занимающихся академической греблей, а также велоспортом, в 60,5 % случаев были выявлены признаки развития раннего атеросклероза и склонности к тромбообразованию [19]. В исследовании З.В. Лопатин и В.С. Василенко [20] было показано возрастание уровня гомоцистеина вплоть до 18 мкмоль/л и D-димера у профессиональных спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта. При этом гипергомоцистеинемия определяется при концентрации в плазме крови от 10 мкмоль/л и выше и ассоциирована с развитием сердечно-сосудистых заболеваний ввиду развития эндотелиальной дисфункции и способствует увеличению риска острых нарушений мозгового кровообращения как по ишемическому, так и по геморрагическому типу в связи с промоцией атерогенеза и атеротромбоза церебральных сосудов, увеличением активности матриксных металлопротеиназ [21].

При этом окислительный стресс, вызванный гомоцистеинемией, в значительной степени снижает биодоступность окиси азота и влечёт нарушение регуляции внутриклеточной передачи сигналов и экспрессии генов.

В период интенсивных тренировок спортсменов отмечается рост систолического давления, что влечёт за собой постоянные скачки изменения напряжения сдвига и является стимулом для выработки не только окиси азота, но и свободных форм кислорода. В хроническом режиме такие скачки вызывают эффект перестимулирования эндотелия и дезадаптацию [22].

Возможно предположить, что глюкозо-электролитный напиток с добавлением растительных экстрактов, обладающих антиоксидантными свойствами, проявляет себя подобно адаптогенам естественного происхождения, хотя не относится к классическим представителям таковых, поскольку ведущими компонентами в составе исследуемого напитка являются гидролат розмарина, сок лимона, лист крапивы, плоды шиповника, витаминный премикс, а также микроэлементы. Традиционно природными адаптогенами являются женьшень, родиола розовая, лимонник китайский, элеутерококк, левзея, аралия. Именно эти адаптогены имеют крупную доказательную базу, в том числе в отношении спортивных достижений [13]. Ряд веществ, входящих в состав растительных экстрактов, на основе которых был сделан исследуемый напиток, также входят в состав традиционных адаптогенов, возможно, в меньшей концентрации, и в комбинации с другими веществами. Вероятно, исследуемый глюкозо-электролитный состав с добавлением растительных экстрактов, обладающих антиокси-

дантными свойствами, влияет на различные звенья регуляторных механизмов, контролирующих гемодинамику исследуемых сосудов.

Так, при выполнении ступенчато-возрастающей нагрузки субмаксимальной мощности закономерной является перегрузка электрон-транспортной цепи в мембранах митохондрий, в результате чего вырабатывается избыточное количество свободных радикалов, повреждающих мембраны митохондрий, что ведёт к снижению энергетики клетки. В этой связи однократный приём глюкозо-электролитного напитка с добавлением экстрактов, обладающих антиоксидантными свойствами, включая сок лимона, а также экстракт крапивы и шиповника, благодаря которым достигается высокое содержание аскорбиновой кислоты, оказывает воздействие на изменение энергетических процессов в клетках. Кроме того, состав шиповника и традиционных адаптогенов, таких как родиола и лимонник китайский, объединяют органические кислоты, представленные преимущественно лимонной, янтарной и яблочной. Содержание органических кислот, особенно лимонной и янтарной в сочетании с аскорбиновой кислотой, в значительной степени интенсифицирует активность цикла Кребса. Кроме того, аскорбиновая кислота, вовлекаясь в биохимические процессы ингибирования свободнорадикальных реакций, вероятно, способствует снижению активности процессов перекисного окисления липидов [23].

Гидролат розмарина, содержащий розмариновую кислоту, способствует лучшей утилизации глюкозы тканями [24]. В исследовании M. Prasannarong и соавт. [25] было показано, что даже однократный приём розмариновой кислоты в дозе от 10 мг/кг способствовал снижению эффектов ангиотензина II и улучшал транспорт глюкозы к скелетным мышцам.

Раствор фруктозы, входящий в глюкозо-электролитный состав, является донором питательного субстрата.

Кроме того, экстракт крапивы, как было показано в недавних исследованиях, в комбинации с физическими упражнениями на выносливость улучшает функционирование митохондрий, а также экспрессию ядерного респираторного фактора 2 сердечной мышцы и гамма-коактиватора 1-альфа [26].

Соответственно, приём исследуемого напитка, содержащего раствор фруктозы в комплексе с розмариновой кислотой, соком лимона, экстрактами крапивы и шиповника, формирует цепь реакций, с одной стороны, поставляя субстрат, обеспечивая его высокую утилизацию и эффективное окисление, а с другой – приём глюкозо-электролитного состава смещает уровень pH в щелочную сторону. Вероятно, умеренное возрастание pH после приёма глюкозо-электролитного состава, а также активизация энергетических процессов способствовали восстановлению ауторегуляции, что, вероятно, стабилизировало скоростные показатели $V_{\max}$ и V_{aver} в период проведения пробы с задержкой дыхания после субмаксимальной нагрузки (см. рис. 1).

Однократное употребление спортсменами исследуемого глюкозо-электролитного напитка и последующее выполнение ступенчато-возрастающей нагруз-

ки субмаксимальной мощности также способствовало предотвращению роста показателя $V_{\min}$, наблюдаемого после изолированной нагрузки в ходе проведения пробы с гипервентиляцией. Стабилизация этого показателя после приёма исследуемого напитка и выполнения нагрузки свидетельствует о восстановлении тонуса артерий, вероятно, обусловленное воздействием таких флавоноидов, как рутин, кверцетин, геспердин, тонизирующих сосудистую стенку, входящих в состав шиповника в исследуемом напитке. Эти же вещества входят в состав традиционных адаптогенов, таких как родиола розовая и левзея.

Приём глюкозо-электролитного напитка не повлиял на динамику показателя $V_{\max}$ в пробе с гипервентиляцией после первого и второго циклов. Отсутствие других выраженных изменений у профессиональных спортсменов в периоде проведения пробы с гипервентиляцией в течение первого и второго циклов исследования, вероятно, свидетельствует о том, что оксигенация, по-видимому, является достаточно сильным регуляторным фактором [16], в сравнении с другими метаболическими и гуморальными факторами.

Кроме того, приём глюкозо-электролитного состава способствовал стабилизации индекса Гослинга (индекса пульсаций) после субмаксимальной нагрузки, в то время как изолированное выполнение нагрузки способствовало существенному его падению. Учитывая зависимость этого показателя от эластичности сосудистой стенки, которая в свою очередь определяется в значительной степени функциональной активностью сосудистого эндотелия, можно предположить, что эффект от приёма глюкозо-электролитного напитка был индуцирован веществами, входящими в его состав, в частности, полифенольными соединениями, содержащимися в составе лимонного сока, гидролата розмарина, а также экстракта шиповника.

Известно, что флавоноиды, входящие в состав шиповника, такие как геспердин, кверцетин, рутин, обладают высокой антиоксидантной, противовоспалительной активностью, а также имеют высокую тропность к сосудистой системе [27], в частности к сосудистому эндотелию, изменяя пути его апоптоза [28], способствуя росту окиси азота, улучшают его реактивность в ответ на воздействующие факторы посредством модулирования эндотелий-зависимой вазодилатации [29]. Приём продуктов, содержащих полифенольные соединения, в частности биофлавоноиды, воздействует на следующие механизмы эндотелий-зависимой вазодилатации: в эндотелиоцитах отмечаются возрастание уровня Ca^{2+} и окислительно-восстановительная активация пути фосфоинозитид-3 (PI3)-киназы/Akt, что приводит к быстрой и устойчивой активации синтазы оксида азота (NOS) [30], а также образование эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации. Кроме описанных долгосрочных эффектов флавоноидов, известны и краткосрочные эффекты, включающие NO-опосредованную вазорелаксацию за счёт прироста притока внеклеточного Ca^{2+} и мобилизацию внутриклеточного Ca^{2+} в эндотелиальных клетках. В пользу этого свидетельствуют дан-

ные о том, что возрастание эндотелий-зависимой вазодилатации отмечается даже после однократного приёма аскорбиновой кислоты [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изолированное выполнение ступенчато-возрастающей нагрузки субмаксимальной мощности способствует изменению скоростных показателей и расчётных индексов артерий вертебробазиллярного бассейна в ходе выполнения функциональных проб с задержкой дыхания, с гипервентиляцией, а также торсионной пробы, что свидетельствует о развитии напряжённости регуляции церебрального кровотока в условиях исследуемого режима нагрузки. Однократный приём глюкозо-электролитного состава с добавлением растительных экстрактов, обладающих антиоксидантными свойствами, способствует стабилизации гемодинамических показателей артерий вертебробазиллярного бассейна в условиях ступенчато-возрастающей нагрузки субмаксимальной мощности, предотвращая изменения показателей, отмечающиеся после изолированного выполнения нагрузки. Так, приём исследуемого напитка с антиоксидантными свойствами в условиях ступенчато-возрастающей нагрузки субмаксимальной мощности способствовал стабилизации показателей максимальной и средней скоростей в пробе с задержкой дыхания, приближению к фоновым донагрузочным значениям показателя минимальной скорости в пробе с гипервентиляцией, а также к «возвращению» к уровню донагрузочных значений индекса пульсаций в торсионной пробе с двух сторон.

Исследуемый глюкозо-электролитный состав оказывает гомеостатический эффект, вероятно, за счёт воздействия на механизмы гомеостатического регулирования сосудистого тонуса, затрагивающие эндотелиальную реактивность, стабилизацию уровня pH, окислительное фосфорилирование.

Источники финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи декларируют отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Jarvis SS, Levine BD, Prisk GK, Shykoff BE, Elliott AR, Rosow E, et al. Simultaneous determination of the accuracy and precision of closed-circuit output rebreathing techniques. *J Appl Physiol*. 2007; 103: 867-874. doi: 10.1152/jappphysiol.01106.2006
- Smith KJ, Wildfong KW, Hoiland RL, Harper M, Lewis NC, Pool A, et al. Role of CO₂ in the cerebral hyperemic response to incremental normoxic and hyperoxic exercise. *J Appl Physiol*. 2016; 120: 843-854. doi: 10.1152/jappphysiol.00490.2015
- Ito H, Yokoyama I, Iida H, Kinoshita T, Hatazawa J, Shimosegawa E, et al. Regional differences in cerebral vascular response to PaCO₂ changes in humans measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000; 20: 1264-1270. doi: 10.1097/00004647-200008000-00011
- Hew-Butler T. Exercise-associated hyponatremia. *Front Horm Res*. 2019; 52: 178-189. doi: 10.1159/000493247
- James LJ, Moss JH. Hypohydration impairs endurance performance: A blinded study. *Physiol Rep*. 2017; 5(12): e13315. doi: 10.14814/phy2.13315
- Watso JC, Farquhar WB. Hydration status and cardiovascular function. *Nutrients*. 2019; 11(8): 1866. doi: 10.3390/nu11081866
- Мартинчик А.Н., Баева В.С., Пескова Е.В., Кудрявцева К.В., Денисова Н.Н., Лавриненко С.В., и др. Фактическое потребление жидкости спортсменами высокой квалификации в режиме тренировочного процесса. *Вопросы питания*. 2018; 87(3): 36-44. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10029
- Выходец И.Т., Курашвили В.А., Мирошникова Ю.В. *Клинические рекомендации по методикам регидратации организма спортсмена в различных олимпийских видах спорта во время тренировочных мероприятий и спортивных соревнований*. М.; 2018.
- Report of Science Committee on Food on composition and specification of food intended to meet the expenditure of intense muscular effort, especially for sportsmen. 2001.
- Maughan RJ, Murray R. *Sports drinks: Basic science and practical aspects*. Boca Raton: CRC Press; 2019.
- Thein-Nissenbaum J, Hammer E. Treatment strategies for the female athlete triad in the adolescent athlete: Current perspectives. *Open Access J Sports Med*. 2017; 8: 85-95. doi: 10.2147/OAJSM.S100026
- Sawka MN, Greenleaf JE. Current concepts concerning thirst, dehydration, and fluid replacement: Overview. *Med Sci Sports Exerc*. 1992; 24(6): 643-644.
- Mason SA, Trewin AJ, Parker L, Wadley GD. Antioxidant supplements and endurance exercise: Current evidence and mechanistic insights. *Redox Biol*. 2020; 35: 101471. doi: 10.1016/j.redox.2020.101471
- Sellami M, Slimeni O, Pokrywka A, Kuvačić G, Hayes LD, Milic M. Herbal medicine for sports: A review. *J Int Soc Sports Nutr*. 2018; 15(15): 14. doi: 10.1186/s12970-018-0218-y
- Smith KJ, MacLeod D, Willie CK, Lewis NCS, Hoiland RL, Ikeda K, et al. Influence of high altitude on cerebral blood flow and fuel utilization during exercise and recovery. *J Physiol*. 2014; 592: 5507-5527. doi: 10.1113/jphysiol.2014.281212
- Ogoh S, Dalsgaard MK, Yoshiga CC, Dawson EA, Keller DM, Raven PB, et al. Dynamic cerebral autoregulation during exhaustive exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 288: 1461-1467. doi: 10.1152/ajpheart.00948.2004
- Ким В.Н., Кривулина Г.А., Просекин Г.Б. Влияние обезвоживания на развитие дисфункции эндотелия у юных спортсменов: сравнительный анализ эффективности нового медового изотонического напитка и общепринятых средств восстановления водно-электролитного баланса. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(5): 86-98. doi: 10.29413/abs.2020-5.5.12
- Bachi AL, Sierra AP, Rios FJ, Gonçalves DA, Ghorayeb N, Abud RL. Athletes with higher VO₂max present reduced oxLDL

after a marathon race. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2015; 1(1): bmjsem-2015-000014. doi: 10.1136/bmjsem-2015-000014

19. Green DJ, Hopman MT, Padilla J, Laughlin MH. Vascular adaptation to exercise in humans: Role of hemodynamic stimuli. *Physiol Rev.* 2017; 97(2): 495-528. doi: 10.1152/physrev.00014.2016

20. Лопатин З.В., Василенко В.С. Маркеры эндотелиальной дисфункции у спортсменов при тренировочных нагрузках. *Современные проблемы науки и образования.* 2019; 1: 414-416.

21. Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B vitamins, and cognitive impairment. *Annu Rev Nutr.* 2016; 36: 211-239. doi: 10.1146/annurev-nutr-071715-050947

22. Laughlin MH, Newcomer SC, Bender SB. Importance of hemodynamic forces as signals for exercise-induced changes in endothelial cell phenotype. *J Appl Physiol.* 2008; 104(3): 588-600. doi: 10.1152/japplphysiol.01096.2007

23. Rezk-Hanna M, Seals DR, Rossman MJ, Gupta R, Nettle ChO, Means A. Ascorbic acid prevents vascular endothelial dysfunction induced by electronic hookah (waterpipe) vaping. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10(5): e019271. doi: 10.1161/JAHA.120.019271

24. Naimi M, Vlavcheski F, Shamshoum H. Rosemary extract as a potential anti-hyperglycemic agent: Current evidence and future perspectives. *Nutrients.* 2017; 1(9): 968. doi: 10.3390/nu9090968

25. Prasannarong M, Saengsirisuwan V, Surapongchai J, Chukijrungrat BJ, Rattanavichit Y, et al. Rosmarinic acid improves hypertension and skeletal muscle glucose transport in angiotensin II-treated rats. *BMC Complement Altern Med.* 2019; 19(1): 165. doi: 10.1186/s12906-019-2579-4

26. Seyyidi SM, Tofighi A, Rahmati M. Exercise and Urtica Dioica extract ameliorate mitochondrial function and the expression of cardiac muscle nuclear respiratory factor 2 and peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha in STZ-induced diabetic rats. *Gene.* 2022; 15(822): 146351. doi: 10.1016/j.gene.2022.146351

27. Liang Y, Qiu J, Gao HQ. Protective effect of grape seed proanthocyanidins extracts on reperfusion arrhythmia in rabbits. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2009; 55(3): 223-230. doi: 10.3177/jnsv.55.223

28. Quinones M. The polyphenols, naturally occurring compounds with beneficial effects on cardiovascular disease. *Nutr Hosp.* 2012; 27(1): 76-89. doi: 10.1590/S0212-16112012000100009

29. Kang P, Ryu K-H, Jeong-Min Lee, Kim HK, Seol GH, et al. Endothelium- and smooth muscle-dependent vasodilator effects of *Citrus aurantium* L. var. amara: Focus on Ca(2+) modulation. *Biomed Pharmacother.* 2016; 82: 467-71. doi: 10.1016/j.biopha.2016.05.030

30. Khoo NK. Dietary flavonoid quercetin stimulates vasorelaxation in aortic vessels. *Free Radic Biol Med.* 2010; 49(3): 339-347. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.04.022

REFERENCES

1. Jarvis SS, Levine BD, Prisk GK, Shykoff BE, Elliott AR, Rosow E, et al. Simultaneous determination of the accuracy and precision of closed-circuit output rebreathing techniques. *J Appl Physiol.* 2007; 103: 867-874. doi: 10.1152/japplphysiol.01106.2006

2. Smith KJ, Wildfong KW, Hoiland RL, Harper M, Lewis NC, Pool A, et al. Role of CO₂ in the cerebral hyperemic response to incremental normoxic and hyperoxic exercise. *J Appl Physiol.* 2016; 120: 843-854. doi: 10.1152/japplphysiol.00490.2015

3. Ito H, Yokoyama I, Iida H, Kinoshita T, Hatazawa J, Shimosegawa E, et al. Regional differences in cerebral vascular response to PaCO₂ changes in humans measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000; 20: 1264-1270. doi: 10.1097/00004647-200008000-00011

4. Hew-Butler T. Exercise-associated hyponatremia. *Front Horm Res.* 2019; 52: 178-189. doi: 10.1159/000493247

5. James LJ, Moss JH. Hypohydration impairs endurance performance: A blinded study. *Physiol Rep.* 2017; 5(12): e13315. doi: 10.14814/phy2.13315

6. Watso JC, Farquhar WB. Hydration status and cardiovascular function. *Nutrients.* 2019; 11(8): 1866. doi: 10.3390/nu11081866

7. Martinchik AN, Baeva VS, Peskova EV, Kudryavtseva KV, Denisova NN, Lavrinenko SV, et al. Actual liquid consumption by highly qualified athletes in the mode of the training process. *Problems of Nutrition.* 2018; 87(3): 36-44. (In Russ.). doi: 10.24411/0042-8833-2018-10029

8. Vykhodets IT, Kurashvili VA, Miroshnikova YuV. *Clinical recommendations on the methods of rehydration of the athlete's body in various Olympic sports during training events and sports competitions.* Moscow; 2018. (In Russ.).

9. *Report of Science Committee on Food on composition and specification of food intended to meet the expenditure of intense muscular effort, especially for sportsmen.* 2001.

10. Maughan RJ, Murray R. *Sports drinks: Basic science and practical aspects.* Boca Raton: CRC Press; 2019.

11. Thein-Nissenbaum J, Hammer E. Treatment strategies for the female athlete triad in the adolescent athlete: Current perspectives. *Open Access J Sports Med.* 2017; 8: 85-95. doi: 10.2147/OAJSM.S100026

12. Sawka MN, Greenleaf JE. Current concepts concerning thirst, dehydration, and fluid replacement: Overview. *Med Sci Sports Exerc.* 1992; 24(6): 643-644.

13. Mason SA, Trewin AJ, Parker L, Wadley GD. Antioxidant supplements and endurance exercise: Current evidence and mechanistic insights. *Redox Biol.* 2020; 35: 101471. doi: 10.1016/j.redox.2020.101471

14. Sellami M, Slimeni O, Pokrywka A, Kuvačić G, Hayes LD, Milic M. Herbal medicine for sports: A review. *J Int Soc Sports Nutr.* 2018; 15(15): 14. doi: 10.1186/s12970-018-0218-y

15. Smith KJ, MacLeod D, Willie CK, Lewis NCS, Hoiland RL, Ikeda K, et al. Influence of high altitude on cerebral blood flow and fuel utilization during exercise and recovery. *J Physiol.* 2014; 592: 5507-5527. doi: 10.1113/jphysiol.2014.281212

16. Ogoh S, Dalsgaard MK, Yoshiga CC, Dawson EA, Keller DM, Raven PB, et al. Dynamic cerebral autoregulation during exhaustive exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288: 1461-1467. doi: 10.1152/ajpheart.00948.2004

17. Kim VN, Krivulina GB, Prosekin GA. The effect of dehydration on the development of endothelial dysfunction in young athletes: A comparative analysis of the effectiveness of a new honey isotonic drink and standard means of restoring hydro-electrolytic balance. *Acta biomedica scientifica.* 2020; 5(5): 86-98. (In Russ.). doi: 10.29413/abs.2020-5.5.12

18. Bachi AL, Sierra AP, Rios FJ, Gonçalves DA, Ghorayeb N, Abud RL. Athletes with higher VO₂max present reduced oxLDL after a marathon race. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2015; 1(1): bmjsem-2015-000014. doi: 10.1136/bmjsem-2015-000014

19. Green DJ, Hopman MT, Padilla J, Laughlin MH. Vascular adaptation to exercise in humans: Role of hemodynamic stimuli. *Physiol Rev.* 2017; 97(2): 495-528. doi: 10.1152/physrev.00014.2016
20. Lopatin ZV, Vasilenko VS. Endothelial dysfunction markers in an athlete in training load. *Modern Problems of Science and Education.* 2019; 1: 414-416. (In Russ.).
21. Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B vitamins, and cognitive impairment. *Annu Rev Nutr.* 2016; 36: 211-239. doi: 10.1146/annurev-nutr-071715-050947
22. Laughlin MH, Newcomer SC, Bender SB. Importance of hemodynamic forces as signals for exercise-induced changes in endothelial cell phenotype. *J Appl Physiol.* 2008; 104(3): 588-600. doi: 10.1152/jappphysiol.01096.2007
23. Rezk-Hanna M, Seals DR, Rossman MJ, Gupta R, Nettle ChO, Means A. Ascorbic acid prevents vascular endothelial dysfunction induced by electronic hookah (waterpipe) vaping. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10(5): e019271. doi: 10.1161/JAHA.120.019271
24. Naimi M, Vlavcheski F, Shamshoum H. Rosemary extract as a potential anti-hyperglycemic agent: Current evidence and future perspectives. *Nutrients.* 2017; 1(9): 968. doi: 10.3390/nu9090968
25. Prasannarong M, Saengsirisuwan V, Surapongchai J, Chukijrungrat BJ, Rattanavichit Y, et al. Rosmarinic acid improves hypertension and skeletal muscle glucose transport in angiotensin II-treated rats. *BMC. Complement Altern Med.* 2019; 19(1): 165. doi: 10.1186/s12906-019-2579-4
26. Seyyidi SM, Tofighi A, Rahmati M. Exercise and Urtica Dioica extract ameliorate mitochondrial function and the expression of cardiac muscle nuclear respiratory factor 2 and peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha in STZ-induced diabetic rats. *Gene.* 2022; 15(822): 146351. doi: 10.1016/j.gene.2022.146351
27. Liang Y, Qiu J, Gao HQ. Protective effect of grape seed proanthocyanidins extracts on reperfusion arrhythmia in rabbits. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2009; 55(3): 223-230. doi: 10.3177/jnsv.55.223
28. Quinones M. The polyphenols, naturally occurring compounds with beneficial effects on cardiovascular disease. *Nutr Hosp.* 2012; 27(1): 76-89. doi: 10.1590/S0212-16112012000100009
29. Kang P, Ryu K-H, Jeong-Min Lee, Kim HK, Seol GH, et al. Endothelium- and smooth muscle-dependent vasodilator effects of *Citrus aurantium* L. var. amara: Focus on Ca(2+) modulation. *Biomed Pharmacother.* 2016; 82: 467-71. doi: 10.1016/j.biopha.2016.05.030
30. Khoo NK. Dietary flavonoid quercetin stimulates vasorelaxation in aortic vessels. *Free Radic Biol Med.* 2010; 49(3): 339-347. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.04.022

Сведения об авторах

Трибрат Наталья Сергеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: miu-miu07@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6800-1419>

Бирюкова Елена Александровна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: biotema@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2628-0923>

Хусаинов Денис Рашидович – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: gangliu@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0974-6792>

Мишин Николай Петрович – старший преподаватель кафедры теории и методики физической культуры, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: mishinnick@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4033-1157>

Нагаева Елена Ивановна – кандидат биологических наук, доцент кафедры теории и методики физической культуры, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: enagaeva75@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0192-1752>

Бурцева Елена Владимировна – доцент кафедры фармакологии, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: burtsevaev2009@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5418-7849>

Кушнир Семен Кириллович – студент, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: pulpit@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3978-6093>

Information about the authors

Natalia S. Tribat – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of the Human and Animal Physiology and Biophysics, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: miu-miu07@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6800-1419>

Elena A. Birukova – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of the Human and Animal Physiology and Biophysics, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: biotema@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2628-0923>

Denis R. Khusainov – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of the Human and Animal Physiology and Biophysics, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: gangliu@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0974-6792>

Nikolay P. Mishin – Senior Lecturer at the Department of Theory and Methods of Physical Culture, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: mishinnick@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4033-1157>

Elena I. Nagaeva – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of Theory and Methods of Physical Culture, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: enagaeva75@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0192-1752>

Elena V. Burtseva – Associate Professor at the Department of Pharmacology, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: burtsevaev2009@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5418-7849>

Semen K. Kushnir – Student, Kazan State Medical University, e-mail: pulpit@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3978-6093>

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

ВЛИЯНИЕ АКУПUNKТУРЫ НА КОРРЕКЦИЮ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ДИСФАГИИ В СРАВНЕНИИ С МЕТОДАМИ ФИЗИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Шобоев А.Э.¹,
Павлов П.Ф.¹,
Киргизова О.Ю.²

¹ ОГБУЗ «Боханская районная больница»
(669310, Иркутская обл., п. Бохан,
ул. 1-я Клиническая, 18, стр. 14, Россия)

² Иркутская государственная
медицинская академия последипломного
образования – филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования» Минздрава России
(664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Шобоев Андрей Эдуардович,
e-mail: shoboev.87@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Дисфагия является проблемным полем в клинической работе неврологов, реаниматологов и терапевтов ввиду высокого процента вторичных осложнений, вызванных аспирационной пневмонией, нутритивным дефицитом, влияющих на восстановительный процесс, что в итоге влияет на основные социально-медицинские показатели, такие как смертность, летальность, инвалидизация в структуре цереброваскулярных заболеваний. Нейрогенная дисфагия встречается у 25–65 % больных с инсультом, при этом летальность среди пациентов с постинсультной дисфагией, получающих зондовое питание, варьирует от 20 до 24 %.

Цель. Оценить влияние рефлексотерапии в лечении постинсультной дисфагии в сравнении с методами физического воздействия.

Материалы и методы. Открытое клиническое сравнительное исследование проводилось на двух клинических базах: ГАУЗ «Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко» МЗ Республики Бурятия и ОГБУЗ «Боханская районная больница». В данном клиническом исследовании апробированы 54 пациента, имеющие нарушения функции глотания в остром периоде ишемического инсульта. При диагностике дисфагии использовалась балльная шкала, разработанная ООО «Клиника института мозга», оценивающая степень нарушения функции глотания до и после лечения. В сравнительную группу, получающую стандартную терапию в сочетании с физиотерапией (VOCASTIM), вошло 27 больных; 27 пациентам, составившим исследуемую группу, проводилась базисная терапия в сочетании с иглорефлексотерапией (1 курс – 10 сеансов).

Результаты. В ходе нашего сравнительного клинического исследования на фоне проведенного 10-дневного курса рефлексотерапии с экспозицией 10–15 минут и физиотерапией VOCASTIM 10–15 минут, у большинства пациентов отмечается регресс постинсультной дисфагии.

Заключение. По результатам данного исследования, метод рефлексотерапии в сравнении с физиотерапией показал более эффективное восстановление функции глотания в коррекции нейрогенных глотательных нарушений, причиной которых является инфаркт мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт, реабилитация, рефлексотерапия, дисфагия, физиотерапия

Статья получена: 02.04.2022

Статья принята: 18.01.2023

Статья опубликована: 02.03.2023

Для цитирования: Шобоев А.Э., Павлов П.Ф., Киргизова О.Ю. Влияние акупунктуры на коррекцию постинсультной дисфагии в сравнении с методами физического воздействия. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 101–107. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.11

THE EFFECT OF ACUPUNCTURE ON THE CORRECTION OF POST-STROKE DYSPHAGIA COMPARED TO METHODS OF PHYSICAL INFLUENCE

Shoboev A.E.¹,
Pavlov P.F.¹,
Kirgizova O.Yu.²

¹ Bokhan District Hospital
(1ya Klinicheskaya str. 18, build. 14,
Bokhan 669310, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education – Branch
Campus of the Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049,
Russian Federation)

Corresponding author:
Andrey E. Shoboev,
e-mail: shoboev.87@mail.ru

ABSTRACT

Background. Dysphagia is a problematic field in the clinical work of neurologists, resuscitation experts and therapists due to the high percentage of secondary complications caused by aspiration pneumonia, nutritional deficiency, which affect the recovery process. This ultimately affects the main socio-medical indicators such as mortality, lethality, disability in structure of cerebrovascular diseases. Neurogenic dysphagia occurs in 25–65 % of patients with stroke, while mortality among patients with post-stroke dysphagia receiving tube feeding varies from 20 to 24 %.

The aim. To evaluate the impact of reflexology in the treatment of post-stroke dysphagia in comparison with the methods of physical impact.

Materials and methods. An open clinical comparative study was conducted in two clinical bases: Republican Hospital named after N.A. Semashko (Ulan-Ude) and Bokhan District Hospital.

In this clinical trial, 53 patients with swallowing disorders during the acute period of ischemic stroke were tested. When diagnosing dysphagia, a point scale of the Clinic of the Institute of the Brain was used, which assesses the degree of swallowing disorders before and after treatment. The comparative group receiving standard therapy in combination with physiotherapy (VOCASTIM) included 27 patients, the study group was comprised of 26 patients, who underwent basic therapy in combination with acupuncture (1 course – 10 sessions). In the course of the comparative clinical trial, statistical data were obtained that indicate the positive role of acupuncture in restoring the function of swallowing in patients with acute impairment of cerebral circulation.

Results. During the current clinical study, on the background of a 10-day course of reflexology with an exposure of 10–15 minutes and VICASTIM physiotherapy for 10–15 minutes, the majority of patients experienced regression of post-stroke dysphagia.

Conclusion. According to the results of this study, the method of reflexology as a result of physiotherapy showed a faster recovery of swallowing function in the correction of neurogenic swallowing diseases, which causes cerebral infarction.

Key words: ischemic stroke, rehabilitation, reflexology, dysphagia, physiotherapy

Received: 02.04.2022
Accepted: 18.01.2023
Published: 02.03.2023

For citation: Shoboev A.E., Pavlov P.F., Kirgizova O.Yu. The effect of acupuncture on the correction of post-stroke dysphagia compared to methods of physical influence. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 101-107. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.11

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт остаётся важнейшей медико-социальной проблемой, как в мире, так и в России, что обусловлено высокими показателями заболеваемости, смертности, инвалидизации [1]. По данным статистического анализа, ежегодно в России инсульт поражает около 0,5 млн человек с показателями заболеваемости 3 на 1000 населения [2].

Высокий уровень инвалидизации обусловлен, прежде всего, тяжестью неврологических расстройств, трудно поддающихся коррекции. Дисфагия занимает наиболее значимое место среди неврологических расстройств, причина – инфаркт стволовых структур и базальных ганглий. Несмотря на достижения современной медицины, дисфагия чаще даёт вторичные осложнения в виде аспирационной пневмонии, снижает качество жизни пациента и требует постоянного контроля со стороны медицинского персонала и родственников.

Глотание представляет собой многофазный двигательный процесс, реализующийся посредством произвольных и непроизвольных (рефлекторных) движений мышц головы и шеи, с выделением трёх фаз акта глотания: оральной, фарингеальной и эзофагеальной. Процесс глотания осуществляется 26 мышцами с нервной регуляцией от шести пар черепных нервов: V, VII пары ЧМН с ядерной локализацией на уровне варолиева моста и мозгового ствола, IX–XII пар с локализацией ядер на уровне продолговатого мозга и спинного мозга I–V шейных сегментов.

Дисфагия проявляется нарушением пассажа пищевого комка из ротовой полости в желудок и может иметь как нейрогенный характер, так и механический вследствие, например, новообразования пищевода. [3]. В зависимости от фазы глотания выделяют орофарингеальную и пищеводную дисфагию. Наиболее частый вид дисфагии – орофарингеальная, частота которой может достигать до 81 %, вследствие повреждений центров регуляции акта глотания [4].

Дисфагия довольно часто встречается не только у пожилых, нуждающихся в постороннем уходе, и пациентов, находящихся в палате интенсивной терапии, но и у независимых в быту пожилых людей. Летальность у пациентов с нейрогенной дисфагией, получающих зондовое питание, может достигать 24 % [5]. Согласно данным одного из ведущих реабилитационных центров ООО «Клиника института мозга» (г. Берёзовский, Россия), дисфагия возникает почти у каждого второго пациента, перенёвшего черепно-мозговую травму, и у каждого четвертого – после инсульта [6].

Нейрогенная (двигательная) дисфагия при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК) развивается вследствие ишемического поражения коры головного мозга, базальных ганглиев, ствола головного мозга или мозжечка.

Нейрогенная дисфагия в сочетании с двигательными нарушениями, например, гемипарезом, требует повышенного внимания и тщательной диагностики [7, 8].

Зародившись в древнем Китае, рефлексотерапия имеет глубокую историю и с успехом доказывает свою эффективность в лечении неврологических заболеваний. Актуальность данной темы обусловлена малой изученностью в отечественной и европейской медицине, где представлен небольшой объём опубликованных материалов.

В отечественной медицине имеются данные о положительном влиянии как медикаментозных методов лечения (холинергические препараты – нейромидин, аксамон), так и физиотерапевтических методов (VOCASTIM) [9]. В свою очередь, в зарубежных научных изысканиях имеются данные о проведённых клинических исследованиях по лечению дисфагии методом иглорефлексотерапии. L. Chen и соавт. и W. Xia и соавт. в двух клинических исследованиях изучали воздействие иглорефлексотерапии на восстановление функции глотания. Авторы проводили исследование в остром периоде и раннем восстановительном периоде после инсульта. Период лечения составлял в первом исследовании 7 недель, во втором – 4 недели, где отмечались положительные данные об эффективности иглорефлексотерапии в сравнении с методами стандартного ухода [10, 11]. Исходя из материалов отечественных и зарубежных источников, целью нашего исследования являлось проведение сравнительного анализа традиционных и нетрадиционных методов лечения дисфагии.

ЗАДАЧА ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести клиническое исследование по эффективности иглорефлексотерапии в коррекции дисфагии у больных в остром периоде ишемического инсульта в сравнении с физиотерапией.

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- оценить действие корпоральной акупунктуры на лечение дисфагии у больных в остром периоде ишемического инсульта;
- провести анализ эффективности физиотерапии на восстановление функции глотания у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения;
- сравнить воздействие на восстановительный процесс акта глотания при иглорефлексотерапии и физиотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое клиническое сравнительное исследование проводилось в 2021 г. на двух клинических базах: ГБУЗ «Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко» МЗ Республики Бурятия и ОГБУЗ «Боханская районная больница». Под наблюдением находилось 54 пациента: 27 больных в исследуемой группе

и 27 – в контрольной. Возраст пациентов – 46–78 лет, средний возраст – 63 года. Количество мужчин и женщин в обеих группах было сопоставимо. У большинства пациентов очаг ишемического инсульта локализовался в кортикальных и стволовых структурах и был подтверждён методами нейровизуализации – посредством 16-срезовой МСКТ. В 79 % случаев инсульт верифицирован в бассейне средней мозговой артерии, в 21 % – в участках, кровоснабжаемых из вертебро-базилярного бассейна.

Всем пациентам был проведён неврологический осмотр по общепринятой методике. С целью оценки степени нарушения глотания использовалась балльная шкала, разработанная ООО «Клиника института мозга» (КИМ). Оценка дисфагии проводилась медицинским логопедом до и после сеанса иглорефлексотерапии. Результаты оценивались следующим образом: 0–2 балла – дисфагии нет, диета не ограничена; 3–7 баллов – лёгкая дисфагия, диета с позиционированием; 8–9 баллов – дисфагия средней степени выраженности, мягкая диета с ограничением; 10–15 баллов – тяжёлая степень дисфагии, требуется зондовое питание, фиброларингоскопия, тренировочное кормление.

В 1-й контрольной группе ($n = 27$) пациенты с нарушением глотания получали базисную терапию в сочетании с миостимуляцией мышц лечебным комплексом аппаратом VOCASTIM с использованием пластинчатых электродов. Место воздействия – проекция щитовидного хряща и голосовых связок. Миостимуляция проходила в два этапа: первый, подготовительный – действие импульсным гальваническим током с частотой 8 Гц; второй этап – стимуляция проводится монофазным импульсным током с импульсами треугольной формы, базовая частота 2,5 кГц, продолжительность воздействия – 5–7 минут. Сила импульсного тока подбиралась индивидуально по ощущениям каждого пациента и до появления акта глотательного движения. Продолжительность стимуляции составляла 10–15 минут. Курсовая терапия аппаратом VOCASTIM составила 10 дней. Оценка функции глотания по шкале КИМ проводилась логопедом перед первым сеансом физиолечения и после 10-го сеанса на 14-й день.

Во 2-й исследуемой группе ($n = 27$) проводилась иглорефлексотерапия (ИРТ) в сочетании с базисной терапией 10-дневным сеансом. Процедура ИРТ проводилась с использованием одноразовых игл из нержавеющей стали длиной 5 см диаметром 0,25 мм. Глубина проникновения иглы – от 0,5 до 1 цуня. Длительность сеанса – 10–15 минут. Процедура введения игл проводилась в положении пациента лёжа на кушетке в неподвижном состоянии. Необходимым условием при отборе пациентов в основную и контрольную группу было отсутствие у больных нарушения сознания и выраженных когнитивных нарушений, отсутствие психомоторного возбуждения; пациенты с высоким риском летального исхода не были допущены к исследованию.

Тип исследования – рандомизированный открытый контролируемый. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 11 от 09.11.2021). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в группу: наличие диагностированного ишемического инсульта атеротромботического генеза; возраст не старше 78 лет; оценка по NIHSS не более 20 баллов; отсутствие угнетения сознания (сопор, кома 1–3).

Критерии исключения: злокачественные новообразования, доброкачественные новообразования, расположенные локально в области шеи, глотки, пищевода; лихорадка неясного генеза; туберкулёз в активной стадии; декомпенсация сердечно-лёгочных заболеваний; психические заболевания; нутритивный дефицит 1–3-й ст.

Статистический анализ проводился по критерию Вилкоксона для двух зависимых выборок – шкалы до и после лечения. Разница результатов лечения между двумя группами оценивалась по U-критерию Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе нашего сравнительного клинического исследования на фоне проведённого 10-дневного курса рефлексотерапии с экспозицией 10–15 минут и физиотерапией аппаратом VOCASTIM 10–15 минут у большинства пациентов отмечается регресс таких симптомов, как поперхивание при приёме пищи, боль при глотании, изжога, слюнотечение, нарушение фонации голоса, влажный голос, недоедание.

При оценке функции глотания, оцениваемой по шкале КИМ, дисфагия наблюдалась у 54 больных, из них в 1-й группе у 27 пациентов, получавших терапию VOCASTIM, регистрировалась преимущественно средняя степень нарушения функции глотания, средний бал по шкале КИМ – 7,1; во 2-й группе (27 больных) также регистрировалась в основном умеренная степень нарушения глотания, средний бал составил 7,2. Динамика повторного скрининга оценки глотания по КИМ проводилась на 14-й день лечения. При повторной оценке функции глотания на 14-й день в группе базисного лечения с физиотерапией VOCASTIM средние значения составили 5,5 балла. В исследуемой группе после окончания 10-го сеанса курса иглорефлексотерапии средние значения составили 4,1 балла (рис. 1).

На фоне проведённого курса физиотерапии аппаратом VOCASTIM и иглорефлексотерапии отмечалась статистически значимая эффективность в восстановлении функции глотания Z-критерий Вилкоксона – 4,1 и 4,5 в 1-й и 2-й группах соответственно (табл. 1.)

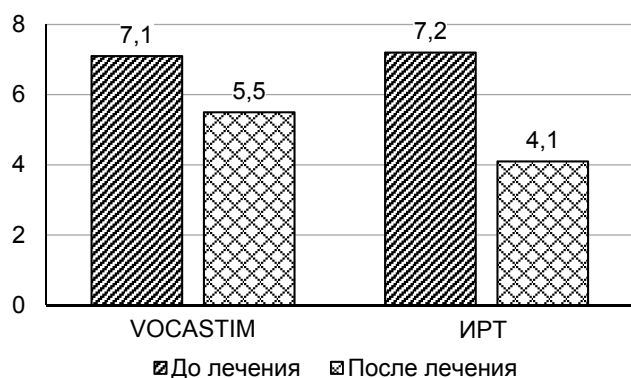


РИС. 1.

Среднее значение тестирования по шкале КИМ до и после лечения

FIG. 1.

Mean value of testing according to the scale of the Clinic of the Brain Institute before and after treatment

ТАБЛИЦА 1

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕПАРАМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА СДВИГОВ В ЗНАЧЕНИИ ПО ШКАЛЕ КИМ ДО И ПОСЛЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 1

THE RESULTS OF NON-PARAMETRIC ANALYSIS OF SHIFTS IN THE VALUE ON THE SCALE OF THE CLINICAL INSTITUTE OF THE BRAIN BEFORE AND AFTER REHABILITATION TREATMENT IN THE STUDY GROUPS

Группы	Z-критерий Вилкоксона	p
1-я группа (базисное + VOCASTIM)	4,1	< 0,001
2-я группа (базисное + ИРТ)	4,5	< 0,0001

Результаты различий в распределении значений между группами пациентов с одинаковым подходом базисной терапии демонстрируют, что показатели восстановления методом иглорефлексотерапии статистически значимо выше, чем при физиотерапии (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕПАРАМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА РАЗЛИЧИЙ В РАСПРЕДЕЛЕНИИ ЗНАЧЕНИЙ ШКАЛ МЕЖДУ 1-й И 2-й ГРУППОЙ ПО КРИТЕРИЮ МАННА – УИТНИ

	Медиана (базисное + ИРТ)	Медиана (базисное + VOCASTIM)	U-критерий	Z-критерий	p
Дисфагия при выписке	4	6	182	3,157	0,0015

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам нашего клинического исследования у пациентов, имеющих нарушение функции глотания, вызванное инфарктом мозга, получены положительные данные при лечении с применением методики ИРТ. При сравнении с данными результатов исследований, проведённых L. Chen и соавт. и W. Xia и соавт. в 2016 г. [10, 11], отмечалось положительное воздействие от более длительного лечения 4–7 недель в сравнении с нашими данными, где общий курс лечения составлял 2 недели терапии. По всей вероятности, полученные данные объясняются разной рецептурой, используемой врачом-иглорефлексотерапевтом при выборе воздействия на активные биологические точки.

Положительный эффект от электрического тока аппарата VOCASTIM обусловлено, вероятнее всего, усилением потока афферентных импульсов от мышц глотки и активизации процессов нейропластичности. Механизм лечебного воздействия нейромышечной электростимуляции, вероятно, связан с принципом моторного обучения, основанным на многократном повторении акта глотания. Во время сеансов нейромышечной терапии за один сеанс электростимуляции пациент совершал до 150 глотательных движений, что в целом оказывало положительное влияние на тонус субментальных групп мышц и как следствие акта глотания в целом, что также подтверждается данным наблюдением.

Роль акупунктуры при восстановлении функции глотания имеет актуальный характер, ввиду высокой распространённости дисфагии среди постинсультных расстройств, а также положительного воздействия по данным проведённых клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Такое неврологическое расстройство после инсульта, как дисфагия, имеет сложный путь восстановления. В данном клиническом исследовании рассматриваются альтернативные способы восстановления функции глотания с применением иглоукалывания, а также физического воздействия.

TABLE 2

THE RESULTS OF NON-PARAMETRIC ANALYSIS OF DIFFERENCES IN THE DISTRIBUTION OF SCALE VALUES BETWEEN GROUPS 1 AND 2 ACCORDING TO THE MANN – WHITNEY TEST

В данном исследовании были апробированы две группы с преимущественно с умеренным нарушением функции глотания, причиной которого был ишемический инсульт. Сравнительный анализ проводился между двумя группами с разными методами лечения дисфагии – методом физиотерапии (аппарат VOCASTIM) и методикой иглоукалывания.

По результатам лечения были выявлены положительные изменения в обеих группах, что доказывает статистически значимую эффективность применения физического и акупунктурного воздействия на восстановление функции глотания.

Стоит отметить, что по результатам данного исследования, метод рефлексотерапии в сравнении с физиотерапией, на наш взгляд, показал более эффективное восстановление, что, вероятно, связано, прежде всего, с системным рефлекторным влиянием на нервно-мышечную систему, участвующую в акте глотания.

По данным полученных результатов, роль рефлексотерапии в восстановлении функции глотания имеет статистически значимую эффективность и может использоваться в коррекции нейрогенных глотательных нарушений, причиной которых является инфаркт мозга, тем самым влияя на улучшение реабилитационного процесса.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Суслина З.А., Пирадов М.А., Домашенко М.А. Инсульт: оценка проблемы (15 лет спустя). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114(11): 5-13.
2. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. *Фундаментальные исследования*. 2012; 8-2: 424-427.
3. Reiser MF, Adam A, Avni F, Bartolozzi C. *Dysphagia: Diagnosis and treatment*. Springer: Science & Business Media; 2012.
4. Rofes L, Vilardell N, Clavé P. Post-stroke dysphagia: Progress at last. *Neurogastroenterol Motil*. 2013; 25(4): 278-282. doi: 10.1111/nmo.12112
5. Schepp SK, Tirschwell DL, Miller RM, Longstreth WT Jr. Swallowing screens after acute stroke: A systematic review. *Stroke*. 2012; 43(3): 869-871. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.638254
6. Белкин А.А., Ершов В.И., Иванова Г.Е. Нарушение глотания при неотложных состояниях – постэкстубационная дисфагия. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; 63(3): 76-82. doi: 10.17116/anaesthesiology201804176
7. Крылов В.В., Гехт А.Б., Григорьев А.Ю., Гринь А.А., Дашьян В.Г., Евзиков Г.Ю., и др. *Нейрохирургия и нейрореаниматология*. М.: АБВ-пресс, 2018.
8. Malagelada JR, Bazzoli F, Boeckstaens G, De Looze D, Fried M, Kahrilas P, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: Dysphagia – global guidelines and cascades

update September 2014. *J Clin Gastroenterol*. 2015; 49(5): 370-378. doi: 10.1097/MCG.0000000000000307

9. Стрельникова И.А., Повереннова И.Е., Неклюдова М.А. Опыт применения аппарата VOCASTIM у больных с дисфагией в остром периоде инсульта. *Практическая медицина*. 2013; 1(66): 66-69.

10. Chen L, Fang J, Ma R, Gu X, Chen L, Li J, et al. Additional effects of acupuncture on early comprehensive rehabilitation in patients with mild to moderate acute ischemic stroke: A multicenter randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2016; 16: 226. doi: 10.1186/s12906-016-1193-y

11. Xia W, Zheng C, Zhu S, Tang Z. Does the addition of specific acupuncture to standard swallowing training improve outcomes in patients with dysphagia after stroke? A randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2016; 30(3): 237-246. doi: 10.1177/0269215515578698

REFERENCES

1. Suslina ZA, Piradov MA, Domashenko MA. Stroke: Assessment of the problem (15 years later). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014; 114(11): 5-13. (In Russ.).
2. Starodubtseva OS, Begicheva SV. Analysis of the incidence of stroke using information technology. *Fundamental Research*. 2012; 8-2: 424-427. (In Russ.).
3. Reiser MF, Adam A, Avni F, Bartolozzi C. *Dysphagia: Diagnosis and treatment*. Springer: Science & Business Media; 2012.
4. Rofes L, Vilardell N, Clavé P. Post-stroke dysphagia: Progress at last. *Neurogastroenterol Motil*. 2013; 25(4): 278-282. doi: 10.1111/nmo.12112
5. Schepp SK, Tirschwell DL, Miller RM, Longstreth WT Jr. Swallowing screens after acute stroke: A systematic review. *Stroke*. 2012; 43(3): 869-871. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.638254
6. Belkin AA, Ershov VI, Ivanova GE. Impairment of swallowing in urgent conditions – postextubation dysphagia. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2018; 63(3): 76-82. (In Russ.). doi: 10.17116/anaesthesiology201804176
7. Krylov VV, Gekht AB, Grigoryev AY, Grin AA, Dashyan VG, Evzikov GYu, et al. *Neurosurgery and neuroreanimatology*. Moscow: ABV-press, 2018. (In Russ.).
8. Malagelada JR, Bazzoli F, Boeckstaens G, De Looze D, Fried M, Kahrilas P, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: Dysphagia – global guidelines and cascades update September 2014. *J Clin Gastroenterol*. 2015; 49(5): 370-378. doi: 10.1097/MCG.0000000000000307
9. Strelnikova IA, Poverennova IE, Neklyudova MA. Experience of VOCASTIM application in patients with acute dysphagic stroke. *Practical Medicine*. 2013; 1(66): 66-69. (In Russ.).
10. Chen L, Fang J, Ma R, Gu X, Chen L, Li J, et al. Additional effects of acupuncture on early comprehensive rehabilitation in patients with mild to moderate acute ischemic stroke: A multicenter randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2016; 16: 226. doi: 10.1186/s12906-016-1193-y
11. Xia W, Zheng C, Zhu S, Tang Z. Does the addition of specific acupuncture to standard swallowing training improve outcomes in patients with dysphagia after stroke? A randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2016; 30(3): 237-246. doi: 10.1177/0269215515578698

Сведения об авторах

Шобоев Андрей Эдуардович – заведующий отделением неврологии для больных с ОНМК, ОГБУЗ «Боханская районная больница», e-mail: shoboev.87@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5538-2419>

Павлов Пётр Фёдорович – врач лечебной физкультуры, врач-иглорефлексотерапевт, ОГБУЗ «Боханская районная больница», e-mail: petr_58@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3679-862X>

Киргизова Оксана Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой рефлексотерапии и косметологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: kirgizova.ok@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1124-0301>

Information about the authors

Andrey E. Shoboev – Head of the Neurology Department for Patients with Acute Cerebrovascular Events, Bokhan District Hospital, e-mail: shoboev.87@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5538-2419>

Petr F. Pavlov – Physical Therapy Doctor, Acupuncturist, Bokhan District Hospital, e-mail: petr_58@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3679-862X>

Oksana Yu. Kirgizova – Head of the Department of Reflexotherapy and Cosmetology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: kirgizova.ok@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1124-0301>

РОЛЬ СПИНАЛЬНОГО ЖИРОВОГО ИНДЕКСА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕПТИЧЕСКОГО СПОНДИЛОДИСЦИТА ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ДЕКОМПРЕССИИ ПОЯСНИЧНЫХ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ

Степанов И.А.^{1,2},
Белобородов В.А.²

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»
Минздрава России (664003, г. Иркутск,

ул. Красного Восстания, 1, Россия)

² ООО «Харлампиевская клиника»
(664025, г. Иркутск, ул. Горького, 8, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Степанов Иван Андреевич,
e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить роль спинального жирового индекса (СЖИ) в прогнозировании риска развития септического спондилодисцита после выполнения чрескожной лазерной декомпрессии (ЧЛДД) поясничных межпозвонковых дисков.

Материал и методы. Выполнено ретроспективное наблюдательное одноцентровое исследование. Изучены различные клинико-инструментальные параметры, в том числе спинальный жировой индекс, потенциально являющиеся факторами риска развития постпроцедурного септического спондилодисцита.

Результаты. В исследование включено 219 пациентов, которым выполнена процедура ЧЛДД по поводу дегенеративного заболевания поясничных межпозвонковых дисков. Средний период послеоперационного наблюдения за респондентами составил $30,8 \pm 13,3$ месяца. Признаки септического спондилодисцита выявлены в 5 (2,28 %) случаях. Многофакторный анализ показал, что III степень операционно-анестезиологического риска по шкале Американского общества анестезиологов (ASA, American Society of Anaesthesiologists) ($p = 0,021$), высокое значение индекса массы тела (более 25 кг/м^2) ($p = 0,043$), а также большое значение СЖИ (свыше 0,7) ($p = 0,037$) статистически значимо связаны с развитием септического спондилодисцита у пациентов, перенёвших процедуру ЧЛДД на поясничном уровне.

Заключение. Значение СЖИ статистически значимо связано с развитием спондилодисцита у пациентов, перенёвших процедуру ЧЛДД по поводу дегенеративного заболевания поясничных межпозвонковых дисков.

Ключевые слова: септический спондилодисцит, спинальный жировой индекс, факторы риска, чрескожная лазерная декомпрессия межпозвонковых дисков

Статья поступила: 11.05.2022

Статья принята: 19.01.2023

Статья опубликована: 02.03.2023

Для цитирования: Степанов И.А., Белобородов В.А. Роль спинального жирового индекса в прогнозировании риска развития септического спондилодисцита после выполнения чрескожной лазерной декомпрессии поясничных межпозвонковых дисков. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 108-116. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.12

THE ROLE OF SPINE ADIPOSE INDEX IN PREDICTING THE RISK FOR SEPTIC SPONDYLODISCITIS AFTER LUMBAR PERCUTANEOUS LASER DISC DECOMPRESSION

Stepanov I.A.^{1,2},
Beloborodov V.A.¹

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

² Kharlampievskaya Clinic
(Gorkogo str. 8, Irkutsk 664025,
Russian Federation)

Corresponding author:
Ivan A. Stepanov,
e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com

ABSTRACT

The aim. To analyze the role of the spine adipose index (SAI) in predicting the risk of septic spondylodiscitis after lumbar percutaneous laser disk decompression (PLDD).

Material and methods. A retrospective observational single-center study was performed. Various clinical and instrumental parameters have been studied, including the spine adipose index, which are potential risk factors for the development of post-procedural septic spondylodiscitis.

Results. The study included 219 patients who underwent PLDD for degenerative lumbar disk disease. The average period of postoperative observation was 30.8 ± 13.3 months. Signs of septic spondylodiscitis were detected in 5 (2.28%) cases. Multivariate analysis showed that III degree of anesthesiological risk by the American Society of Anesthesiologists (ASA) scale ($p = 0.021$), a high value of body mass index (more than 25 kg/m^2) ($p = 0.043$) and a high value of SAI (over 0.7) ($p = 0.037$) are statistically significantly associated with the development of septic spondylodiscitis in patients who underwent lumbar PLDD.

Conclusion. The value of SAI is statistically significantly associated with the development of spondylodiscitis in patients who underwent PLDD for degenerative lumbar disk disease.

Key words: septic spondylodiscitis, spine adipose index, risk factors, percutaneous laser disk decompression

Received: 11.05.2022
Accepted: 19.01.2023
Published: 02.03.2023

For citation: Stepanov I.A., Beloborodov V.A. The role of spine adipose index in predicting the risk for septic spondylodiscitis after lumbar percutaneous laser disc decompression. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 108-116. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.12

ВВЕДЕНИЕ

Септический спондилит представляет собой наиболее распространённый вид инфекционных процессов позвоночного столба, поражающего межпозвоночный диск с прилежащими к нему замыкательными пластинками и телами позвонков [1, 2]. Заболеваемость спондилитом варьирует в широких пределах и составляет от 0,2 до 2,4 случая на 100 000 населения в год [3]. Ряд авторов утверждают, что в последние два десятилетия значительно возросла частота встречаемости гнойных форм спондилита [4–6]. По их мнению, причинами такого роста распространённости гнойного дисцита выступают: увеличение средней продолжительности жизни населения, высокая заболеваемость различными иммунодефицитными состояниями, неконтролируемое применение антибактериальных лекарственных средств, а также неминуемый рост процента выполнения диагностических манипуляций [5, 6].

Лечение и профилактика септического спондилита после выполнения оперативных вмешательств на поясничном отделе позвоночника представляет собой перспективное направление современной спинальной хирургии и ортопедии. Так, развитие бактериального спондилита в раннем послеоперационном периоде ассоциировано с высокой частотой встречаемости неблагоприятных клинических исходов, увеличением сроков госпитализации пациентов и, как следствие, с возрастанием экономических расходов практического здравоохранения [7]. По этой причине поиск новых методов прогнозирования и предупреждения развития септического спондилита после выполнения оперативных вмешательств на пояснично-крестцовом отделе позвоночника является предельно актуальной проблемой.

Известно исследование V.K. Gupta и соавт. [8], посвящённое изучению роли спинального жирового индекса (СЖИ) в прогнозировании риска развития глубоких форм инфекций в области хирургического вмешательства после выполнения операции задней ригидной поясничной стабилизации. СЖИ представляет собой отношение толщины подкожной жировой клетчатки поясничной области к расстоянию между кожным покровом и дужкой позвонка [8] (рис. 1). Авторами данного исследования доказано, что СЖИ играет важную роль в прогнозировании риска развития глубоких форм инфекций в области хирургического вмешательства у пациентов, перенёвших операцию задней поясничной фиксации.

Поиск литературных источников в отечественных и зарубежных научных базах данных продемонстрировал отсутствие сообщений, посвящённых изучению роли СЖИ в прогнозировании риска развития септического спондилита после выполнения чрескожной лазерной декомпрессии межпозвоночных дисков (ЧЛДД) на поясничном уровне, что и явилось побудительным моментом к проведению настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить роль спинального жирового индекса в прогнозировании риска развития септического спондилита после выполнения чрескожной лазерной декомпрессии поясничных межпозвоночных дисков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено ретроспективное наблюдательное одноцентровое исследование в соответствии с международными рекомендациями по проведению и представлению результатов наблюдательных исследований (STROBE, The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [9].

Критерии соответствия

В исследование включены медицинские карты пациентов, которым выполнена процедура поясничной ЧЛДД по поводу дегенеративного заболевания последних.

Критериями включения в исследование являлись:

- 1) возраст респондентов от 18 до 70 лет;
- 2) продолжительность болевого синдрома в нижней части спины и/или нижних конечностях не менее 6 месяцев;
- 3) уровень качества жизни пациентов по Oswestry Disability Index (ODI) менее 30 %;
- 4) неэффективность проводимого консервативного лечения в течение не менее 4–6 недель.

К критериям исключения медицинских карт из исследования относились:

- 1) наличие оперативных вмешательств на позвоночнике в анамнезе;
- 2) выраженный неврологический дефицит;
- 3) спондилолизный или дегенеративный спондилолистез;
- 4) центральный стеноз позвоночного канала;
- 5) беременность;
- 6) наличие хронических инфекционных очагов в организме;
- 7) отсутствие полного спектра клинико-инструментальных данных исследования респондентов;
- 8) утрата связи с респондентами в послеоперационном периоде.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе Центра малоинвазивной хирургии Харлампиевской клиники (Иркутск).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с марта 2021 г. по апрель 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

Процедура ЧЛДД на поясничном отделе позвоночного столба выполнялась по общепринятой методике, в положении пациента лёжа на животе со сгибанием в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, под внутривенной седацией и флуороскопиче-

ским контролем с помощью С-дуги Philips BV Pulsera (Royal Philips Electronics, Нидерланды). Кожа и подкожная жировая клетчатка туго инфильтрировались раствором местного анестетика с последующим парафोरаминальным введением биопсийной иглы Complete Chiba (Strylab, Италия) диаметром 18 G и длиной 20 см по направлению к центру пульпозного ядра межпозвонкового диска. Следующим этапом осуществлялась дискография с помощью рентгенконтрастного лекарственного средства Омнипак (GE Healthcare, Ирландия) с целью выявления структурных изменений фиброзного кольца. После выполнения дискографии осуществлялась лазерная декомпрессия межпозвонкового диска с помощью диодного лазерного аппарата Mediola Compact (Mediola, Беларусь). Параметры лазерного излучения были следующими: длина волны 960 нм, мощность 7 Вт, длительность импульса 0,6 с, длительность паузы 1 с, величина поглощённой энергии 1500 Дж.

Профилактика развития инфекции в области хирургического вмешательства выполнялась в соответствии с клиническими рекомендациями [10] и включала в себя внутривенное применение цефазолина в дозе 1 г.

Процедура выполнялась тремя врачами-нейрохирургами в одном операционном зале с одним инструментальным оборудованием.

Исходы исследования

У исследуемой группы пациентов оценивались следующие клиничко-инструментальные параметры, которые потенциально могут являться факторами риска развития септического спондилодисцита после выполнения ЧЛДД на пояснично-крестцовом уровне: пол; возраст; степень операционно-анестезиологического риска по шкале Американского общества анестезиологов (ASA, American Society of Anaesthesiologists); значение индекса массы тела (ИМТ); курение; сахарный диабет; количество оперированных межпозвонковых дисков; продолжительность оперативного вмешательства; объём кровопотери; толщина подкожной жировой клетчатки; значение СЖИ.

Методы регистрации исходов

Диагноз септического спондилодисцита устанавливался на основании полученных клиничко-инструментальных и лабораторных методов исследований в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации [10]. Толщина подкожной жировой клетчатки и значения СЖИ подсчитывались на стандартных T1- и T2-взвешенных изображениях в сагиттальном режиме с помощью программы Radiant DICOM Viewer (Medixant, Польша) по методу V.K. Gupta и соавт. [8] (рис. 1).

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации [11].

Статистический анализ данных

Непрерывные переменные представлены в виде средних значений (M) и их стандартных отклонений (SD), категориальные переменные – в виде их количества (n) и частоты встречаемости (%). С целью выявления нескорректированной связи между анализируемыми параметрами пациентов и риском развития неудовлетворительных клинических исходов проведён однофакторный анализ. Межгрупповое сравнение категориальных переменных выполнено с помощью критерия Фишера, непрерывных переменных – с помощью t-критерия Стьюдента. Коллинеарность ковариат анализировалась с применением коэффициента корреляции Пирсона. Ковариаты, имеющие статистически значимое влияние, при выполнении однофакторного анализа включены в модель бинарной логистической регрессии для определения достоверных факторов риска развития септического спондилодисцита у пациентов, перенёвших процедуру ЧЛДД на поясничном уровне. Общая оценка согласованности модели и полученных данных оценивалась с помощью теста Хосмера – Лемешова. Статистическую обработку данных проводили с помощью программных обеспечений Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., США) и SPSS 22.0 (IBM Corp., США). Порог статистической значимости p выбран равным 0,05.

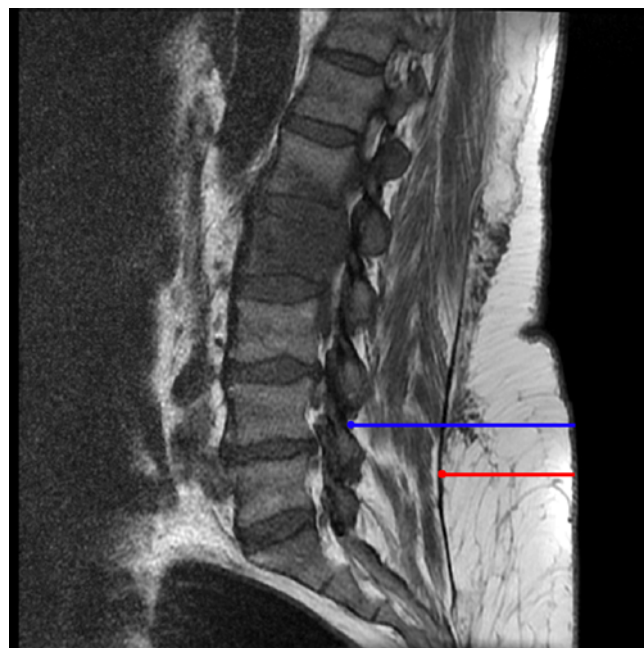


РИС. 1.

Пример расчёта СЖИ по методике V.K. Gupta и соавт. [8] на основании полученного T2-взвешенного изображения пояснично-крестцового отдела позвоночника с признаками септического спондилодисцита на уровне $L_{III}-L_{IV}$ в сагиттальном срезе после выполнения ЧЛДД

FIG. 1.

An example of the calculation of SAI according to the method of V.K. Gupta et al. [8] based on the obtained T2 weighted image of the lumbosacral spine with signs of septic spondylodiscitis at the $L_{III}-L_{IV}$ level in the sagittal section after PLDD

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Согласно критериям соответствия, в настоящее исследование включено 219 пациентов, которым выполнена процедура ЧЛДД по поводу дегенеративного заболевания поясничных межпозвонковых дисков. Средний период послеоперационного наблюдения за респондентами составил $30,8 \pm 13,3$ месяца. Признаки септического спондилодисцита выявлены у 5 (2,28 %) пациентов. В 4 случаях возбудителем являлся *Staphylococcus aureus* и в 1 случае этиологическим агентом выступила *Escherichia coli*. Общая характеристика пациентов, включённых в настоящее исследование, представлена в таблице 1.

Однофакторный анализ данных

Выполненный однофакторный анализ влияния различных параметров на риск развития инфекционного спондилодисцита у пациентов с дегенеративным заболеванием поясничных межпозвонковых дисков после выполнения ЧЛДД продемонстрировал следующие результаты. Высокая степень операционно-анестезиологического риска по шкале ASA (III степень) ($p = 0,029$), наличие сахарного диабета ($p = 0,037$), высокое значение ИМТ

(более 25 кг/м^2) ($p = 0,024$), а также выраженная толщина подкожной жировой клетчатки (более 40 мм) ($p = 0,032$) и высокое значение СЖИ (свыше 0,7) ($p = 0,025$) ассоциируются у исследуемой группы респондентов с развитием спондилодисцита (табл. 2).

Результаты многофакторного анализа данных

На основании результатов однофакторного анализа построена модель бинарной логистической регрессии с включением параметров, которые статистически значимо ассоциированы с развитием инфекционного спондилодисцита у изучаемой группы пациентов (табл. 3).

Согласно построенной модели, III степень операционно-анестезиологического риска по шкале ASA ($p = 0,021$), высокое значение ИМТ (более 25 кг/м^2) ($p = 0,043$), а также большое значение СЖИ (свыше 0,7) ($p = 0,037$) статистически значимо связаны с развитием септического спондилодисцита у пациентов, перенёвших процедуру ЧЛДД по поводу дегенеративного заболевания межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника. Тест Хосмера – Лемешова продемонстрировал высокую степень согласованности построенной модели и полученных данных ($\chi^2 = 4,118$; $p = 0,576$).

ТАБЛИЦА 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕСПОНДЕНТОВ, ВКЛЮЧЁННЫХ В КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Параметры	n	%
Пол: мужской/женский	115/104	52,5/47,5
Возраст (M $\pm$ SD)	53,7 $\pm$ 8,1	–
Курение: да/нет	107/112	48,8/51,2
Наличие сахарного диабета: да/нет	36/183	16,4/83,6
Значение индекса массы тела, кг/м^2 (M $\pm$ SD)	25,3 $\pm$ 12,1	–
Степень операционно-анестезиологического риска по шкале ASA		
I степень	177	80,8
II степень	31	14,1
III степень	11	5,1
Количество оперированных межпозвонковых дисков		
1	166	75,7
2	44	20
≥ 3	9	4,3
Продолжительность оперативного вмешательства, мин (M $\pm$ SD)	21,4 $\pm$ 14,8	–
Объём кровопотери, мл (M $\pm$ SD)	11,5 $\pm$ 4,2	–
Толщина подкожной жировой клетчатки, мм (M $\pm$ SD)	39,7 $\pm$ 16,6	–
Значение СЖИ (M $\pm$ SD)	0,5 $\pm$ 0,3	–

TABLE 1

GENERAL CHARACTERISTICS OF THE RESPONDENTS INCLUDED IN THE CLINICAL STUDY

ТАБЛИЦА 2
РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОФАКТОРНОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ

TABLE 2
RESULTS OF UNIVARIATE ANALYSIS

Параметры	<i>p</i>
Мужской пол	0,61
Женский пол	0,74
Возраст (60 лет и старше)	0,51
Курение	0,23
Наличие сахарного диабета	0,037
Значение индекса массы тела (более 25 кг/м ²)	0,024
Степень операционно-анестезиологического риска по шкале ASA	
I степень	0,26
II степень	0,18
III степень	0,029
Количество оперированных межпозвонковых дисков	
1	0,74
2	0,48
≥ 3	0,35
Продолжительность оперативного вмешательства (более 20 мин)	0,85
Объем кровопотери (более 15 мл)	0,97
Толщина подкожной жировой клетчатки (более 40 мм)	0,032
Значение СЖИ (свыше 0,7)	0,025

ТАБЛИЦА 3
РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСТРОЕНИЯ МОДЕЛИ БИНАРНОЙ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ

TABLE 3
RESULTS OF BUILDING A BINARY LOGISTIC REGRESSION MODEL

Параметры	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Курение	1,69 (0,65–4,31)	0,75
Наличие сахарного диабета	1,18 (0,33–3,53)	0,42
Значение индекса массы тела (более 25 кг/м ²)	0,81 (0,28–2,29)	0,043
Степень операционно-анестезиологического риска по шкале ASA (III)	0,97 (0,96–1,17)	0,021
Толщина подкожной жировой клетчатки (более 40 мм)	0,85 (0,67–1,12)	0,54
Значение СЖИ (свыше 0,7)	0,99 (0,92–1,06)	0,038

Примечание. ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённое исследование наглядно продемонстрировало, что высокое значение СЖИ является статистически значимым фактором риска развития септического спондилита после выполнения ЧЛДД на пояснично-крестцовом уровне. Выполненный поиск литературных источников в научных базах данных PubMed,

Medline, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary показал наличие нескольких сообщений, подтверждающих влияние значений СЖИ на риск развития инфекций в области хирургического вмешательства у пациентов, перенёвших операцию задней ригидной поясничной стабилизации [12], переднюю шейную дискэктомию с фиксацией [13], а также эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов [14]. Аналогичных исследова-

ний в отношении риска развития дисцита после выполнения процедуры ЧЛДД нами не обнаружено.

Прочими изученными факторами риска развития септического спондилодисцита у пациентов, перенёвших ЧЛДД, выступают высокая степень операционно-анестезиологического риска по шкале ASA и большое значение ИМТ. Аналогичные результаты получены в клинических сериях A. Marquez-Lara и соавт. [15], J.J. Lee и соавт. [12], а также в работе A.O. Mehta и соавт. [16]. Однако в указанных исследованиях также изучались группы респондентов, перенёвших открытые декомпрессивно-стабилизирующие оперативные вмешательства на шейном и поясничном отделах позвоночного столба. По мнению авторов обозначенных наблюдений, пациенты с высокими значениями ИМТ с выраженной толщиной подкожной жировой клетчатки относятся к группе высокого риска развития инфекций в области хирургического вмешательства, в том числе и глубокой локализации [15, 16]. Это связано с особенностями выполнения хирургического доступа и создания необходимого манипуляционного тканевого коридора к структурам позвоночника. Как правило, у такой группы пациентов выполняется широкий кожный разрез с последующей длительной установкой ранорасширителя. Всё это может приводить к обсеменению операционной раны кожной микрофлорой, а установленный ретрактор на длительное время вызывает ишемию тканевого массива с формированием очагов некроза, что в последующем лишь усиливает активность инфекционного процесса [17].

Патогенез септического спондилодисцита после выполнения ЧЛДД тесно связан с несколькими факторами. Так, недостаточная антисептическая обработка кожного покрова перед выполнением процедуры ЧЛДД на поясничном уровне способствует прямому попаданию инфекционного агента в толщу межпозвонкового диска, а у пациентов с выраженной толщиной подкожной жировой клетчатки – дополнительному распространению в ней микроорганизмов и, как следствие, генерализации воспалительного процесса [18]. Также одним из важнейших путей проникновения микроорганизмов в ткань межпозвонкового диска, выступает гематогенное распространение из первичных источников острого или хронического инфекционного процесса. Нарушение кровоснабжения замыкательных пластинок со снижением диффузии питательных веществ в фиброзное кольцо и пульпозное ядро неминуемо приводит к ослаблению иммунного надзора и немедленному развитию инфекционного процесса при попадании бактерий и/или грибов в межпозвонковый диск [19].

Ограничения исследования

Безусловно, настоящее исследование не лишено недостатков. Во-первых, исследование имеет ретроспективный характер и включает в себя незначительное количество пациентов, что не могло не отразиться на результатах статистического анализа полученных данных. Во-вторых, авторами не изучена микробиологическая характеристика выявленных случаев септического спондилодисцита после выполнения процедуры ЧЛДД на пояснично-крестцовом отделе позвоночника. И в-третьих,

в анализ включены несколько МРТ-грамм в сагиттальной плоскости, имеющие артефакты, которые могли повлиять на результаты подсчёта значений толщины подкожной жировой клетчатки и, как следствие, СЖИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование показало, что высокое значение ИМТ (более 25 кг/м²), а также большое значение СЖИ (свыше 0,7) статистически значимо связаны с развитием спондилодисцита у пациентов, перенёвших процедуру ЧЛДД по поводу дегенеративного заболевания поясничных межпозвонковых дисков. По нашему мнению, пациентам, которые имеют перечисленные выше факторы риска развития дисцита, необходимо проводить предоперационную антибиотикопрофилактику с тщательной обработкой кожного покрова антисептическими растворами, и пункцию межпозвонкового диска осуществлять с небольшим отведением кожного покрова с целью создания «ломаного» хирургического коридора. Бесспорно, для более объективной оценки предложенных мер профилактики развития септического спондилодисцита у пациентов, подвергнутых ЧЛДД на поясничном уровне, необходимо проведение крупных мультицентровых проспективных исследований с включением большего количества респондентов.

Финансирование

Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Márquez Sánchez P. Spondylodiscitis. *Radiologia*. 2016; 58(1): 50-59. doi: 10.1016/j.rx.2015.12.005
2. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: Update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65(3): 11-24. doi: 10.1093/jac/dkq303
3. Gerometta A, Bittan F, Rodriguez Olaverri JC. Postoperative spondylodiscitis. *Int Orthop*. 2012; 36(2): 433-438. doi: 10.1007/s00264-011-1442-0
4. Herren C, Jung N, Pishnamaz M, Breuninger M, Siewe J, Sobottke R. Spondylodiscitis: Diagnosis and treatment options. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114(51-52): 875-882. doi: 10.3238/arztebl.2017.0875
5. Винокуров А.С., Беленькая О.И., Юдин А.Л., Ким А.В. Современная диагностика спондилодисцитов: основные КТ- и МР-признаки. *Лучевая диагностика и терапия*. 2019; (1): 39-47.
6. Gentile L, Benazzo F, De Rosa F, Boriani S, Dallagiacoma G, Franceschetti G, et al. A systematic review: Characteristics, complications and treatment of spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23(Suppl 2): 117-128. doi: 10.26355/eur-rev_201904_17481

7. Zarghooni K, Rölinghoff M, Sobottke R, Eysel P. Treatment of spondylodiscitis. *Int Orthop*. 2012; 36(2): 405-411. doi: 10.1007/s00264-011-1425-1
8. Gupta VK, Zhou Y, Manson JF, Watt JP. Radiographic spine adipose index: An independent risk factor for deep surgical site infection after posterior instrumented lumbar fusion. *Spine J*. 2021; 21(10): 1711-1717. doi: 10.1016/j.spinee.2021.04.005
9. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014; 12(12): 1495-1499. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.07.013
10. Ассоциация нейрохирургов России. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению воспалительных заболеваний позвоночника и спинного мозга*. М.; 2015.
11. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013; 310(20): 2191-2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053
12. Lee JJ, Odeh KI, Holcombe SA, Patel RD, Wang SC, Goulet JA, et al. Fat thickness as a risk factor for infection in lumbar spine surgery. *Orthopedics*. 2016; 39: 1124-1128. doi: 10.3928/01477447-20160819-05
13. Mehta A, Babu R, Sharma R, Karikari IO, Grunch B, Owens TR, et al. Thickness of subcutaneous fat as a risk factor for infection in cervical spine fusion surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95(4): 323-328. doi: 10.2106/JBJS.L.00225
14. Watts CD, Houdek MT, Wagner MD, Taunton MJ. Subcutaneous fat thickness is associated with early reoperation and infection after total knee arthroplasty in morbidly obese patients. *J Arthroplasty*. 2016; 31(8): 1788-1791. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.008
15. Marquez-Lara A, Nandyala SV, Sankaranarayanan S, Noureldin M, Singh K. Body mass index as a predictor of complications and mortality after lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014; 39(10): 798-804. doi: 10.1097/BRS.0000000000000232
16. Mehta AO, Babu R, Karikari IO, Grunch B, Agarwal VJ, Owens TR, et al. The distribution of body mass as a significant risk factor for lumbar spinal fusion postoperative infections. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012; 37(19): 1652-1656. doi: 10.1097/BRS.0b013e318241b186
17. Tan T, Lee H, Huang MS, Rutges J, Marion TE, Mathew J, et al. Prophylactic postoperative measures to minimize surgical site infections in spine surgery: Systematic review and evidence summary. *Spine J*. 2020; 20(3): 435-447. doi: 10.1016/j.spinee.2019.09.013
18. Mueller K, Zhao D, Johnson O, Sandhu FA, Voyadzis JM. The difference in surgical site infection rates between open and minimally invasive spine surgery for degenerative lumbar pathology: A retrospective single center experience of 1442 cases. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2019; 16(6): 750-755. doi: 10.1093/ons/opy221
19. Cottle L, Riordan T. Infectious spondylodiscitis. *J Infect*. 2008; 56(6): 401-412. doi: 10.1016/j.jinf.2008.02.005
20. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: Update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65(3): 11-24. doi: 10.1093/jac/dkq303
21. Gerometta A, Bittan F, Rodriguez Olaverri JC. Postoperative spondylodiscitis. *Int Orthop*. 2012; 36(2): 433-438. doi: 10.1007/s00264-011-1442-0
22. Herren C, Jung N, Pishnamaz M, Breuninger M, Siewe J, Sobottke R. Spondylodiscitis: Diagnosis and treatment options. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114(51-52): 875-882. doi: 10.3238/arztebl.2017.0875
23. Vinokurov AS, Belenkaya OI, Yudin AL, Kim AV. Spondylodiscitis diagnostics in nowadays: Basic CT and MRI signs. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2019; (1): 39-47. (In Russ.).
24. Gentile L, Benazzo F, De Rosa F, Boriani S, Dall'agiacoma G, Franceschetti G, et al. A systematic review: Characteristics, complications and treatment of spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23(Suppl 2): 117-128. doi: 10.26355/eurrev_201904_17481
25. Zarghooni K, Rölinghoff M, Sobottke R, Eysel P. Treatment of spondylodiscitis. *Int Orthop*. 2012; 36(2): 405-411. doi: 10.1007/s00264-011-1425-1
26. Gupta VK, Zhou Y, Manson JF, Watt JP. Radiographic spine adipose index: An independent risk factor for deep surgical site infection after posterior instrumented lumbar fusion. *Spine J*. 2021; 21(10): 1711-1717. doi: 10.1016/j.spinee.2021.04.005
27. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014; 12(12): 1495-1499. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.07.013
28. Association of Neurosurgeons of Russia. *Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of inflammatory diseases of the spine and spinal cord*. Moscow; 2015. (In Russ.).
29. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013; 310(20): 2191-2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053
30. Lee JJ, Odeh KI, Holcombe SA, Patel RD, Wang SC, Goulet JA, et al. Fat thickness as a risk factor for infection in lumbar spine surgery. *Orthopedics*. 2016; 39: 1124-1128. doi: 10.3928/01477447-20160819-05
31. Mehta A, Babu R, Sharma R, Karikari IO, Grunch B, Owens TR, et al. Thickness of subcutaneous fat as a risk factor for infection in cervical spine fusion surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95(4): 323-328. doi: 10.2106/JBJS.L.00225
32. Watts CD, Houdek MT, Wagner MD, Taunton MJ. Subcutaneous fat thickness is associated with early reoperation and infection after total knee arthroplasty in morbidly obese patients. *J Arthroplasty*. 2016; 31(8): 1788-1791. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.008
33. Marquez-Lara A, Nandyala SV, Sankaranarayanan S, Noureldin M, Singh K. Body mass index as a predictor of complications and mortality after lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014; 39(10): 798-804. doi: 10.1097/BRS.0000000000000232
34. Mehta AO, Babu R, Karikari IO, Grunch B, Agarwal VJ, Owens TR, et al. The distribution of body mass as a significant risk factor for lumbar spinal fusion postoperative infections. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012; 37(19): 1652-1656. doi: 10.1097/BRS.0b013e318241b186
35. Tan T, Lee H, Huang MS, Rutges J, Marion TE, Mathew J, et al. Prophylactic postoperative measures to minimize surgical site infections in spine surgery: Systematic review and evidence summary. *Spine J*. 2020; 20(3): 435-447. doi: 10.1016/j.spinee.2019.09.013

REFERENCES

1. Márquez Sánchez P. Spondylodiscitis. *Radiologia*. 2016; 58(1): 50-59. doi: 10.1016/j.rx.2015.12.005

cal site infections in spine surgery: Systematic review and evidence summary. *Spine J.* 2020; 20(3): 435-447. doi: 10.1016/j.spinee.2019.09.013

18. Mueller K, Zhao D, Johnson O, Sandhu FA, Voyadzis JM. The difference in surgical site infection rates between open and mini-

minally invasive spine surgery for degenerative lumbar pathology: A retrospective single center experience of 1442 cases. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2019; 16(6): 750-755. doi: 10.1093/ons/opy221

19. Cottle L, Riordan T. Infectious spondylodiscitis. *J Infect.* 2008; 56(6): 401-412. doi: 10.1016/j.jinf.2008.02.005

Сведения об авторах

Степанов Иван Андреевич – ассистент кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-нейрохирург Центра малоинвазивной хирургии, ООО «Харлампиевская клиника», e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9039-9147>

Белобородов Владимир Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России e-mail: BVA555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3299-1924>

Information about the authors

Ivan A. Stepanov – Teaching Assistant at the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University; Neurosurgeon at the Centre of Minimally Invasive Surgery, Kharlampievskaya Clinic, e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9039-9147>

Vladimir A. Beloborodov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: BVA555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3299-1924>

Вклад авторов:

Степанов И.А. – обзор литературы; поиск литературных источников; сбор клинического материала; обработка, анализ и интерпретация данных; статистическая обработка материала; написание текста.

Белобородов В.А. – разработка дизайна исследования; определение цели и задач исследования; научное редактирование; утверждение рукописи для публикации.

ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

ПРЕДШЕСТВЕННИКИ, ПУТИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ ВУЛЬВЫ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Пахарукова М.И.^{1,2},
Юшков Б.Г.²,
Бейкин Я.Б.^{1,2}

¹ ГАУЗ СО «Клинико-диагностический
центр город Екатеринбург»
(620144, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, 78-В,
Россия)

² ФГБУН Институт иммунологии
и физиологии УрО РАН
(620049, г. Екатеринбург,
ул. Первомайская, 106, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Пахарукова Мария Игоревна,
e-mail: Pakharukovami@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В обзоре проанализированы и обобщены результаты исследований, изучающих патогенез плоскоклеточного рака вульвы и особенности его диагностики, рассмотрены предшествующие состояния и молекулярные подтипы карцином. Несмотря на относительно низкую встречаемость опухоли, за последние несколько десятилетий отмечается тенденция к росту заболеваемости, в том числе среди молодых женщин. Согласно последней классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей нижнего отдела генитального тракта от 2020 г., плоскоклеточный рак вульвы подразделяется на ассоциированный с вирусом папилломы человека (ВПЧ) и ВПЧ-независимый. В то время как морфологически эти карциномы часто являются сходными, механизмы канцерогенеза, предшественники, а также клинические исходы у них различны. Только лишь обнаружение ДНК вируса в опухоли недостаточно для установки ВПЧ-статуса. В то же время иммуногистохимическое обнаружение экспрессии белков p16 и p53 позволяет не только разделить два патогенетических пути канцерогенеза, но и выявить его молекулярные подтипы. Получены данные о том, что экспрессию p16 и p53 возможно также использовать в качестве молекулярных маркеров прогноза заболевания. В настоящее время тактика лечения и наблюдения пациенток не зависит от ВПЧ-статуса карциномы, однако результаты исследований последних лет говорят о том, что женщины с ВПЧ-положительным раком вульвы имеют значительно более высокие показатели выживаемости и меньший риск возникновения рецидивов. Понимание механизмов канцерогенеза и усовершенствование его диагностики позволит улучшить оценку индивидуального риска прогресса предопухолевых состояний, а также исход и возникновение рецидива опухоли.

Ключевые слова: плоскоклеточная карцинома вульвы, интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, p16, p53

Статья поступила: 23.05.2022

Статья принята: 10.01.2023

Статья опубликована: 02.03.2023

Для цитирования: Пахарукова М.И., Юшков Б.Г., Бейкин Я.Б. Предшественники, пути канцерогенеза и молекулярные маркеры плоскоклеточной карциномы вульвы. Литературный обзор. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 117-126. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.13

PRECURSORS, PATHWAYS OF CARCINOGENESIS AND MOLECULAR MARKERS OF VULVAR SQUAMOUS CELL CARCINOMA. LITERATURE REVIEW

Pakharukova M.I. ^{1, 2},
Yushkov B.G. ²,
Beikin Ya.B. ^{1, 2}

¹ Clinical Diagnostic Center
of Yekaterinburg (8 Marta str. 78-B,
Yekaterinburg 620144, Russian Federation)

² Institute of Immunology and Physiology,
Ural Branch of the Russian Academy
of Sciences (Pervomaiskaya str. 106,
Yekaterinburg 620049, Russian Federation)

Corresponding author:
Maria I. Pakharukova,
e-mail: Pakharukovami@gmail.com

ABSTRACT

The review analyzes and summarizes the results of the studies on the pathogenesis of vulvar squamous cell carcinoma and its diagnostic features, reviews precursors and molecular subtypes of carcinomas. Despite the relatively low incidence of this tumor, over the past few decades, there has been an upward trend in its incidence, including the incidence among young women. According to the latest World Health Organization classification of lower genital tumors from 2020, vulvar squamous cell carcinoma is divided into human papillomavirus (HPV) associated and HPV-independent. While these carcinomas are often morphologically similar, their mechanisms of carcinogenesis, precursors, and clinical outcomes are different. Just the detection of virus DNA in a tumor is not enough to establish HPV status. Meanwhile immunohistochemical detection of the expression of p16 and p53 proteins allows not only to separate two pathogenetic pathways of carcinogenesis, but also to identify its molecular subtypes. The data on the possible use of p16 and p53 expression as the disease prognosis molecular markers have been obtained. Currently, the tactics of treatment and monitoring patients does not depend on the HPV status of carcinoma; however, the results of recent studies suggest that women with HPV positive vulvar cancer have significantly higher survival rates and a lower risk of recurrence. Understanding the mechanisms of carcinogenesis and improving its diagnosis will advance the assessment of the individual risk of the progression of precancerous lesions, as well as the outcome and the occurrence of tumor recurrence.

Key words: vulvar squamous cell carcinoma, intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, p16, p53

Received: 23.05.2022

Accepted: 10.01.2023

Published: 02.03.2023

For citation: Pakharukova M.I., Yushkov B.G., Beikin Ya.B. Precursors, pathways of carcinogenesis and molecular markers of vulvar squamous cell carcinoma. Literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 117-126. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.13

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что плоскоклеточный рак вульвы (ПРВ) является редкой злокачественной опухолью, в последнее десятилетие внимание всё большего числа исследователей сосредоточено на изучении его патогенетических механизмов, молекулярных событий канцерогенеза, а также поиске надёжных прогностических биомаркеров заболевания [1–8]. В 2020 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала новую классификацию опухолей нижнего отдела генитального тракта, согласно которой плоскоклеточные карциномы вульвы (ПКВ) подразделяются на ассоциированные с вирусом папилломы человека (ВПЧ) и ВПЧ-независимые [9]. В отличие от плоскоклеточной карциномы шейки матки, которая в большинстве случаев связана с ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) [10–12], плоскоклеточный рак вульвы чаще является ВПЧ-независимым; его молекулярные механизмы до сих пор остаются малоизученными [13, 14]. В настоящее время тактика лечения и наблюдения пациенток с установленным диагнозом ПРВ зависит только от стадии заболевания и соматического статуса [15, 16]. Однако результаты крупных исследований последних лет говорят о том, что женщины с ВПЧ-положительной плоскоклеточной карциномой вульвы имеют значительно более высокие показатели общей выживаемости и меньший риск возникновения рецидивов [2, 6]. В то же время ряд авторов в своих работах не приходят к выводу о различиях прогноза в зависимости от механизма патогенеза [17–19]. Различия в результатах исследований могут быть связаны с отсутствием стандартизированного набора методов диагностики ВПЧ-статуса. Несмотря на высокую чувствительность метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), его результаты нельзя интерпретировать как достаточные, так как только лишь обнаружение ДНК ВПЧ ВКР не является доказательством его роли в процессе малигнизации [20, 21]. Согласно последним исследованиям, иммуногистохимическое (ИГХ) обнаружение экспрессии белков p16 и p53 позволяет не только разделить два патогенетических пути канцерогенеза наружных половых органов [22–24], но и использовать их в качестве прогностических маркеров [5, 7, 25]. Таким образом, понимание патогенетических механизмов, совершенствование методов диагностики, а также определение прогноза заболевания обосновывают необходимость детального и дальнейшего изучения вопроса.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Охарактеризовать сходства и различия между ВПЧ-ассоциированной и ВПЧ-независимой плоскоклеточной карциномой вульвы; рассмотреть вероятные и известные на сегодняшний день пути канцерогенеза, предшественники, а также особенности их диагностики.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ДВУХ ТИПОВ КАРЦИНОМ

ВПЧ-ассоциированные карциномы. Вирус папилломы человека является самой распространённой инфекцией, передаваемой половым путём [12, 26]. Однако в большинстве случаев он является транзитным, и в последующем вирус элиминируется из организма, не трансформируя клетки [27]. Вирусная интеграция в геном клетки – это важное событие канцерогенеза, приводящее к повышенной экспрессии основных вирусных протеинов Е6 и Е7, которые в свою очередь инактивируют два опухолевых супрессора, а именно p53 и белок ретинобластомы (pRb) [14, 27, 28]. Е6 образует тройной комплекс с Е6-ассоциированным белком (Е6АР) и p53, изменяя функциональную способность p53 и вызывая деградацию этого клеточного белка посредством пути протеолиза, опосредованного убиквитином, что приводит к отсутствию остановки клеточного цикла [29, 30]. Е7 связывается с pRb, что приводит к маркировке pRb для деградации, тем самым высвобождая из комплекса pRb-E2F транскрипционный фактор E2F, регулирующий клеточную пролиферацию, вследствие чего возникает неконтролируемое деление клетки [29, 31]. Комплекс Rb/E2F ингибирует транскрипцию нескольких генов, включая ген *CDKN2A*, кодирующий p16INK4a (p16). Следовательно, расщепление членов семейства Rb белком Е7 приводит к гиперэкспрессии p16 за счёт высвобождения гена *CDKN2A* [14, 27]. Повышение экспрессии белка p16 возникает как попытка управления неконтролируемым клеточным делением, которое опосредовано нарушением пути pRb. Однако передаче сигналов для остановки клеточного цикла также противодействует Е7-опосредованная активация циклинов А и Е [32]. Ускоренная пролиферация клеток, вызванная онкобелками ВПЧ высокого риска, способствует накоплению генетических дефектов, таких как делеции, амплификации, транслокации и хромосомные перестройки, и приводит к мутированию клеток [29].

ВПЧ-независимые карциномы. В отличие от относительно большого количества данных о патогенезе ВПЧ-ассоциированных опухолей, ВПЧ-независимый путь ПКВ изучен гораздо хуже, а молекулярные механизмы, участвующие в развитии такой ПКВ, ещё не полностью выяснены [14, 28]. Согласно исследованиям, этиологически не связанные с ВПЧ карциномы чаще содержат мутации в гене-супрессоре опухоли *TP53*. Продуктом данного гена является белок p53 (p53wt), функцией которого являются предотвращение репликации ДНК и запуск апоптоза в клетках с аномальной ДНК. Тем самым сохраняется стабильность генома и не допускаются мутационные изменения [1, 7, 33]. Миссенс-мутации в *TP53* приводят к накоплению мутантного белка p53 (p53mut) в ядрах клеток, устойчивому к деградации и не способному выполнять свои функции [7, 34]. Согласно исследованиям, от 67 до 80 % всех ВПЧ-независимых опухолей имели мутации в этом гене [1, 25, 35, 36]. При этом они считаются ранним событием канцерогенеза, так как обнаружены и в предшествующих поражениях [28, 37]. Стоит отме-

титель, что мутации в гене *TP53* могут встречаться и в ВПЧ-ассоциированных карциномах, хоть и значительно реже (около 25 % случаев). Однако вероятнее, что эти изменения связаны с прогрессированием опухоли, а не с иницированием процесса [29, 33].

Исследования, проведённые с помощью методов секвенирования нового поколения, показали, что вторым по частоте мутированным геном является *CDKN2A*, составляя около 30–40 % всех генетических изменений. В результате его мутации *p16*, кодируемый им, инактивируется, что приводит к нарушению клеточного цикла [18, 29, 33]. Предполагается, что сочетание мутаций в генах *TP53* и *CDKN2A* коррелирует со значительно худшим прогнозом заболевания [1, 38]. Также при ВПЧ-независимом канцерогенезе выявлены мутации *HRAS*, *PIK3CA*, *PTEN* и *NOTCH1* [8, 29, 39]. В то время как некоторые исследования предполагают, что опухоли, не зависящие от ВПЧ, имеют большую мутационную нагрузку [25, 40], другие серии [13, 39] указали, что мутационная нагрузка существенно не зависит от статуса ВПЧ. Возможно, это связано с различиями в методах установления ВПЧ-статуса опухоли и использовании разных молекулярных маркеров.

В 2017 г. L.S. Nooij с коллегами в своей работе при помощи геномного секвенирования подтвердили третий молекулярный подтип ПКВ, независимый от ВПЧ и мутации *TP53* [25]. Группа включала в себя 43 образца из выборки в 236 обследуемых (18 %) и показала самую высокую частоту мутаций *NOTCH1* и *HRAS*. *NOTCH1* – это трансмембранный рецептор, участвующий в дифференцировке и пролиферации клеток. Ген *HRAS* участвует в пути *PIK3CA/AKT/mTOR*, осуществляющем регуляцию процессов деления клетки и её апоптоза. Их мутации, вероятно, могут приводить к передаче сигналов, активирующих клеточную пролиферацию и ингибирующих гибель клеток. Механизм канцерогенеза в этой группе малопонятен и требует дальнейшего изучения [22, 24]. Позже другими авторами также был выявлен данный подтип опухолей, однако с разной частотой встречаемости – от 4 % [41] и 10 % [22] до 25,7 % [23]. В исследовании К.Е. Kortekaas и соавт. 63 (15 %) случая из 413 изученных образцов не были связаны с ВПЧ и мутацией *TP53* [5], в то время как L. Woelber с коллегами получили данный подтип в 116 из 411 карцином (28 %) [24].

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ СОСТОЯНИЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Вульварная интраэпителиальная неоплазия. Развитие инвазивной карциномы – это медленный, многоступенчатый процесс, происходящий в течение многих лет [14]. Интраэпителиальная неоплазия вульвы (VIN, vulvar intraepithelial neoplasia) является неинвазивным плоскоклеточным повреждением и одним из самых частых предшественников плоскоклеточного рака вульвы. ВПЧ-ассоциированные карциномы обычно развиваются из плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени (HSIL, high-

grade squamous intraepithelial lesion), ранее известного как интраэпителиальная неоплазия вульвы обычного типа (uVIN, usual vulvar intraepithelial neoplasia), тогда как ВПЧ-независимые возникают из предракового поражения, называемого дифференцированным VIN (dVIN, differentiated vulvar intraepithelial neoplasia) [42, 43].

Согласно исследованиям, частота выявления HSIL значительно выше, чем dVIN (90–95 % против 5–10 % соответственно), однако вероятность прогресса до инвазивной карциномы выше в группе у пациенток с диагностированной дифференцированной неоплазией. Показатели риска злокачественной трансформации вульвы составляют до 15 % у женщин с нелеченными HSIL, ниже 5 % – для HSIL после лечения и приблизительно 30 % – для пациенток с dVIN [44, 45]. Кроме того, dVIN ассоциируется с более коротким временем прогрессирования. В исследовании S.M. Bigby и соавт. средний интервал между биопсией dVIN и диагностикой плоскоклеточной карциномы составлял 43,5 месяца (диапазон 8–102 месяца) [46]. Схожие показатели показало другое исследование, включавшее 1826 женщин с HSIL и 67 женщин с dVIN; у последних был более высокий риск прогрессирования до злокачественного новообразования (32,8 % против 5,7 % соответственно), что происходило в среднем через 22,8 месяца по сравнению с 41,4 месяца для HSIL [47].

Морфологические изменения при HSIL сходны со всеми ВПЧ-ассоциированными интраэпителиальными поражениями, например, как при цервикальной дисплазии высокой степени. Диспластические изменения затрагивают, как правило, всю толщину эпителия, характеризуются выраженным клеточным полиморфизмом, а также нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения с гиперхромией ядер. Характерно наличие койлоцитарных изменений в верхних слоях эпителия [45]. Морфологическая диагностика dVIN составляет определённые трудности ввиду невыраженной атипии, высокой степени дифференцировки диспластических клеток, а также из-за отсутствия точных и воспроизводимых диагностических критериев оценки. Характерны пара и дискератоз, базальная ядерная атипия клеток с увеличением их в размерах и наличием ядрышек. Койлоцитарные изменения не обнаруживаются [44, 48]. Однако есть данные о том, что некоторые связанные с ВПЧ предшественники имитируют ВПЧ-независимые поражения, и, напротив, некоторые ВПЧ-независимые интраэпителиальные предшественники могут иметь черты HSIL [25, 49].

Склеротрофический лихен. Хроническое воспалительное заболевание аутоиммунной этиологии, характеризующееся морфологически лимфоидной инфильтрацией дермы, гиалинизацией коллагена, а также гиперкератозом. Ранее склеротрофический лихен (LS, lichen sclerosus) обозначался терминами крауроз, лейкоплакия, склеротический лишай или атрофический лихен [45]. Предполагается, что механизм возникновения LS представляет собой воздействие активированных Т-клеток, высвобождающих интерлейкин 4 и трансформирующий фактор роста β , на клетки базального слоя.

Таким образом, эти цитокины активируют фибробласты, что приводит к фиброзу. Длительный хронический процесс приводит к накоплению генетических мутаций [50, 51]. Согласно данным M.D. Trietsch и соавт., частота мутаций *TP53* при LS составляет 6 % [1]. В исследовании L. Micheletti и соавт. среди 976 женщин с диагностированным LS у 34 (3,5 %) пациенток в дальнейшем возникла интраэпителиальная неоплазия, а у 26 (2,7 %) – инвазивная плоскоклеточная карцинома [52]. Ретроспективные когортные исследования показывают, что в прилегающей ткани от 5 до 88 % инвазивных карцином обнаруживается LS, чаще в сочетании с dVIN [4, 46, 53]. Согласно недавно опубликованному систематическому обзору, риск развития ПРВ у женщин с LS составляет от 3 до 21,8 %. Такая вариация, вероятно, обусловлена широким разбросом встречаемости LS в исследованиях, а также диагностическими трудностями в дифференцировании LS от dVIN [54].

Вульварное аббернтное созревание. Новый общий термин для обозначения ВПЧ-независимых поражений, сочетающих аббернтное созревание эпителия (VAM, vulvar aberrant maturation) с минимальной ядерной атипией. Он включает дифференцированное экзофитное интраэпителиальное поражение (DEVIL, differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesion), акантоз вульвы с изменённой дифференцировкой (VAAD, vulvar acanthosis with altered differentiation), бородавчатый LS [50, 55, 56]. В 2017 г. J. Watkins с коллегами отметили связь между веррукозной (бородавчатой) и ороговевающей плоскоклеточной карциномой, отрицательными по ВПЧ и множеством атипичных бородавчатых поражений, многие из которых ранее не поддавались классификации и не соответствовали традиционным критериям интраэпителиальной неоплазии вульвы или другим известным предшествующим поражениям. Они предложили название DEVIL и определили эти поражения на основании следующих признаков: экзофитные, с выраженным акантозом или бородавчатой гиперплазией; отсутствие гистоморфологических характеристик HSIL; отсутствие базальной атипии, достаточной для постановки диагноза dVIN [36]. VAAD был описан A.F. Nascimento и соавт. ещё в 2004 г. [57], но учитывая схожие гистологические особенности, J. Watkins и соавт. предложили рассматривать его как форму DEVIL. Они показали, что данные поражения демонстрируют отсутствие экспрессии аномального p53, а также значительный рост PIK3CA-мутации. Эти данные позже, в 2020 г., были подтверждены в работе B. Tessier-Cloutier и соавт. [38]. Ввиду редкой встречаемости потенциал злокачественности неинвазивных бородавчатых поражений вульвы, не зависящих от ВПЧ и мутации *TP53* до сих пор неясен. Однако вероятно, что именно они являются предшественниками третьего молекулярного подтипа ПРВ [55].

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Исследования, изучающие корреляцию между морфологическим типом карцином и ВПЧ-статусом, пока-

зали, что ВПЧ-положительные опухоли были чаще базалоидного или бородавчатого типа, тогда как ВПЧ-независимые – как правило, ороговевающего типа [20, 44]. Согласно метаанализу, проведённому M.T. Faber и соавт., распространённость ДНК ВПЧ в трёх основных подтипах ПКВ составляет: 76,5 % – в бородавчатых карциномах; 84,0 % – в базалоидных карциномах; 13,2 % – при ороговевающем типе [58]. Однако крупное исследование N. Rakislova и соавт., которое включало большое количество образцов тканей (1594 парафиновых блока), показало, что 36,5 % карцином, ассоциированных с ВПЧ, относились к обычному ороговевающему типу [59]. В своей работе A.S. Cheng и соавт. попытались классифицировать ПРВ как связанный с ВПЧ и не зависящий от него, оценивая морфологию опухоли, прилегающие к ней эпителиальные предшественники и возраст пациенток. Даже используя этот многогранный подход, они неверно классифицировали 17 % случаев в отношении статуса ВПЧ [20]. Схожие данные были получены и в исследовании F. Dong и соавт., в котором результаты молекулярных исследований расходились с морфологической оценкой статуса ВПЧ в 21 % случаев [60]. Эти данные ещё раз подчёркивают невозможность достоверно различить ВПЧ-ассоциированные и ВПЧ-независимые карциномы только лишь на основе морфологического исследования.

Согласно исследованиям, иммуногистохимическое обнаружение экспрессии p16 продемонстрировало высокую корреляцию с обнаружением ДНК ВПЧ методом ПЦР при раке шейки матки, анального канала, а также области головы и шеи и считается надёжным маркером ВПЧ-индуцированного канцерогенеза [21, 61]. Однако работы по изучению связи между p16-позитивностью и ВПЧ-статусом при плоскоклеточном раке вульвы спорны. Так, в крупном когортном многоцентровом исследовании, включающем 1709 образцов, при тестировании на ДНК ВПЧ доля положительных образцов составила 25,1 % ($n = 429$), в то время как p16-положительность наблюдалась лишь в 22,4 % ($n = 377$) [62]. J.J. Sznurkowski и соавт. продемонстрировали, что среди 35 образцов ткани со сверхэкспрессией p16 в 10 случаях отсутствовала ДНК ВПЧ (28,6 %), в то время как среди 50 опухолей без сверхэкспрессии p16 ДНК ВПЧ была обнаружена в 12 (24,0 %) случаях [63]. Отсутствие ДНК вируса может быть ложноотрицательным, однако в данном исследовании был использован метод высокочувствительной ПЦР с широким спектром праймеров (более 68 типов). Полученные результаты, вероятно, могут быть объяснены и тем, что инактивация E7 белка Rb, приводящая к экспрессии p16, представляет собой лишь одну потенциальную форму из возможных. Получены данные, показывающие прямое увеличение экспрессии p16 с хронологическим возрастом. В течение средней продолжительности жизни человека увеличение данного белка происходит примерно в 16 раз [64, 65]. Таким образом, поскольку ПРВ диагностируется чаще в возрастной группе 65–70 лет [3, 66], экспрессия p16 может быть обусловлена не воздействием вируса, а влиянием старения. Авторы предлагают не рассматривать только

лишь p16-позитивность как суррогатный маркер ВПЧ-положительного статуса ПРВ [63].

Исследование L. Woelber и соавт., представляющее часть большого ретроспективного исследования в Германии, показало, что из 411 образцов тканей опухолей 204 (49,6 %) были ДНК ВПЧ-положительны, в то время как экспрессия p16 была выявлена в 166 (30,2 %) образцах. ПЦР была положительной в 85,6 % опухолей p16+ (113 из 132) и 32,3 % всех опухолей p16-. Ввиду неясного мутагенеза случаи несоответствия p16 и обнаружения ДНК ВПЧ были исключены из анализа [24].

Однако большинство авторов продемонстрировали убедительную связь между положительным результатом на ДНК ВПЧ в образцах и экспрессией p16 с чувствительностью метода 100 % и специфичностью 98 % [20, 28, 67, 68]. В исследовании G. Allo и соавт. 91 % ПЦР-положительных случаев были также p16-позитивны; таким образом, чувствительность и специфичность составили 91 % и 84 % соответственно [69].

В некоторых исследованиях авторы использовали результат экспрессии p16 как единственный маркер ВПЧ-статуса ПРВ [16, 41, 53]. Ввиду того что сверхэкспрессия p16 может происходить индивидуально и в разных биологических контекстах, возможно, необходимо оценивать присутствие обоих маркеров при определении функциональной значимости ВПЧ в канцерогенезе [21, 70].

Поскольку наиболее часто мутированным геном при ВПЧ-независимом канцерогенезе является *TP53*, в 2020 г. B. Tessier-Cloutier и соавт. и K.E. Kortekaas и соавт. опубликовали исследования, в которых показали высокую корреляцию интерпретации экспрессии p53 методом ИГХ с его мутационным статусом [71, 72]. Согласно их результатам, ИГХ-оценка экспрессии p53 в образцах карцином вульвы отличается от интерпретации таковой при карциномах яичников и эндометрия [73, 74]. До их исследования большинство авторов в своих работах определяли аномальное окрашивание p53, учитывая только лишь процент окрашиваемых клеток, и не принимали во внимание их распределение среди слоёв эпителия [7, 60, 75–77]. В новом исследовании удалось продемонстрировать шесть различных паттернов окрашивания: четыре отображали экспрессию p53mut, а два – нормальную (дикую) экспрессию p53wt. Авторы отмечают, что в случаях затруднения оценки паттернов, особенно дикого типа, необходима интерпретация окрашивания p53 в сочетании с p16.

Таким образом, при помощи ИГХ-исследования можно выделить три молекулярных подтипа ПРВ: 1) p16+/p53wt связан с ВПЧ-инфекцией; 2) p16-/p53mut, реже p16+/p53mut, соответствует ВПЧ-независимой карциноме с мутацией *TP53*; 3) p16-/p53wt является ВПЧ-независимым и не связан с мутацией *TP53*. Стоит отметить, что ИГХ-исследование полезно также для дифференциальной диагностики VIN, поскольку HSIL, как правило, демонстрирует блочно-положительное окрашивание p16 и паттерн экспрессии p53wt, в то время как dVIN не показывает экспрессию для p16 и демонстрирует паттерн мутантного p53 [49, 50].

Онкопротеины p16 и p53 являются наиболее изученными биомаркерами для диагностики ПКВ. Менее изученным остаётся вопрос о целесообразности определения экспрессии PDL-1 в иммунных и опухолевых клетках при раке вульвы. Проведённые исследования показали, что экспрессия данного маркера не зависит от ВПЧ-статуса опухоли; кроме того, отмечается несоответствие определения экспрессии в первичном и метастатическом очаге карциномы. [23, 78]. Прогностическое значение PD-L1 исследовано недостаточно, однако полученные данные указывают на то, что его положительная экспрессия в значительной степени связана с метастазированием процесса в лимфоузлы, а также с худшим прогнозом общей выживаемости у пациенток [23, 79].

Прогностическое значение p16 и p53. Исследования последних лет показывают, что ИГХ-определение экспрессии p16 и p53 возможно также использовать в качестве молекулярных маркеров прогноза заболевания. В своей работе K.E. Kortekaas и соавт. показали, что показатели выживаемости среди трёх молекулярных подтипов плоскоклеточных карцином различны [5]. Общая 5-летняя выживаемость составила 83 % (69,9–90,3 %), 64 % (48,9–75,9 %) и 48 % (41,5–55,0 %) для p16+/p53wt, p16-/p53wt и p16-/p53mut ПРВ соответственно. Аналогичная картина наблюдалась для относительной выживаемости. Среди 275 p16-/p53mut случаев было 119 (43 %) рецидивов по сравнению с 16 из 63 (25 %) и 11 из 75 (15 %) для p16-/p53wt и p16+/p53wt соответственно ($p < 0,0001$). Однако время до возникновения рецидива между подтипами не различалось. L.S. Nooji и соавт. также продемонстрировали лучшую общую и безрецидивную выживаемость для пациенток с ВПЧ-ассоциированным раком, однако разница не была статистически значимой [25]. Пятилетняя выживаемость составила 75 %, 62,7 % и 56,3 % для пациенток с опухолями p16+/p53wt, p16-/p53wt и p16-/p53mut соответственно ($p = 0,296$). Вероятность развития рецидива была выше в группах p16-/p53mut (22,6 %) и p16-/p53wt (16,3 %) по сравнению с p16+/p53wt (5,3 %). В недавно опубликованном исследовании L. Woelber с коллегами также изучали клиническую значимость экспрессии p16 и p53 [24]. Показатели двухлетней общей выживаемости составили 70,4 % (p16-/p53mut), 75,4 % (p16-/p53wt) и 82,5 % (p16+/p53wt) ($p = 0,005$). Для двухлетней безрецидивной выживаемости получены следующие показатели: 47,1 % (p16-/p53mut), 60,2 % (p16-/p53wt) и 63,9 % (p16+/p53wt) ($p < 0,001$). Риск развития рецидива составлял 35,0 %, 32,0 % и 22,7 % для групп p16-/p53mut, p16-/p53wt и p16+/p53wt соответственно. Однако, учитывая небольшое количество статей, оценивающих исходы всех трёх молекулярных подтипов, требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Плоскоклеточный рак вульвы может возникать из предшествующих поражений несколькими патогенетическими путями, являясь ВПЧ-ассоциированным

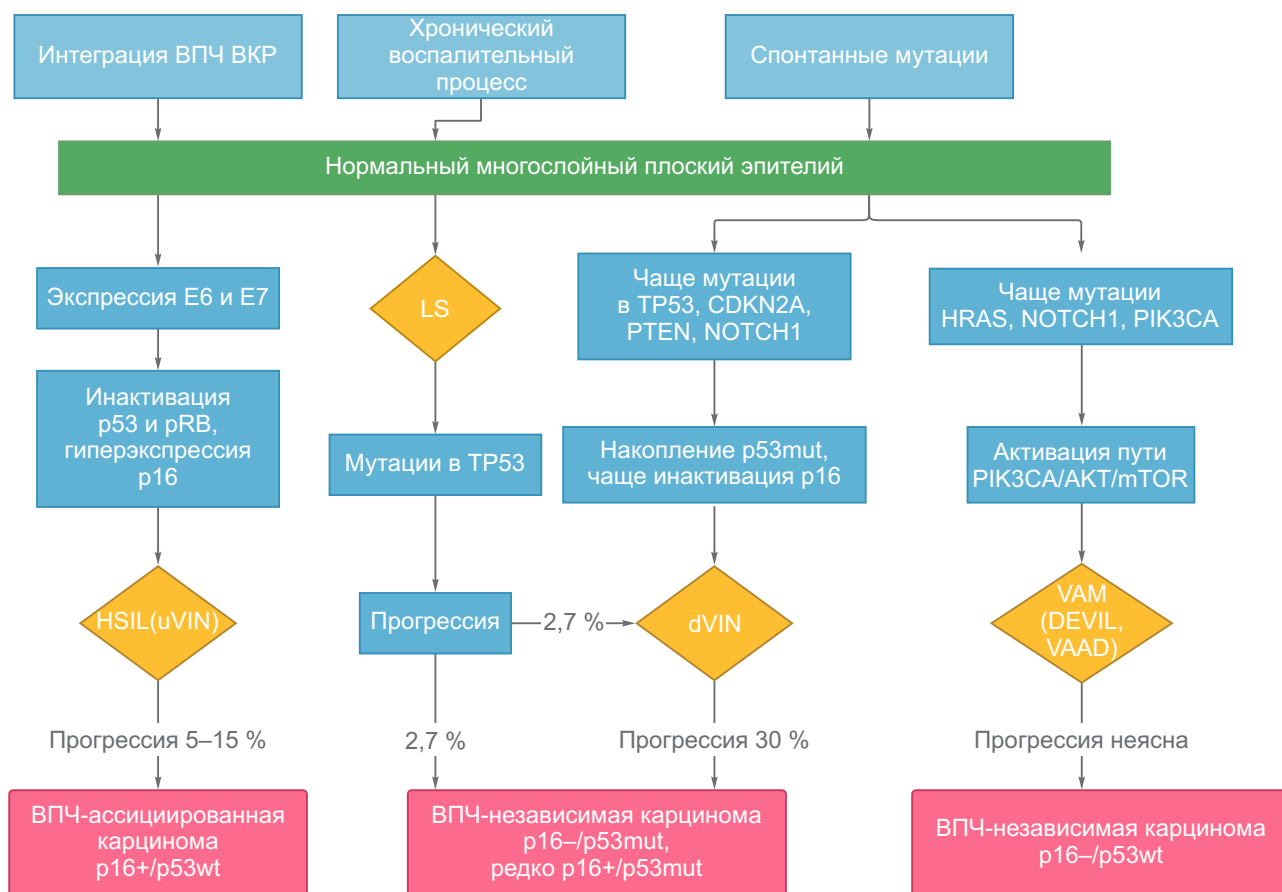


РИС. 1.

Предопухолевые состояния (HSIL, dVIN и VAM) и молекулярные подтипы плоскоклеточной карциномы вульвы (ВПЧ-ассоциированная и ВПЧ-независимая), диагностируемые при помощи ИГХ-исследования экспрессии p16 и p53

FIG. 1.

Precancerous lesions (HSIL, dVIN and VAM) and molecular subtypes of vulvar squamous cell carcinoma (HPV-associated and HPV-independent) diagnosed by immunohistological analysis of p16 and p53 expression

либо ВПЧ-независимым. Обобщив литературные данные, мы составили схему вероятных путей патогенеза ПРВ (рис. 1). В то время как морфологически эти карциномы часто являются сходными, механизмы канцерогенеза и предшественники, а также клинические исходы у них различны. Иммуногистохимическое исследование является распространённым и доступным методом, позволяющим определить молекулярный подтип карциномы, а также улучшить диагностику предопухолевых состояний ПКВ. В то же время использование биомаркеров p16 и p53 в качестве дополнительных предикторов исхода заболевания представляет большой интерес. Открытым остаётся вопрос о поиске новых диагностических и прогностических биомаркеров заболевания, например, PD-L1. Изучение его роли в канцерогенезе наружных половых органов заслуживает внимания, поскольку открывает возможности применения в лечении новых терапевтических подходов, таких как ингибирование иммунных контрольных точек. Следует также рассмотреть возможность нацеливания ингибиторами на путь PI3K/Akt/mTOR, мутации которого распространены как в ВПЧ-ассоциированных карциномах, так и в ВПЧ-независимых. Однако учитывая ред-

кую частоту встречаемости данного заболевания, необходимы дальнейшие проспективные многоцентровые исследования.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Trietsch MD, Nooij LS, Gaarenstroom KN, van Poelgeest MI. Genetic and epigenetic changes in vulvar squamous cell carcinoma and its precursor lesions: A review of the current literature. *Gynecol Oncol.* 2015; 136: 143-157. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.11.002
2. Zhang J, Zhang Y, Zhang Z. Prevalence of human papillomavirus and its prognostic value in vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13(9): e0204162. doi: 10.1371/journal.pone.0204162
3. Preti M, Rotondo JC, Holzinger D, Micheletti L, Gallio N, McKay-Chopin S, et al. Role of human papillomavirus infection in the etiology of vulvar cancer in Italian women. *Infect Agent Cancer.* 2020; 15: 20. doi: 10.1186/s13027-020-00286-8

4. Eva LJ, Sadler L, Fong KL, Sahota S, Jones RW, Bigby SM. Trends in HPV-dependent and HPV-independent vulvar cancers: The changing face of vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2020; 157(2): 450-455. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.01.029
5. Kortekaas KE, Bastiaannet E, van Doorn HC, de Vos van Steenwijk PJ, Ewing-Graham PC, Creutzberg CL, et al. Vulvar cancer sub-classification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. *Gynecol Oncol.* 2020; 159(3): 649-656. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.09.024
6. Rasmussen CL, Sand FL, Frederiksen MF, Andersen KK, Kjaer SK. Does HPV status influence survival after vulvar cancer? *Int J Cancer.* 2018; 142(6): 1158-1165. doi: 10.1002/ijc.31139
7. Sand FL, Nielsen DMB, Frederiksen MH, Rasmussen CL, Kjaer SK. The prognostic value of p16 and p53 expression for survival after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2019; 152(1): 208-217. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.10.015
8. Carreras-Diequez N, Guerrero J, Rodrigo-Calvo MT, Ribera-Cortada I, Trias I, Jares P, et al. Molecular landscape of vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(13): 7069. doi: 10.3390/ijms22137069
9. *Female genital tumours: WHO classification of tumours*; 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer; 2020.
10. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2: 342-350. doi: 10.1038/nrc798
11. Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer.* 2017; 123(12): 2219-2229. doi: 10.1002/cncr.30588
12. Mills AM, Dirks DC, Poulter MD, Mills SE, Stoler MH. HR-HPV E6/E7 mRNA in situ hybridization: Validation against PCR, DNA in situ hybridization, and p16 immunohistochemistry in 102 samples of cervical, vulvar, anal, and head and neck neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2017; 41(5): 607-615. doi: 10.1097/PAS.0000000000000800
13. Prieske K, Alawi M, Oliveira-Ferrer L, Jaeger A, Eylmann K, Burandt E, et al. Genomic characterization of vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2020; 158(3): 547-554. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.06.482
14. Singh N, Gilks CB. Vulval squamous cell carcinoma and its precursors. *Histopathology.* 2020; 76(1): 128-138. doi: 10.1111/his.13989
15. Ward M, Amarnath S. *Vulvar cancer. Essentials of clinical radiation oncology.* NY: Springer Publishing Co; 2017: 430-437.
16. Dohopolski MJ, Horne ZD, Pradhan D, Bhargava R, Edwards RP, Kelley JL, et al. The prognostic significance of p16 status in patients with vulvar cancer treated with vulvectomy and adjuvant radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019; 103(1): 152-160. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.014
17. Rodrigues IS, Lavorato-Rocha AM, Stiepcich MM, de Carvalho FM, Baiocchi G, et al. Epithelial-mesenchymal transition-like events in vulvar cancer and its relation with HPV. *Br J Cancer.* 2013; 109(1): 184-194. doi: 10.1038/bjc.2013.273
18. van de Nieuwenhof HP, van Kempen LC, de Hullu JA, Bekkers RLM, Bulten J, Melchers WJG, et al. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(7): 2061-2067. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0209
19. Weberpals JI, Lo B, Duciaume MM, Spaans JN, Clancy AA, Dimitroulakos J, et al. Vulvar squamous cell carcinoma (VSCC) as two diseases: HPV status identifies distinct mutational profiles including oncogenic fibroblast growth factor receptor 3. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(15): 4501-4510. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3230
20. Cheng AS, Karnezis AN, Jordan S, Singh N, McAlpine JN, Gilks CB. p16 immunostaining allows for accurate subclassification of vulvar squamous cell carcinoma into HPV-associated and HPV-independent cases. *Int J Gynecol Pathol.* 2016; 35(4): 385-393. doi: 10.1097/PGP.0000000000000263
21. Prigge ES, von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M. Clinical relevance and implications of HPV-induced neoplasia in different anatomical locations. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017; 772: 51-66. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.06.005
22. Barlow EL, Lambie N, Donoghoe MW, Naing Z, Hacker NF. The clinical relevance of p16 and p53 status in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. *J Oncol.* 2020; 2020: 3739075. doi: 10.1155/2020/3739075
23. Garganese G, Inzani F, Fragomeni SM, Mantovani G, Corte L, Piermattei A, et al. The Vulvar Immunohistochemical Panel (VIP) project: Molecular profiles of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancers.* 2021; 13(24): 6373. doi: 10.3390/cancers13246373
24. Woelber L, Prieske K, Eulenburg C, Oliveira-Ferrer L, de Gregorio N, Klapdor R, et al. p53 and p16 expression profiles in vulvar cancer: A translational analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie Chemo and Radiotherapy in Epithelial Vulvar Cancer study group. *Am J Obstet Gynecol.* 2021; 224(6): 1-11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.12.1220
25. Nooij LS, Ter Haar NT, Ruano D, Rakislova N, van Wezel T, Smit THBM, et al. Genomic characterization of vulvar (pre)cancers identifies distinct molecular subtypes with prognostic significance. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(22): 6781-6789. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1302
26. Bonde JH, Sandri M-T, Gary DS, Andrews JC. Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: A systematic review. *J Low Genit Tract Dis.* 2020; 24(1): 1-13. doi: 10.1097/LGT.0000000000000494
27. Prati B, Marangoni B, Boccardo E. Human papillomavirus and genome instability: From productive infection to cancer. *Clinics.* 2018; 73(1): e539s. doi: 10.6061/clinics/2018/e539s
28. Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2013; 62(1): 161-175. doi: 10.1111/his.12034
29. Zieba S, Chechlinska M, Kowalik A, Kowalewska M. Genes, pathways and vulvar carcinoma – New insights from next-generation sequencing studies. *Gynecol Oncol.* 2020; 158(20): 498-506. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.05.034
30. Li S, Hong X, Wei Z, Xie M, Li W, Liu G, et al., Ubiquitination of the HPV oncoprotein E6 is critical for E6/E6AP-mediated p53 degradation. *Front Microbiol.* 2019; 10: 2483. doi: 10.3389/fmicb.2019.02483
31. Hoppe-Seyler K, Bossler F, Braun JA, Herrmann AL, Hoppe-Seyler F. The HPV E6/E7 oncogenes: Key factors for viral carcinogenesis and therapeutic targets. *Trends Microbiol.* 2018; 26(2): 158-168. doi: 10.1016/j.tim.2017.07.007
32. Estevao D, Costa NR, Gil da Costa RM, Medeiros R. Hallmarks of HPV carcinogenesis: The role of E6, E7 and E5 oncoproteins in cellular malignancy. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2019; 1862(2): 153-162. doi: 10.1016/j.bbagr.2019.01.001
33. Xing D, Liu Y, Park HJ, Baek I, Tran H, Cheang G, et al. Recurrent genetic alterations and biomarker expression in primary

and metastatic squamous cell carcinomas of the vulva. *Hum Pathol*. 2019; 92: 67-80. doi: 10.1016/j.humpath.2019.08.003

34. Liu Y, Ji J, Almadani N, Crawford R, Gilks C, Kinloch M, et al. Comparison of p53 immunohistochemical staining in differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN) to inflammatory dermatoses and benign squamous lesions in the vulva. *Histopathology*. 2021; 78(3): 424-433. doi: 10.1111/his.14238

35. Kashofer K, Regauer S. Analysis of full coding sequence of the TP53 gene in invasive vulvar cancers: Implications for therapy. *Gynecol Oncol*. 2017; 146(2): 314-318. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.05.018

36. Watkins JC, Howitt BE, Horowitz NS, Ritterhouse LL, Dong F, MacConaill LE, et al. Differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesions are genetically distinct from keratinizing squamous cell carcinomas and contain mutations in PIK3CA. *Mod Pathol*. 2017; 30(3): 448-458. doi: 10.1038/modpathol.2016.187

37. Rakislova N, Alemany L, Clavero O, Saco A, Torné A, del Pino M, et al. p53 immunohistochemical patterns in HPV-independent squamous cell carcinomas of the vulva and the associated skin lesions: A study of 779 cases. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(21): 8091. doi: 10.3390/ijms21218091

38. Tessier-Cloutier B, Pors J, Thompson E, Ho J, Prentice L, McConechy M, et al. Molecular characterization of invasive and in situ squamous neoplasia of the vulva and implications for morphologic diagnosis and outcome. *Mod Pathol*. 2021; 34(2): 508-518. doi: 10.1038/s41379-020-00651-3

39. Williams EA, Werth AJ, Sharaf R, Montesin M, Sokol ES, Pavlick DC, et al. Vulvar squamous cell carcinoma: Comprehensive genomic profiling of HPV+ versus HPV- forms reveals distinct sets of potentially actionable molecular targets. *JCO Precis Oncol*. 2020; 4: 647-661. doi: 10.1200/PO.19.00406

40. Han MR, Shin S, Park HC, Kim MS, Lee SH, Jung SH, et al. Mutational signatures and chromosome alteration profiles of squamous cell carcinomas of the vulva. *Exp Mol Med*. 2018; 50(2): e442. doi: 10.1038/emmm.2017.265

41. Proctor L, Hoang L, Moore J, Thompson E, Leung S, Natesan D, et al. Association of human papilloma virus status and response to radiotherapy in vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2020; 30(1): 100-106. doi: 10.1136/ijgc-2019-000793

42. Pils S, Gensthaler L, Alemany L, Horvat R, de Sanjose S, Joura EA. HPV prevalence in vulvar cancer in Austria. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2017; 129: 805-809. doi: 10.1007/s00508-017-1255-2

43. Wakeham K, Kavanagh K, Cuschieri K, Millan D, Pollock KG, Bell S, et al. HPV status and favourable outcome in vulvar squamous cancer. *Int J Cancer*. 2017; 140(5): 1134-1146. doi: 10.1002/ijc.30523

44. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: Current classification and diagnostic challenges. *Pathology*. 2016; 48(4): 291-302. doi: 10.1016/j.pathol.2016.02.015

45. Cohen PA, Anderson L, Eva L, Scurry J. Clinical and molecular classification of vulvar squamous pre-cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2019; 29(4): 821-828. doi: 10.1136/ijgc-2018-000135

46. Bigby SM, Eva LJ, Fong KL, Jones RW. The natural history of vulvar intraepithelial neoplasia, differentiated type: Evidence for progression and diagnostic challenges. *Int J Gynecol Pathol*. 2016; 35(6): 574-584. doi: 10.1097/PGP.0000000000000280

47. van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort IA, Bekkers RLM, Casparie M, Abma W, et al. Vulvar squamous cell

carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer*. 2009; 45(5): 851-856. doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.037

48. Jin C, Liang S. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia: A brief review of clinicopathologic features. *Arch Pathol Lab Med*. 2019; 143(6): 768-771. doi: 10.5858/arpa.2018-0019-RS

49. Rakislova N, Alemany L, Clavero O, Del Pino M, Saco A, Marimon L, et al. HPV-independent precursors mimicking high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) of the vulva. *Am J Surg Pathol*. 2020; 44(11): 1506-1514. doi: 10.1097/PAS.0000000000001540

50. Heller DS, Day T, Allbritton JL, Scurry J, Radici G, Welch K, Preti M. Diagnostic criteria for differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar aberrant maturation. *J Low Genit Tract Dis*. 2021; 25: 57-70. doi: 10.1097/LGT.0000000000000572

51. Perez-Lopez FR, Vieira-Baptista P. Lichen sclerosus in women: A review. *Climacteric*. 2017; 20(4): 339-347. doi: 10.1080/13697137.2017.1343295

52. Micheletti L, Preti M, Radici G, Boveri S, Di Pumpo O, Privitera SS, et al. Vulvar lichen sclerosus and neoplastic transformation: A retrospective study of 976 cases. *J Low Genit Tract Dis*. 2016; 20(2): 180-183. doi: 10.1097/LGT.0000000000000186

53. McAlpine JN, Leung SCY, Cheng A, Miller D, Talhouk A, Gilks CBG, et al. Human papillomavirus (HPV)-independent vulvar squamous cell carcinoma has a worse prognosis than HPV-associated disease: A retrospective cohort study. *Histopathology*. 2017; 71(2): 238-246. doi: 10.1111/his.13205

54. Leis M, Singh A, Li C, Ahluwalia R, Fleming P, Lynde CW. Risk of vulvar squamous cell carcinoma in lichen sclerosus and lichen planus: A systematic review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022; 44(2): 182-192. doi: 10.1016/j.jogc.2021.09.023

55. Roy SF, Wong JW, Page CL, Tran-Thanh D, Barkati M, Pina A, et al. DEVIL, VAAD and vLSC constitute a spectrum of HPV-independent, p53-independent intra-epithelial neoplasia of the vulva. *Histopathology*. 2021; 79(6): 975-988. doi: 10.1111/his.14451

56. Day T, Marzol A, Pagano R, Jaaback K, Scurry J. Clinicopathologic diagnosis of vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar aberrant maturation. *J Lower Genit Tract Dis*. 2020; 24(4): 317-329. doi: 10.1097/LGT.0000000000000569

57. Nascimento AF, Granter SR, Cviko A, Yuan L, Hecht JL, Crum CP. Vulvar acanthosis with altered differentiation: A precursor to verrucous carcinoma? *Am J Surg Pathol*. 2004; 28(5): 638-643. doi: 10.1097/00000478-200405000-00012

58. Faber MT, Sand FL, Albieri V. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer*. 2017; 141(6): 1161-1169. doi: 10.1002/ijc.30821

59. Rakislova N, Clavero O, Alemany L, Saco A, Quirós B, Lloveras B, et al. Histological characteristics of HPV-associated and -independent squamous cell carcinomas of the vulva: A study of 1594 cases. *Int J Cancer*. 2017; 141(12): 2517-2527. doi: 10.1002/ijc.31006

60. Dong F, Kojiro S, Borger DR, Growdon WB, Oliva E. Squamous cell carcinoma of the vulva: a subclassification of 97 cases by clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular features (p16, p53, and EGFR). *Am J Surg Pathol*. 2015; 39: 1045-1053. doi: 10.1097/PAS.0000000000000454

61. Koerber SA, Schoneweg C, Slynko A, Krug D, Haefner MF, Herfarth K, et al. Influence of human papillomavirus and p16(INK4a) on treatment outcome of patients with anal

cancer. *Radiother Oncol.* 2014; 113(3): 331-336. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.013

62. De Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer.* 2013; 49(16): 3450-3461. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.033

63. Sznurkowski JJ, Zawrocki A, Biernat W. The overexpression of p16 is not a surrogate marker for high-risk human papilloma virus genotypes and predicts clinical outcomes for vulvar cancer. *BMC Cancer.* 2016; 16: 465. doi: 10.1186/s12885-016-2503-y

64. Kim WY, Sharpless NE. The regulation of INK4/ARF in cancer and aging. *Cell.* 2006; 127(2): 265-275. doi: 10.1016/j.cell.2006.10.003

65. LaPak KM, Burd CE. The molecular balancing act of p16(INK4a) in cancer and aging. *Mol Cancer Res.* 2014; 12(2): 167-183. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0350

66. Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vulva. *Int J Gynecol Obstet.* 2015; 131: 76-83. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.002

67. Santos M, Landolfi S, Olivella A, Lloveras B, Klaustermeier J, Suárez H, et al. p16 overexpression identifies HPV-positive vulva squamous cell carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30(11): 1347-1356. doi: 10.1097/01.pas.0000213251.82940.bf

68. Cao H, Wang S, Zhang Z, Lou J. Prognostic value of overexpressed p16INK4a in vulvar cancer: A meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0152459. doi: 10.1371/journal.pone.0152459

69. Allo G, Yap ML, Cuartero J, Milosevic M, Ferguson S, Mackay H, et al. HPV-independent vulvar squamous cell carcinoma is associated with significantly worse prognosis compared with HPV-associated tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2020; 39(4): 391-399. doi: 10.1097/PGP.0000000000000620

70. von Knebel Doeberitz M. The causal role of human papillomavirus infections in non-anogenital cancers. It's time to ask for the functional evidence. *Int J Cancer.* 2016; 139: 9-11. doi: 10.1002/ijc.30059

71. Tessier-Cloutier B, Kortekaas KE, Thompson E, Pors J, Chen J, Ho J, et al. Major p53 immunohistochemical patterns

in situ and invasive squamous cell carcinomas of the vulva and correlation with TP53 mutation status. *Mod Pathol.* 2020; 33(8): 1595-1605. doi: 10.1038/s41379-020-0524-1

72. Kortekaas KE, Solleveld-Westerink N, Tessier-Cloutier B, Rutten TA, Van Poelgeest M, Gilks CB, et al. Performance of the pattern based interpretation of p53 immunohistochemistry as a surrogate for TP53 mutations in vulvar squamous cell carcinoma. *Histopathology.* 2020; 77(1): 92-99. doi: 10.1111/his.14109

73. Köbel M, Ronnett BM, Singh N, Soslow RA, Gilks CB, McCluggage WG. Interpretation of P53 immunohistochemistry in endometrial carcinomas: Toward increased reproducibility. *Int J Gynecol Pathol.* 2019; 38: 123-131. doi: 10.1097/PGP.0000000000000488

74. Na K, Sung JY, Kim HS. TP53 mutation status of tubo-ovarian and peritoneal high-grade serous carcinoma with a wild-type p53 immunostaining pattern. *Anticancer Res.* 2017; 37(12): 6697-6703. doi: 10.21873/anticancer.12128

75. Hay CM, Lachance JA, Lucas FL, Smith KA, Jones MA. Biomarkers p16, human papillomavirus and p53 predict recurrence and survival in early stage squamous cell carcinoma of the vulva. *J Low Genit Tract Dis.* 2016; 20(3): 252-256. doi: 10.1097/LGT.0000000000000182

76. Falcón MF, Paradedá MF, Kamermann FG, Maldonado V, Díaz L, Cardinal L. Immunohistochemistry of p16 and p53 in vulvar cancer. *Medicina (B Aires).* 2020; 80(2): 127-133.

77. Choschzick M, Hantaredja W, Tennstedt P, Gieseck J, Wölber L, Simon R. Role of TP53 mutations in vulvar carcinomas. *Int J Gynecol Pathol.* 2011; 30: 497-504. doi: 10.1097/PGP.0b013e3182184c7a

78. Czogalla B, Pham D, Trillsch F, Rottmann M, Gallwas J, Burges A, et al. PD-L1 expression and survival in p16-negative and positive squamous cell carcinomas of the vulva. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020; 146: 569-577. doi: 10.1007/s00432-020-03126-9

79. Sznurkowski JJ, Zawrocki A, Sznurkowska K, Peksa R, Biernat W. PD-L1 expression on immune cells is a favorable prognostic factor for vulvar squamous cell carcinoma patients. *Oncotarget.* 2017; 8: 89903-89912. doi: 10.18632/oncotarget.20911

Сведения об авторах

Пахарукова Мария Игоревна – биолог лаборатории цитологии ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург»; младший научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии, ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, e-mail: Pakharukovami@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6019-3463>

Юшков Борис Германович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии, ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, e-mail: b.yushkov@iip.uran.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6368-0099>

Бейкин Яков Борисович – доктор биологических наук, профессор, главный врач, ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург»; заведующий лабораторией иммунопатофизиологии, ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, e-mail: inbox@kdc-lab.ru

Information about the authors

Maria I. Pakharukova – Biologist at the Laboratory of Cytology, Clinical Diagnostic Center of Yekaterinburg; Junior Research Officer at the Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: Pakharukovami@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6019-3463>

Boris G. Yushkov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: b.yushkov@iip.uran.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6368-0099>

Yakov B. Beikin – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Chief Physician, Clinical Diagnostic Center of Yekaterinburg; Head of the laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: inbox@kdc-lab.ru

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

ДИНАМИКА ЛОКАЛЬНОГО ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ РОГОВИЦЫ НА ФОНЕ ПЕРСониФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Дениско М.С.,
Жигальская Т.А.,
Кривошеина О.И.

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

Автор, ответственный за переписку:
Дениско Марьяна Сергеевна,
e-mail: m.s.sharova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Активное развитие офтальмохирургии обуславливает увеличение числа пациентов с эндотелиально-эпителиальной дистрофией (ЭЭД) роговицы, роль цитокинов в патогенезе которой остаётся недостаточно изученной.

Цель исследования: изучить динамику локального цитокинового профиля при ЭЭД роговицы в условиях персонифицированного лечения с использованием суспензии аутологичных моноклеаров крови.

Материал и методы. Сформировано две группы больных с ЭЭД роговицы: основная (30 человек, 30 глаз), получившая интрастромальное введение суспензии аутологичных моноклеаров крови, и сравнения (28 человек, 28 глаз), получившая курс фармакотерапии. В слёзной жидкости (СЖ) больного глаза определяли уровень интерлейкинов (IL) – IL-10, IL-4, IL-6, IL-1 β , трансформирующего фактора роста бета-2 (TGF- β 2, transforming growth factor β 2), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α , tumor necrosis factor α) методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У всех пациентов до лечения в СЖ выявлено повышение IL-1 β в 3,3 раза, IL-6 – в 4,2 раза, TNF- α – в 2,0 раза ($p < 0,05$); увеличение уровней IL-4, IL-10 и TGF- β 2 в 1,1 раза ($p > 0,05$). В основной группе после лечения отмечено снижение IL-1 β в 2,0 раза, IL-6 – в 2,1 раза и TNF- α – в 1,8 раза; повышение IL-10 в 1,5 раза, IL-4 – в 1,9 раза, TGF- β 2 – в 1,4 раза ($p < 0,05$), сохраняющееся в течение 12 мес. В группе сравнения отмечено краткосрочное снижение IL-1 β в 1,7 раза, IL-6 и TNF- α – в 1,2 раза; увеличение уровней IL-10, IL-4, TGF- β 2 в 1,2 раза ($p < 0,05$), которые затем достигли первоначальных значений.

Заключение. Выявлен дисбаланс в СЖ в системе про- и противовоспалительных цитокинов при ЭЭД роговицы. Интрастромальное введение аутологичных моноклеаров уменьшает выраженность дисбаланса локальной цитокиновой системы по сравнению с курсом фармакотерапии.

Ключевые слова: эндотелиально-эпителиальная дистрофия роговицы, клеточные технологии, аутологичные моноклеарные лейкоциты, цитокины

Статья получена: 28.03.2022
Статья принята: 27.12.2022
Статья опубликована: 02.03.2023

Для цитирования: Дениско М.С., Жигальская Т.А., Кривошеина О.И. Динамика локального цитокинового профиля при эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы на фоне персонифицированной терапии с использованием клеточных технологий. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 127-133. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.14

FEATURES OF THE LOCAL CYTOKINE PROFILE OF PATIENTS WITH BULLOUS KERATOPATHY BY USING PERSONALIZED THERAPY WITH CELLULAR TECHNOLOGIES

Denisko M.S.,
Zhigalskaya T.A.,
Krivosheina O.I.

Siberian State Medical University
(Moskovskiy tract 2, Tomsk, 634050,
Russian Federation)

Corresponding author:
Maryana S. Denisko,
e-mail: m.s.sharova@mail.ru

ABSTRACT

Background. Today we have active development of ophthalmic surgery, but the role of cytokines in the pathogenesis of bullous keratopathy of the cornea remains insufficiently studied at present.

The aim. To study the dynamics of the local cytokine profile in bullous keratopathy by using personalized treatment with suspension of autologous blood mononuclears. **Material and methods.** Two groups of patients with bullous keratopathy were formed: the main group (30 people, 30 eyes), who received an intrastromal injection of a suspension of autologous blood mononuclears and comparison (28 people, 28 eyes), who received a course of pharmacotherapy. The level of interleukins (IL) – IL-10, IL-4, IL-6, IL-1 β , transforming growth factor beta-2 (TGF- β 2), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) was determined in the lacrimal fluid of the patient's eye by enzyme immunoassay.

Results. All patients before treatment showed an increase of IL-1 β in the lacrimal fluid by 3.3 times, IL-6 – by 4.2 times, TNF- α – by 2.0 times ($p < 0.05$); an increase in the level of IL-4, IL-10 and TGF- β 2 by 1.1 times ($p > 0.05$). In the main group, after treatment, there was a decrease in IL-1 β by 2.0 times, IL-6 – by 2.1 times and TNF- α – by 1.8 times, and an increase in IL-10 by 1.5 times, IL-4 – by 1.9 times, TGF- β 2 – by 1.4 times ($p < 0.05$), persisting for 12 months. There was a short-term decrease of IL-1 β by 1.7 times, IL-6 and TNF- α – by 1.2 times and an increase of IL-10, IL-4, TGF- β 2 by 1.2 times ($p < 0.05$) in the comparison group which then reached the initial values. **Conclusion.** There is an imbalance in the system of pro- and anti-inflammatory cytokines in bullous keratopathy in the lacrimal fluid. Injection of autologous mononuclear cells in the stroma of the cornea reduces the severity of the imbalance of the local cytokine system compared to the course of pharmacotherapy.

Key words: bullous keratopathy, cellular technologies, autologous mononuclear leukocytes, cytokines

Received: 28.03.2022
Accepted: 27.12.2022
Published: 02.03.2023

For citation: Denisko M.S., Zhigalskaya T.A., Krivosheina O.I. Features of the local cytokine profile of patients with bullous keratopathy by using personalized therapy with cellular technologies. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 127-133. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.14

АКТУАЛЬНОСТЬ

Буллёзная кератопатия или эндотелиально-эпителиальная дистрофия (ЭЭД) роговицы – это прогрессирующее заболевание роговой оболочки, основным проявлением которого является развитие хронического отёка роговицы и появление болевого синдрома. Согласно современным представлениям [1–3], в основе патогенеза лежит снижение плотности эндотелиальных клеток роговой оболочки, причиной которой может быть травма, предшествующие операции или воспалительные заболевания органа зрения. Перечисленные изменения приводят к увеличению проницаемости эндотелиального слоя роговицы с последующей гидратацией стромы роговой оболочки и дистрофией кератоцитов [4, 5]. В научных публикациях последних лет появляется всё больше данных о роли цитокинов в патогенезе ЭЭД роговицы [6–8]. Однако эти факты в настоящее время имеют разрозненный характер, в связи с чем возникает необходимость детального изучения локального цитокинового статуса при ЭЭД роговицы и разработки новых, с применением клеточных технологий, методов лечения данной патологии роговой оболочки.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить динамику локального цитокинового профиля при ЭЭД роговицы в условиях персонализированного лечения с использованием суспензии аутологичных моноклеаров крови.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представленное клиническое исследование осуществлялось на базе офтальмологической клиники и Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск). Под наблюдением находились 58 пациентов с установленным диагнозом ЭЭД роговицы. Исследование проведено в два этапа. На I этапе исследования изучали цитокиновый профиль слёзной жидкости (СЖ) у больных ЭЭД роговой оболочки. На II этапе апробировали в клинической практике разработанный метод хирургического лечения ЭЭД роговицы с использованием клеточных технологий и проводили оценку его эффективности в сравнении с фармакотерапией. Утверждение клинического исследования было проведено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (регистрационный номер № 5598, от 06.11.2017). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие перед началом лечения.

Критерии включения в исследование: установленный диагноз буллёзной стадии ЭЭД роговицы (по классификации В.В. Волкова, М.М. Дронова, 1978 г.), возраст от 18 до 85 лет. Критерии исключения: наличие общесоматических заболеваний в стадии декомпенсации, наличие психических заболеваний, возраст младше 18 лет,

наличие острых и хронических воспалительных заболеваний органа зрения в стадии обострения, монофтальм, беременность и период лактации.

Для изучения локального цитокинового профиля при ЭЭД роговицы у пациентов (58 пациентов, 58 глаз) на I этапе клинического исследования осуществляли забор СЖ из нижнего конъюнктивального свода больного глаза. Для забора биоматериала использовали автоматический пипеточный дозатор. СЖ забирали в течение 10 мин из нижнего конъюнктивального свода без предварительной стимуляции. Для исследования полученных образцов методом иммуноферментного анализа (ИФА) были выбраны следующие виды цитокинов: интерлейкины (IL) – IL-4, IL-10, IL-1 β , IL-6, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α , tumor necrosis factor α), трансформирующий фактор роста бета-2 (TGF- β 2, transforming growth factor β 2). Определение содержания цитокинов проводили согласно приложенным инструкциям к тест-системам: IL-10, IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α – «Вектор Бест» (Россия), TGF- β 2 – «Bender MedSystems» (Австрия). Результаты ИФА регистрировались на вертикальном фотометре «Униплан» (Россия) при длине волны 450 нм.

Для проведения II этапа клинического исследования все пациенты (58 человек) в зависимости от планируемого лечения были разделены на две группы: основную и сравнения. Основная группа пациентов (30 человек, 30 глаз) получила персонализированное хирургическое лечение ЭЭД роговицы путём создания локальной отслойки десцеметовой мембраны за счёт введения в заднюю треть роговой оболочки стерильного воздуха с последующим введением в зону отслоенной десцеметовой оболочки 0,3–0,4 мл свежевыделенной суспензии аутологичных моноклеарных лейкоцитов крови (патент на изобретение № 2674237 от 05.12.2018). Хирургическая манипуляция выполнялась однократно. В послеоперационном периоде пациенты с целью профилактики присоединения вторичной инфекции получали инстилляции 0,3%-го раствора (р-ра) тобрамицина 4 раза в день в течение 7 дней.

Пациенты группы сравнения (28 человек, 28 глаз) получили курс фармакотерапии, включающий субконъюнктивальные инъекции 0,01%-го р-ра рибофлавина 1 раз в день, инстилляции 0,01%-го водного р-ра витамина B2, 5%-го геля дексапантенола 4 раза в день в течение 14 дней.

Взятие СЖ из конъюнктивальной полости больного глаза у пациентов обеих групп осуществляли описанным способом на 3-и, 10-е сутки от начала лечения, а также через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. после проведённого лечения. Заморозка полученных образцов СЖ проводилась при температуре –20 °С, что обеспечивало возможность их использования в течение трёх месяцев.

Общая продолжительность исследования составила 12 мес.

Статистическую обработку результатов проводили с применением программы Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США). После проверки на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова проводили оценку различий зависимых переменных внутри группы с помощью t-критерия Вилкоксона, различия между группами – с использованием U-критерия Манна – Уитни. Результаты настоящей работы представлены

в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Половозрастное распределение пациентов было следующее. В основную группу вошло 30 пациентов, среди которых 28 женщин и 2 мужчин со средним возрастом 79,4 года, а в группе сравнения – 28 человек, из них – 27 женщин и 1 мужчина ($p > 0,05$) со средним возрастом 77,7 года ($p > 0,05$).

Согласно результатам исследования локального цитокинового профиля у больных ЭЭД роговицы, в образцах СЖ в 100 % случаев до начала лечения выявлено повышение содержания провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-6, TNF- α . Так, исходный уровень IL-1 β и в основной группе, и в группе сравнения был увеличен в 3,3 раза по сравнению с нормальным значением ($p < 0,05$) [9], уровень IL-6 в обеих группах повышен в 4,2 раза ($p < 0,05$) [10], показатель TNF- α в обеих группах в 2,0 раза превышал нормальное значение ($p < 0,05$) [11] (табл. 1, 2). При этом статистически значимых различий показателей указанных цитокинов у пациентов основной группы и группы сравнения до начала лечения не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 1, 2).

ТАБЛИЦА 1

ДИНАМИКА УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ В СЛЁЗНОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ С ЭЭД РОГОВИЦЫ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, ПГ/МЛ ($M \pm m$)

TABLE 1

THE DYNAMICS OF CYTOKINE LEVEL IN LACRIMAL FLUID IN PATIENTS OF THE MAIN GROUP BEFORE AND AFTER THE TREATMENT, PG/ML ($M \pm m$)

Сроки наблюдения	Цитокины					
	IL-1 β	IL-6	TNF- α	IL-4	IL-10	TGF- β 2
Норма	18,2 $\pm$ 3,5	125,3 $\pm$ 11,7	252,6 $\pm$ 11,1	26,3 $\pm$ 7,4	142,4 $\pm$ 5,0	168,5 $\pm$ 25,3
До лечения	59,3 $\pm$ 9,5	523,6 $\pm$ 16,8	497,6 $\pm$ 20,5	29,8 $\pm$ 2,7	156,4 $\pm$ 3,3	184,4 $\pm$ 8,3
3-и сутки	56,4 $\pm$ 7,8*	420,3 $\pm$ 18,6*	354,8 $\pm$ 28,8*	69,4 $\pm$ 4,8*	275,4 $\pm$ 5,2*	207,6 $\pm$ 8,9
10-е сутки	34,2 $\pm$ 5,2*	336,8 $\pm$ 24,6*	320,4 $\pm$ 23,7*	45,4 $\pm$ 3,8*	294,3 $\pm$ 5,6*	205,8 $\pm$ 11,2
1 мес.	29,8 $\pm$ 3,3*	305,4 $\pm$ 23,3*	294,8 $\pm$ 19,2*	42,4 $\pm$ 1,6*	286,9 $\pm$ 4,4*	258,1 $\pm$ 16,1*
3 мес.	33,4 $\pm$ 4,9*	254,3 $\pm$ 24,7*	284,3 $\pm$ 18,94*	39,5 $\pm$ 1,4*	296,3 $\pm$ 3,7*	245,4 $\pm$ 14,7*
6 мес.	32,5 $\pm$ 3,7*	246,8 $\pm$ 25,3*	275,3 $\pm$ 17,5*	40,4 $\pm$ 1,5*	244,8 $\pm$ 4,0*	179,5 $\pm$ 7,9
9 мес.	34,6 $\pm$ 3,8*	236,7 $\pm$ 23,8*	279,6 $\pm$ 15,9*	44,7 $\pm$ 1,4*	232,1 $\pm$ 2,2*	180,3 $\pm$ 8,4
12 мес.	34,9 $\pm$ 3,1*	243,8 $\pm$ 21,3*	278,4 $\pm$ 13,3*	43,2 $\pm$ 1,3*	230,3 $\pm$ 1,8*	182,4 $\pm$ 8,9

Примечание. * – уровень статистической значимости различий по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 2

ДИНАМИКА УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ В СЛЁЗНОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ С ЭЭД РОГОВИЦЫ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, ПГ/МЛ ($M \pm m$)

TABLE 2

THE DYNAMICS OF CYTOKINE LEVEL IN LACRIMAL FLUID IN PATIENTS OF THE COMPARISON GROUP BEFORE AND AFTER THE TREATMENT PG/ML ($M \pm m$)

Сроки наблюдения	Цитокины					
	IL-1 β	IL-6	TNF- α	IL-4	IL-10	TGF- β 2
Норма	18,2 $\pm$ 3,5	125,3 $\pm$ 11,7	252,6 $\pm$ 11,1	26,3 $\pm$ 7,4	142,4 $\pm$ 5,0	168,5 $\pm$ 25,3
До лечения	58,4 $\pm$ 7,9	519,6 $\pm$ 12,2	502,4 $\pm$ 10,5	30,2 $\pm$ 3,0	158,4 $\pm$ 4,3	179,7 $\pm$ 6,1
3-и сутки	57,2 $\pm$ 7,1	495,7 $\pm$ 10,1*	482,3 $\pm$ 12,0	33,5 $\pm$ 3,4	162,5 $\pm$ 4,3	189,3 $\pm$ 9,0
10-е сутки	45,3 $\pm$ 6,7*	478,5 $\pm$ 8,0	435,3 $\pm$ 17,7*	35,6 $\pm$ 3,7*	189,4 $\pm$ 6,8*	195,4 $\pm$ 9,6
1 мес.	35,6 $\pm$ 6,1*	450,6 $\pm$ 13,5*	472,8 $\pm$ 18,4	31,3 $\pm$ 3,3	162,4 $\pm$ 5,1	215,3 $\pm$ 8,5*
3 мес.	39,7 $\pm$ 4,9*	487,5 $\pm$ 17,6	485,3 $\pm$ 15,9	27,8 $\pm$ 2,8	154,3 $\pm$ 5,4	188,3 $\pm$ 7,6
6 мес.	49,3 $\pm$ 4,7*	501,7 $\pm$ 13,4	492,3 $\pm$ 10,2	26,9 $\pm$ 2,7	157,5 $\pm$ 6,5	175,2 $\pm$ 8,9
9 мес.	53,4 $\pm$ 4,5	510,7 $\pm$ 11,2	489,6 $\pm$ 7,4	27,5 $\pm$ 3,0	156,1 $\pm$ 5,6	172,8 $\pm$ 9,4
12 мес.	54,7 $\pm$ 5,9	517,7 $\pm$ 10,4	485,3 $\pm$ 7,3	26,4 $\pm$ 2,3	149,8 $\pm$ 5,9	184,3 $\pm$ 8,2

Примечание. * – уровень статистической значимости различий по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$).

Исходный (до лечения) уровень IL-10, IL-4, TGF- β 2 в СЖ больного глаза у всех пациентов до начала лечения в 1,1 раза превышал нормальное значение [10, 12, 13], что, однако, не было статистически значимым ($p > 0,05$) (табл. 1, 2).

По результатам II этапа исследования, на 3-и сутки от начала лечения у пациентов обеих групп отмечено незначительное, не являющееся статистически значимым, снижение уровня IL-1 β в СЖ больного глаза по сравнению с исходным значением ($p > 0,05$) (табл. 1, 2). На 10-е сутки после лечения новым хирургическим методом с использованием клеточных технологий у пациентов основной группы уровень данного цитокина в СЖ больного глаза уменьшился в 1,7 раза ($p < 0,05$) от первоначального значения (табл. 1), в то время как у пациентов группы сравнения, получавших консервативное лечение, – в 1,3 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). Через 1 мес. после интравитреального введения суспензии аутологичных мононуклеаров крови у пациентов основной группы выявлено максимальное за весь период наблюдения снижение уровня IL-1 β в СЖ – в 2,0 раза по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$) (табл. 1), у пациентов же группы сравнения – в 1,7 раза от исходного уровня ($p < 0,05$) (табл. 2). Через 3 мес. уровень IL-1 β в СЖ больного глаза у пациентов основной группы незначительно повысился – до 33,4 пг/мл ($p > 0,05$), однако в дальнейшем оставался стабильным на протяжении последующего наблюдения (табл. 1). У пациентов группы сравнения уровень данного цитокина в СЖ больного глаза в ходе наблюдения постепенно повышался и через 12 мес. после курса фармакотерапии достиг исходного – перед лечением – уровня (табл. 2).

На 3-и сутки после представленного хирургического лечения уровень IL-6 в СЖ больного глаза в основной группе пациентов снизился в 1,3 раза по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$) (табл. 1), при этом у пациентов группы сравнения этот показатель уменьшился в 1,1 раза ($p > 0,05$) (табл. 2). Через 1 мес. после проведенного лечения в основной группе уровень данного цитокина уменьшился в 1,7 раза от первоначального ($p < 0,05$) (табл. 1), в группе сравнения – лишь в 1,2 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). Через 3 мес. после интравитреального введения суспензии аутологичных мононуклеаров крови содержание IL-6 в СЖ больного глаза у пациентов основной группы снизилось в 2,1 раза ($p < 0,05$) от первоначального уровня, и в дальнейшем отмечалась его стабилизация на протяжении всего срока наблюдения (табл. 1). У пациентов же группы сравнения через 3 мес. после курса фармакотерапии уровень данного цитокина начал постепенно увеличиваться и через 12 мес. достиг исходного – перед лечением – уровня (табл. 2).

Уровень TNF- α в СЖ больного глаза у пациентов основной группы на 3-и сутки после введения суспензии аутологичных мононуклеаров крови в строму роговой оболочки уменьшился в 1,4 раза ($p < 0,05$) от исходного значения (табл. 1), в то время как в группе сравнения на фоне проводимого консервативного лечения – только в 1,1 раза ($p > 0,05$) (табл. 2). На 10-е сутки от начала лечения уровень TNF- α у пациентов основной

группы снизился в 1,6 раза от первоначального значения ($p < 0,05$) (табл. 1), в группе сравнения – в 1,2 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). В ходе дальнейшего наблюдения уровень TNF- α в СЖ в основной группе продолжил снижение и к 6-му месяцу наблюдения достиг минимального значения (табл. 1). В группе сравнения, напротив, отмечено постепенное повышение содержания данного цитокина (табл. 2).

Содержание IL-4 в СЖ у пациентов основной группы с ЭЭД роговицы на 3-и сутки после описанного хирургического лечения увеличилось в 2,3 раза ($p < 0,05$) от исходного значения (табл. 1), в то время как у пациентов группы сравнения, получавших консервативное лечение, – лишь в 1,1 раза ($p > 0,05$) (табл. 2). На 10-е сутки после интравитреального введения суспензии аутологичных мононуклеаров у пациентов основной группы уровень исследуемого цитокина превышал первоначальное значение в 1,5 раза ($p < 0,05$) (табл. 1), у пациентов же группы сравнения – в 1,2 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). Через 1 мес. после лечения у пациентов основной группы содержание IL-4 в СЖ больного глаза превышало первоначальный уровень в 1,4 раза ($p < 0,05$), при этом данный показатель оставался относительно стабильным на протяжении всего срока наблюдения (12 мес.) (табл. 1). У пациентов группы сравнения через 1 мес. после курса фармакотерапии содержание IL-4 в СЖ больного глаза статистически значимо не отличалось от такового до начала лечения, а в дальнейшем, в течение 12 мес., наблюдалось его постепенное снижение (табл. 2).

Уровень IL-10 в СЖ больного глаза у пациентов основной группы на 3-и сутки после введения суспензии аутологичных мононуклеаров в строму роговой оболочки увеличился в 1,7 раза от исходного уровня ($p < 0,05$) (табл. 1). У пациентов группы сравнения при этом статистически значимого изменения данного цитокина не отмечено (табл. 2). На 10-е сутки после оперативного лечения с применением клеточных технологий у пациентов основной группы уровень IL-10 в СЖ увеличился в 1,8 раза от исходного ($p < 0,05$) (табл. 1), в группе сравнения – в 1,2 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). Через 1 мес. после хирургического лечения у пациентов основной группы уровень данного цитокина в СЖ больного глаза превышал первоначальное значение в 1,7 раза ($p < 0,05$), а через 3 мес. – в 1,9 раза ($p < 0,05$). В ходе дальнейшего, до 12 месяцев, наблюдения после незначительного, не являющегося статистически значимым ($p > 0,05$) по сравнению с показателем через 6 мес., снижения, выявлена стабилизация уровня IL-10 в СЖ больного глаза (табл. 1). В группе сравнения через 10 дней от начала фармакотерапии отмечено статистически значимое (в 1,2 раза; $p < 0,05$) повышение уровня указанного цитокина в СЖ больного глаза, и к окончанию наблюдения (12 мес.) его содержание в СЖ соответствовало таковому до лечения (табл. 2).

Уровень TGF- β 2 в СЖ больного глаза на 3-и сутки после проведенного лечения у пациентов обеих групп увеличился лишь в 1,1 раза от первоначального значения (табл. 1, 2), что не является статистически значимым ($p > 0,05$). Указанная тенденция сохранялась в обеих

группах (табл. 1, 2) и на 10-е сутки после лечения. Через 1 мес. у пациентов основной группы уровень TGF- β 2 в СЖ больного глаза увеличился в 1,4 раза ($p < 0,05$) от исходного значения (табл. 1), в группе сравнения – в 1,2 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). В ходе дальнейшего наблюдения выявлено постепенное снижение уровня TGF- β 2 в обеих группах, достигшего к 12 мес. после лечения первоначального уровня (табл. 1, 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов позволил обнаружить у всех пациентов с ЭД роговицы до начала лечения статистически значимое увеличение в СЖ больного глаза провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , что свидетельствует о существенной роли воспаления в патогенезе данного заболевания. Так, IL-1 β является цитокином, который индуцирует воспаление на местном уровне и повышает хемотаксис клеток-эффекторов к патологическому очагу [14]. IL-6 также способствует активации воспаления на фоне снижения функции контроля за избыточной воспалительной реакцией [15], а TNF- α является одним из наиболее значимых провоспалительных цитокинов и участвует в патогенезе многих иммуновоспалительных заболеваний. TNF- α повышает функциональную активность лейкоцитов и макрофагов, усиливая фагоцитоз и синтез цитокинов [15].

Вместе с этим у всех пациентов с ЭД роговицы в СЖ больного глаза до начала лечения выявлено незначительное, не являющееся статистически значимым ($p > 0,05$), повышение содержания и таких цитокинов, как IL-10 и -4, TGF- β 2. Указанные биологически активные вещества являются полифункциональными цитокинами, регулирующими большое количество биологических процессов, таких как миграция, пролиферация и апоптоз различных видов клеток, а также оказывающими противовоспалительное и иммуносупрессивное действия [14, 15, 16]. Выявленные в ходе исследования особенности локального цитокинового профиля при ЭД роговицы свидетельствуют о наличии дисбаланса в системе про- и противовоспалительных цитокинов, выраженность которого в определённой степени может обуславливать тяжесть течения дистрофического поражения роговой оболочки.

Согласно результатам II этапа исследования, введение в строму роговой оболочки при ЭД суспензии аутологичных мононуклеаров крови как источника цитокинов способствует постепенному, в течение трёх месяцев, восстановлению уровня изученных цитокинов в СЖ больного глаза, уменьшая существующий дисбаланс. Это в свою очередь обеспечивает купирование воспаления со стабилизацией течения патологического процесса в дистрофически изменённой роговице.

Курс консервативного лечения, проведённый пациентам группы сравнения, согласно полученным данным, обеспечивает лишь кратковременное – в течение 1 мес. – уменьшение дисбаланса в локальной цитокиновой системе при ЭД роговицы с последующим регрессом.

ВЫВОДЫ

Течение ЭД роговицы характеризуется дисбалансом в системе про- и противовоспалительных цитокинов в слёзной жидкости больного глаза, наличие которого в определённой степени обуславливает тяжесть течения заболевания.

Применение нового персонализированного хирургического метода лечения ЭД роговицы с использованием клеточных технологий позволяет уменьшить выраженность дисбаланса локальной цитокиновой системы по сравнению с курсом фармакотерапии, обеспечивая стабилизацию патологического процесса.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каспарова Е.А., Суббот А.М. Пролиферативный потенциал заднего эпителия роговицы человека. *Вестник офтальмологии*. 2013; 129(3): 82-88.
2. Forest F, Thuret G, Gain P. Optimization of immunostaining on flat-mounted human corneas. *Molecular Vision*. 2015; 21: 1345-1356.
3. Heeren T, Holz FG, Löffler KU. Bullous keratopathy. *Ophthalmology*. 2013; 110(11): 1069-1072. doi: 10.1007/s00347-013-2893-z
4. Каспаров А.А., Каспарова Е.А., Труфанов С.В. Послеоперационная буллезная кератопатия: трансплантационные и не трансплантационные методы лечения. *Тезисы докладов Девятого съезда офтальмологов России*. 2010: 307.
5. Мороз З.И. Современные направления хирургического лечения патологии роговицы. *Тезисы докладов Девятого съезда офтальмологов России*. 2010: 298-299.
6. Tomida D, Yagi-Yaguchi Y, Higa K, Satake Y, Shimazaki J, Yamaguchi T. Correlations between tear fluid and aqueous humor cytokine levels in bullous keratopathy. *Ocul Surf*. 2020; 18(4): 801-807. doi: 10.1016/j.jtos.2020.06.010
7. Suzuki N, Yamaguchi T, Shibata S, Nagai T, Noma H, Tsubota K, Shimazaki J. Cytokine levels in the aqueous humor are associated with corneal thickness in eyes with bullous keratopathy. *Am J Ophthalmol*. 2019; 198: 174-180. doi: 10.1016/j.ajo.2018.10.008
8. Yamaguchi T, Higa K, Suzuki T, Nakayama N, Yagi-Yaguchi Y, Dogru M, et al. Elevated cytokine levels in the aqueous humor of eyes with bullous keratopathy and low endothelial cell density. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(14): 5954-5962. doi: 10.1167/iovs.16-20187
9. Черных В.В., Шваюк А.П., Горбенко О.М., Сафронов И.Д., Чехова Т.А., Трунов А.Н., Трунова Л.А. Особенности иммунобиохимических показателей слёзной жидкости при начальной и развитой стадиях первичной открытоугольной глаукомы. *Проблемы клинической медицины*. 2005; 2(2): 83-86.
10. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. *Цитокины в офтальмологии*. Уфа: Уфимский полиграфкомбинат; 2008.
11. Jun AS, Cope L, Speck C, Feng X, Lee S, Meng H, Hamad A, Chakravarti S. Subnormal cytokine profile in the tear fluid of keratoconus patients. *PLoS One*. 2011; 6(1): e16437. doi: 10.1371/journal.pone.0016437

12. Kumar A, Sharma SP, Agarwal A, Gupta V, Katoch D, Sehgal S, Singh N. Tear IL-6 and IL-10 levels in HLA-B27-associated uveitis and its clinical implications. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021; 29(2): 237-243. doi: 10.1080/09273948.2019.1704022

13. Маркелова Е.В., Кириенко А.В., Чикалов И.В., Догадова Л.П. Характеристика системы цитокинов и её роль в патогенезе первичных глауком. *Фундаментальные исследования.* 2014; 2: 110-116.

14. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины*. СПб.: ООО «Издательство Фолиант»; 2008.

15. Симбирцев А.С. *Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека*. СПб.: Фолиант; 2018.

16. Ip WKE, Hoshi N, Shouval DS, Snapper S, Medzhitov R. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science.* 2017; 356(6337): 513-519. doi: 10.1126/science.aal3535

REFERENCES

1. Kasparova EA, Subbot AM. Proliferative potential of human corneal endothelium. *Vestnik oftalmologii.* 2013; 129(3): 82-88. (In Russ.).

2. Forest F, Thuret G, Gain P. Optimization of immunostaining on flat-mounted human corneas. *Molecular Vision.* 2015; 21: 1345-1356.

3. Heeren T, Holz FG, Löffler KU. Bullous keratopathy. *Ophthalmology.* 2013; 110(11): 1069-1072. doi: 10.1007/s00347-013-2893-z

4. Kasparov AA, Kasparova EA, Trufanov SV. Postoperative bullous keratopathy: transplantation and non-transplantation methods of treatment. *Tezisy докладov Devyatogo sjezda oftalmologov Rossii.* 2010: 307. (In Russ.).

5. Moroz ZI. Modern directions of surgical treatment of corneal pathology. *Tezisy докладov Devyatogo sjezda oftalmologov Rossii.* 2010: 298-299. (In Russ.).

6. Tomida D, Yagi-Yaguchi Y, Higa K, Satake Y, Shimazaki J, Yamaguchi T. Correlations between tear fluid and aqueous humor

cytokine levels in bullous keratopathy. *Ocul Surf.* 2020; 18(4): 801-807. doi: 10.1016/j.jtos.2020.06.010

7. Suzuki N, Yamaguchi T, Shibata S, Nagai T, Noma H, Tsubota K, Shimazaki J. Cytokine levels in the aqueous humor are associated with corneal thickness in eyes with bullous keratopathy. *Am J Ophthalmol.* 2019; 198: 174-180. doi: 10.1016/j.ajo.2018.10.008

8. Yamaguchi T, Higa K, Suzuki T, Nakayama N, Yagi-Yaguchi Y, Dogru M, et al. Elevated cytokine levels in the aqueous humor of eyes with bullous keratopathy and low endothelial cell density. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57(14): 5954-5962. doi: 10.1167/iovs.16-20187

9. Chernykh VV, Shvayuk AP, Gorbenko OM, Safronov ID, Chikhova TA, Trunova AN, Trunova LA. Features of immunobiochemical parameters of lacrimal fluid in the initial and advanced stages of primary open-angle glaucoma. *Problemy klinicheskoy meditsiny.* 2005; 2(2): 83-86. (In Russ.).

10. Bikbov MM, Shevchuk NE, Malkhanov VB. *Cytokines in ophthalmology*. Ufa: Ufmskiy poligrafkombinat; 2008. (In Russ.).

11. Jun AS, Cope L, Speck C, Feng X, Lee S, Meng H, Hamad A, Chakravarti S. Subnormal cytokine profile in the tear fluid of keratoconus patients. *PLoS One.* 2011; 6(1): e16437. doi: 10.1371/journal.pone.0016437

12. Kumar A, Sharma SP, Agarwal A, Gupta V, Katoch D, Sehgal S, Singh N. Tear IL-6 and IL-10 levels in HLA-B27-associated uveitis and its clinical implications. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021; 29(2): 237-243. doi: 10.1080/09273948.2019.1704022

13. Markelova EV, Kirienko AV, Chikalovets IV, Dogadova LP. Characteristics of the cytokine system and its role in the pathogenesis of primary glaucoma. *Fundamental Research.* 2014. 2: 110-116. (In Russ.).

14. Ketlinskiy SA, Simbirtsev AS. *Cytokines*. Saint-Petersburg: ООО «Издательство Фолиант»; 2008. (In Russ.).

15. Simbirtsev AS. *Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases*. Saint-Petersburg: Фолиант; 2018. (In Russ.).

16. Ip WKE, Hoshi N, Shouval DS, Snapper S, Medzhitov R. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science.* 2017; 356(6337): 513-519. doi: 10.1126/science.aal3535

Сведения об авторах

Дениско Мария Сергеевна – очный аспирант, ассистент кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: m.s.sharova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2696-7183>

Жигальская Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: Tatyana@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3110-4112>

Кривошеина Ольга Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: oikr@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7509-5858>

Information about the authors

Maryana S. Denisko – Postgraduate, Teaching Assistant at the Department of Ophthalmology, Siberian State Medical University, e-mail: m.s.sharova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2696-7183>

Tatyana A. Zhigalskaya – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Ophthalmology, Siberian State Medical University, e-mail: Tatyana@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3110-4112>

Olga I. Krivosheina – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Ophthalmology, Siberian State Medical University, e-mail: oikr@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7509-5858>

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПТОЗА ВЕРХНЕГО ВЕКА МЕТОДОМ ДОЗИРОВАННОЙ МЫШЕЧНО-КОНЬЮНКТИВАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ХРЯЩА ВЕРХНЕГО ВЕКА

Бикбов М.М.,
Ишбулатов Р.Ш.,
Лукиянова Е.Э.

Уфимский научно-исследовательский
институт глазных болезней
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
(450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Лукиянова Екатерина Эдуардовна,
e-mail: Ketti-lech@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Блефароптоз – аномально низкое положение верхнего века по отношению к главному яблоку вследствие его опущения. Метод хирургического лечения блефароптоза зависит от функции леватора.

Цель исследования: анализ результатов хирургического лечения частичного блефароптоза различной этиологии методом дозированной мышечно-конъюнктивальной резекции хряща верхнего века.

Материал и методы. Прооперировано 78 пациентов (82 глаза). Врожденный блефароптоз был у 34 человек (36 глаз), приобретенный – у 44 (46 глаз). Возраст пациентов – от 6 до 82 лет. Критерии включения: функция леватора верхнего века более 5 мм, ширина глазной щели 3 мм и более.

Пациентам проведена дозированная мышечно-конъюнктивальная резекция хряща верхнего века в период с 2018 по 2021 г. Срок наблюдения – от 2 месяцев до 2 лет.

Результаты. У всех пациентов достигнуто устранение блефароптоза. При врожденном блефароптозе хороший результат был получен в 33 случаях (91,7 %), удовлетворительный – у трёх пациентов (8,3 %), что было связано с асимметрией глазной щели, для коррекции которой данным больным проведено дополнительное вмешательство.

У пациентов с приобретенным блефароптозом хороший результат достигнут в 91,3 % случаев (42 глаза). Одному больному проведено повторное хирургическое вмешательство вследствие гипокоррекции и асимметрии ширины глазной щели.

У всех пациентов результат оставался стабильным на протяжении всего срока наблюдения.

Заключение. Применение дозированной мышечно-конъюнктивальной резекции хряща верхнего века у пациентов с частичным птозом верхнего века и сохранной функцией леватора позволило получить хороший косметический и функциональный результат: при врожденном блефароптозе – в 91,7 % случаев, приобретенном – в 91,3 %.

Ключевые слова: птоз верхнего века, резекция хряща, блефароптоз, функция леватора верхнего века

Статья получена: 06.09.2021

Статья принята: 06.06.2022

Статья опубликована: 02.03.2023

Для цитирования: Бикбов М.М., Ишбулатов Р.Ш., Лукиянова Е.Э. Результаты хирургического лечения птоза верхнего века методом дозированной мышечно-конъюнктивальной резекции хряща верхнего века. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 134-139. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.15

RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PTOSIS OF THE UPPER EYELID BY THE DOSED MUSCLE-CONJUNCTIVAL RESECTION OF THE UPPER CARTILAGE

**Bikbov M.M.,
Ishbulatov R.Sh.,
Lukyanova E.E.**

Ufa Eye Research Institute
(Pushkina str. 90, Ufa 450008,
Russian Federation)

Corresponding author:
Ekaterina E. Lukyanova,
e-mail: Ketti-lech@mail.ru

ABSTRACT

Blepharoptosis is an abnormally low position of the upper eyelid in relation to the eyeball due to its omission. The method of surgical treatment of blepharoptosis depends on the function of the levator.

The aim. To analyze the results of surgical treatment of partial blepharoptosis of various etiology by the dosed muscle-conjunctival resection of the upper eyelid cartilage.

Material and methods. We operated 78 patients (82 eyes) with blepharoptosis, among them with congenital blepharoptosis – 34 people (36 eyes), with acquired – 44 (46 eyes). The patients' age was from 6 to 82 years.

Inclusion criteria: the function of the upper eyelid levator – more than 5 mm, the width of the palpebral fissure – 3 mm or more.

The patients underwent a dosed muscle-conjunctival resection of the upper eyelid cartilage in the period from 2018 to 2021. The follow-up period ranged from 2 months to 2 years.

Results. Elimination of blepharoptosis was achieved in all patients. With congenital blepharoptosis, a good result was obtained in 33 people (91.7 %), satisfactory – in three patients (8.3 %), which was associated with the asymmetry of the palpebral fissure, for the correction of which these patients underwent additional intervention. In patients with acquired ptosis of the upper eyelid, a good result was achieved in 91.3 % of cases (42 eyes). One patient underwent repeated surgery due to hypocorrection and asymmetry of the palpebral fissure width after the first surgery.

In all patients, the result remained stable throughout the observation period.

Conclusion. The use of the method of dosed muscle-conjunctival resection of the upper eyelid cartilage in patients with partial ptosis of the upper eyelid and intact levator function made it possible to obtain a good cosmetic and functional result: with congenital blepharoptosis – in 91.7 % of cases, acquired ptosis of the upper eyelid – in 91.3 % patients.

Key words: upper eyelid ptosis, cartilage resection, blepharoptosis, upper eyelid levator function

Received: 06.09.2021
Accepted: 06.06.2022
Published: 02.03.2023

For citation: Bikbov M.M., Ishbulatov R.Sh., Lukyanova E.E. Results of surgical treatment of ptosis of the upper eyelid by the dosed muscle-conjunctival resection of the upper cartilage. *Acta biomedical scientifica*. 2023; 8(1): 134-139. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.15

АКТУАЛЬНОСТЬ

Под птозом верхнего века (блефароптозом) понимается нарушение положения верхнего века в виде его опущения вследствие недостаточной функции мышцы, поднимающей верхнее веко (леватора) [1]. Среди всей врождённой офтальмопатологии блефароптоз занимает одно из ведущих мест. Опущение верхнего века является не только значительным косметическим дефектом, но и может быть причиной таких серьёзных состояний, как обскуриционная амблиопия, косоглазие, расстройство бинокулярного зрения, нарушение осанки, неправильное положение головы [2–4].

При лечении птоза верхнего века консервативные методы практически не дают результатов. Основным эффективным способом коррекции блефароптоза является хирургический [5, 6]. Выбор метода хирургического лечения птоза верхнего века зависит от функции леватора. При сниженной, но сохранной функции мышцы, поднимающей верхнее веко, выполняют её резекцию, при её отсутствии – операцию подвешивающего типа.

В настоящее время в литературе описано множество методик хирургического лечения птоза верхнего века, таких как транскутанная резекция мышцы, поднимающей верхнее веко, укорочение леватора посредством выполнения дубликатуры, подвешивание мышцы, поднимающей верхнее веко, к лобной мышце с использованием различных материалов для подвешивания [7, 8]. В частности, группой авторов был предложен способ хирургического лечения блефароптоза, заключающийся в дозированной мышечно-конъюнктивальной резекции хряща верхнего века [1, 9–11]. Несмотря на разработку многочисленных вариантов техники и видов операций, направленных на коррекцию опущения верхнего века, ни один из методов не может полностью решить проблему этого заболевания. В связи с этим представляется целесообразным оценка результатов хирургического лечения частичного блефароптоза различной этиологии указанным методом.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов хирургического лечения частичного блефароптоза различной этиологии методом дозированной мышечно-конъюнктивальной резекции хряща верхнего века.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Прооперировано 78 пациентов (82 глаза) с птозом верхнего века различной этиологии: с врождённым блефароптозом было 34 человека (36 глаз), с приобретённым – 44 (46 глаз). У 74 пациентов наблюдался односторонний птоз верхнего века, в 4 случаях – двусторонний. Блефароптоз лёгкой степени был у 23 пациентов (23 глаза), средней степени – у 55 человек (59 глаз) [12]. По степени опущения верхнего века группы пациентов

с врождённым и приобретённым птозом были сопоставимы. Возраст пациентов – от 6 до 82 лет.

Критериями включения были: функция леватора верхнего века более 5 мм, ширина глазной щели 3 мм и более. Критерии исключения: функция леватора верхнего века 5 мм и менее, ширина глазной щели менее 3 мм, воспалительные заболевания глаза.

Пациентам проведено стандартное предоперационное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, тонометрию, кератометрию, рефрактометрию. Также определяли ширину глазной щели, уровень высоты верхнего века по отношению к зрачку, функцию леватора верхнего века, проводили оценку MRD1 (marginal reflex distance 1), определяли наличие или отсутствие феномена Белла (отклонение глазных яблок кверху при смыкании век). Для определения функции мышцы, поднимающей верхнее веко, измеряли амплитуду движения верхнего века в миллиметрах, при взгляде максимально вниз и взгляде максимально вверх, с фиксацией лобной мышцы и без неё линейным методом. Оперативное лечение пациентов проводилось в период с 2018 по 2021 гг. Срок наблюдения составил от 2 месяцев до 2 лет.

Устранение блефароптоза проводили методом дозированной мышечно-конъюнктивальной резекции хряща верхнего века. Дозирование проводилось в зависимости от функции леватора и уровня края верхнего века по отношению к лимбу.

Техника операции. Верхнее веко выворачивается, проводится маркировка уровня резекции хряща верхнего века. Накладывается зажим для хряща. Конъюнктив, хрящ верхнего века, леватор, мышца Мюллера с височного края до носового и в обратном направлении прошивается П-образными швами Викрил 6/0. Концы нити выводятся на кожу височной области. При этом расстояние от швов до зажима не более 1 мм. Ткани верхнего века (конъюнктив, хрящ верхнего века, мышца, поднимающая верхнее веко, мышца Мюллера), фиксированные между браншами зажима, иссекаются по уровню маркировки. На резецируемый край хряща накладывается непрерывный шов Викрил 6/0.

В послеоперационном периоде пациентам проводилось антибактериальное, противовоспалительное лечение, для предупреждения развития кератопатии применяли кератопротекторы в виде мази.

Эффективность хирургического лечения в послеоперационном периоде оценивалась по уровню высоты края верхнего века по отношению к зрачку. При одностороннем птозе результат считался хорошим, если ширина глазной щели становилась симметричной, и удовлетворительным – при различии в ширине глазной щели до 1,0–1,5 мм. При двустороннем блефароптозе результат был хорошим, когда положение верхнего века оказывалось на уровне верхнего лимба или выше верхнего края зрачка, а ширина глазной щели на обоих глазах была симметричной. Результат считался удовлетворительным, если верхнее веко располагалось на уровне верхнего края зрачка.

Статистическая обработка анализируемых данных выполнялась с помощью программы Statistica, версия 8.0 (StatSoft Inc., США). Статистически значимым считали результат при вероятности ошибки первого рода $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате оперативного лечения у всех пациентов достигнуто устранение блефароптоза. В раннем послеоперационном периоде в 82,9 % случаев (68 глаз) наблюдался лагофтальм в пределах 1–2 мм, который купировался в течение 1–2 месяцев. Складки верхних век были выражены и симметричны.

После хирургической коррекции врождённого птоза верхнего века хороший результат был получен у 33 человек (91,7 %). Во всех случаях в послеоперационном периоде отмечали увеличение показателей MRD1 – в среднем до 4,9 мм через год после операции (табл. 1). Ширина глазной щели увеличилась до 10–12 мм, симметрично здоровому глазу, экскурсия верхнего века улучшилась до 14,3 мм (в среднем на 4–6 мм). У 3 пациентов (8,3 %) результат был удовлетворительный, что было связано с асимметрией глазной щели в сравнении со здоровым глазом. Данным больным было проведено дополнительное вмешательство для устранения асимметрии глазных щелей в позднем послеоперационном периоде.

В группе пациентов с приобретённым птозом верхнего века хороший результат достигнут в 91,3 % случаев (42 глаза), удовлетворительный – в 8,7 %. Расстояние от маргинального края верхнего века до светового рефлекса роговицы (MRD1) увеличилось в среднем до 4,4 мм через 12 месяцев, экскурсия верхнего века составила 14,0 мм, ширина глазной щели увеличилась до 11–12 мм и была симметричной здоровому глазу. У одного пациента вследствие нарушения комплаентности и несоблюдения послеоперационного режима диагностирована кератопатия, которая была купирована после курса консервативной терапии. Одному больному было проведено повторное хирургическое вмешательство вследствие гипокоррекции и асимметрии ширины глазной щели после первой операции.

В обеих группах отмечалось усиление функции леватора, увеличение экскурсии верхнего века в среднем до $14,4 \pm 1,1$ мм у пациентов с врождённым птозом верхнего века и до $14,0 \pm 1,2$ мм – в группе больных с приобретённым блефароптозом, ширина глазной щели была симметричной и составила 10–12 мм.

У всех пациентов результат оставался стабильным на протяжении всего срока наблюдения.

Выполнение дозированной мышечно-конъюнктивальной резекции хряща верхнего века у пациентов с частичным птозом верхнего века и функцией леватора верхнего века более 5 мм позволило получить нам хороший послеоперационный результат. Данный метод вряд ли возможно применить у пациентов с резко сниженной или отсутствующей функцией мышцы, поднимающей верхнее веко, так как это не приведёт к желаемому результату. При выборе метода хирургического лечения пациентов с блефароптозом необходимо использовать дифференцированный подход, и оценка функции леватора должна быть неотъемлемой частью при обследовании пациентов с блефароптозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение метода дозированной мышечно-конъюнктивальной резекции хряща верхнего века у пациентов с частичным птозом верхнего века и сохранной функцией леватора позволило получить при врождённом и приобретённом блефароптозе хороший функциональный и косметический результат в 91 % случаев.

Финансирование

Финансовое обеспечение работы осуществлено Уфимским научно-исследовательским институтом глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов и каких-либо коммерческих или финансовых отношений.

ТАБЛИЦА 1

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЛЕВАТОРА ВЕРХНЕГО ВЕКА ДО И В РАЗНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ (MRD1)

	MRD1 (1 мм)				Экскурсия верхнего века (мм)			
	До лечения	После лечения			До лечения	После лечения		
		1 мес.	6 мес.	12 мес.		1 мес.	6 мес.	12 мес.
Врождённый, $n = 36$	$1,8 \pm 0,7$	$4,9 \pm 0,9^*$	$4,8 \pm 0,7^*$	$4,9 \pm 0,8^*$	$8,1 \pm 1,2$	$14,3 \pm 1,4^*$	$14,2 \pm 1,2^*$	$14,4 \pm 1,1^*$
Приобретённый, $n = 46$	$1,2 \pm 0,8$	$4,6 \pm 0,7^*$	$4,5 \pm 0,8^*$	$4,4 \pm 0,7^*$	$7,2 \pm 0,9$	$14,0 \pm 1,0^*$	$14,1 \pm 0,9^*$	$14,0 \pm 1,2^*$

Примечание. n – количество глаз, * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения.

TABLE 1

ASSESSMENT OF THE FUNCTION OF THE LEVATOR OF THE UPPER EYELID BEFORE AND AT DIFFERENT TIMES AFTER SURGERY (MRD1)

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов М.М., Лукьянова Е.Э., Ишбулатов Р.Ш. Дозированная резекция хряща верхнего века в лечении пациентов с врождённым блефароптозом. *XIII Российский общенациональный офтальмологический форум: Сборник научных трудов*. М.; 2020: 65-68.
2. Акманова А.А., Жуманиязов А.Ж., Гайсина А.А. Хирургическое лечение блефароптозов (обзор литературы). *Точка зрения. Восток-Запад*. 2011; 1: 456-456.
3. Азнабаев М.Т., Ишбулатов Р.Ш., Сайдашева Э.И. Результаты собственных модификаций хирургии блефароптоза у детей. *Актуальные вопросы детской офтальмологии: Сборник научных трудов*. Уфа; 1993: 5-9.
4. Груша О.Я., Фисенко Н.В., Блинова И.В. Блефароптоз: диагностические тесты. *Вестник офтальмологии*. 2016; 132(3): 61-65. doi: 10.17116/oftalma2016132361-65
5. Потемкин В.В., Гольцман Е.В. Алгоритм объективного осмотра пациента с блефароптозом. *Офтальмологические ведомости*. 2019; 12(1): 45-51. doi: 10.17816/OV2019145-51
6. Катаев М.Г., Шацких А.В., Дзагурова З.Р., Захарова М.А., Шахматова А.В., Катаева Н.М. Мышца Мюллера верхнего века: патогистологические особенности при врождённом и приобретённом виде птоза. *Офтальмология*. 2020; 17(S3): 604-609. doi: 10.18008/1816-5095-2020-35-604-609
7. Rosenberg JB, Andersen J, Barmettler A. Types of materials for frontalis sling surgery for congenital ptosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 4(4): CD012725. doi: 10.1002/14651858.CD012725. pub2
8. Катаев М.Г., Дзагурова З.Р., Захарова М.А., Шахматова А.В., Бирюкова Е.Ю., Нечеснюк С.Ю. Жировая дистрофия верхней тарзальной мышцы как этиологический фактор приобретённого птоза верхнего века. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135(2): 48-54. doi: 10.17116/oftalma201913502148
9. Fasanella RM, Servat J. Levator resection for minimal ptosis: Another simplified operation. *Arch Ophthalmol*. 1961; 65: 493-496. doi: 10.1001/archophth.1961.01840020495005
10. Лукьянова Е.Э., Ишбулатов Р.Ш. Хирургическое лечение блефароптоза. *Точка зрения. Восток-Запад*. 2019; 3: 48-49. doi: 10.25276/2410-1257-2019-3-48-49
11. Лукьянова Е.Э., Ишбулатов Р.Ш. Дифференцированный подход к выбору метода хирургического лечения врождённого птоза верхнего века у пациентов до 18 лет. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019; 3: 127-129. doi: 10.25276/2312-4911-2019-3-127-129
12. Berke RN. Blepharoptosis. *Arch Ophthalmol*. 1945; 34: 434-450. doi: 10.1001/archophth.1945.00890190438020

REFERENCES

1. Bikbov MM, Lukyanova EE, Ishbulatov RSh. Dosed upper eyelid cartilage resection in the treatment of patients with congenital blepharoptosis. *XIII Rossiyskiy obshchenatsionalnyy oftalmologicheskii forum: Sbornik nauchnykh trudov*. Moscow; 2020: 65-68. (In Russ.).
2. Akmanova AA, Zhumaniyazov AZh, Gaisina AA. Surgical treatment of blepharoptosis (literature review). *Point of View. East-West*. 2011; 1: 456-456. (In Russ.).
3. Aznabaev MT, Ishbulatov RSh, Saydasheva EI. Results of our own modifications of blepharoptosis surgery in children. *Aktualnye voprosy detskoy oftalmologii: Sbornik nauchnykh trudov*. Ufa; 1993: 5-9. (In Russ.).
4. Grusha OYa, Fisenko NV, Blinova IV. Blepharoptosis: Diagnostic tests. *Vestnik oftalmologii*. 2016; 132(3): 61-65. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2016132361-65
5. Potemkin VV, Goltsman EV. Algorithm for an objective examination of a patient with blepharoptosis. *Ophthalmology Journal*. 2019; 12(1): 45-51. (In Russ.). doi: 10.17816/OV2019145-51
6. Kataev MG, Shatskikh AV, Dzagurova ZR, Zakharova MA, Shakhmatova AV, Kataeva NM. Müller's muscle of the upper eyelid: pathohistological features in congenital and acquired ptosis. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17(S3): 604-609. (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2020-35-604-609
7. Rosenberg JB, Andersen J, Barmettler A. Types of materials for frontalis sling surgery for congenital ptosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 4(4): CD012725. doi: 10.1002/14651858.CD012725. pub2
8. Kataev MG, Dzagurova ZR, Zakharova MA, Shakhmatova AV, Biryukova EYu, Nechesnyuk SYu. Fatty degeneration of the superior tarsal muscle as an etiological factor in acquired ptosis of the upper eyelid. *Vestnik oftalmologii*. 2019; 135(2): 48-54. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma201913502148
9. Fasanella RM, Servat J. Levator resection for minimal ptosis: Another simplified operation. *Arch Ophthalmol*. 1961; 65: 493-496. doi: 10.1001/archophth.1961.01840020495005
10. Lukyanova EE, Ishbulatov RSh. Surgical treatment of blepharoptosis. *Point of View. East-West*. 2019; 3: 48-49. (In Russ.). doi: 10.25276/2410-1257-2019-3-48-49
11. Lukyanova EE, Ishbulatov RSh. Differentiated approach to the choice of the method of surgical treatment of congenital ptosis of the upper eyelid in patients under 18 years of age. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2019; 3: 127-129. (In Russ.). doi: 10.25276/2312-4911-2019-3-127-129
12. Berke RN. Blepharoptosis. *Arch Ophthalmol*. 1945; 34: 434-450. doi: 10.1001/archophth.1945.00890190438020

Сведения об авторах

Бикбов Мухаррам Мухтарамович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Академии наук Республики Башкортостан, директор, Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, e-mail: niipriem@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

Ишбулатов Рашид Шакирьянович – заведующий отделением стационарозамещающих технологий, Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, e-mail: ishbulatovrsh@mail.ru

Лукьянова Екатерина Эдуардовна – врач-офтальмолог отделения стационарозамещающих технологий, Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, e-mail: ketti-lech@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0046-4214>

Information about the authors

Mukharram M. Bikbov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Director, Ufa Eye Research Institute, e-mail: niipriem@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

Rashit Sh. Ishbulatov – Head of the Department of Hospital Replacement Technologies, Ufa Eye Research Institute, e-mail: ishbulatovrsh@mail.ru

Ekaterina E. Lukyanova – Ophthalmologist at the Department of Hospital Replacement Technologies, Ufa Eye Research Institute, e-mail: ketti-lech@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0046-4214>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

АЛЕКСИТИМИЯ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПОДРОСТКОВ: ПЕРВИЧНЫЕ ГОЛОВНЫЕ БОЛИ

Горобец Е.А.,
Есин О.Р.

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский)
федеральный университет» (420008,
г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Горобец Елена Анатольевна,
e-mail: elena_gorobets@mail.ru,
Elena.Gorobets@kpfu.ru

РЕЗЮМЕ

Алекситимия традиционно рассматривается как фактор, предполагающий развитие психосоматических заболеваний, способствующий более тяжёлому течению соматических заболеваний. Высокий уровень алекситимии свидетельствует о дефиците когнитивных процессов, связанных с осознанием, экстерниризацией и регуляцией чувств и эмоций. Накоплено много данных в области коморбидности алекситимии и психосоматических заболеваний у взрослых, но при этом недостаточно исследований, посвящённых детям и подросткам.

Цель исследования – анализ психосоматических заболеваний, связываемых с высоким уровнем алекситимии у подростков; изучение корреляции уровня алекситимии и центральной сенситизации у подростков с первичными головными болями (мигрень и головная боль напряжения).

Материалы и методы. Диагноз головной боли устанавливался на основании критериев Международной классификации головной боли 3-го издания. Группа исследования: 84 подростка, средний возраст – 14 [13; 16] лет (51 девушка, 33 юноши). Центральная сенситизация оценивалась с помощью русскоязычной версии «Опросника центральной сенситизации» (Central Sensitization Inventory). Уровень алекситимии оценивался с помощью русскоязычной версии «Опросника алекситимии для детей» (Alexithymia Questionnaire for Children). Интенсивность головной боли измерялась с помощью Визуальной аналоговой шкалы. Учитывались также количество месяцев и дней в месяц с головной болью; продолжительность ночного сна; возраст формирования фразовой речи.

Результаты и обсуждение. Результаты показали прямую корреляционную связь между уровнем алекситимии и центральной сенситизации ($r_s = 0,49$; $p = 0,00001$), количеством дней с головными болями в месяц и выраженностью центральной сенситизации ($r_s = 0,24$; $p = 0,027$). Статистически значимой связи между выраженностью алекситимии, длительностью головных болей, дебютом фразовой речи и продолжительностью ночного сна не выявлено.

Заключение. Высокий уровень алекситимии наблюдается у подростков с различными соматическими заболеваниями. Первичные головные боли сопряжены с высоким уровнем алекситимии и выраженностью центральной сенситизации. Врачам-педиатрам и неврологам целесообразно рекомендовать проводить оценку уровня алекситимии и центральной сенситизации у подростков с головными болями.

Ключевые слова: алекситимия, подростки, центральная сенситизация, психосоматика, коморбидность, Опросник центральной сенситизации, Опросник алекситимии для детей, первичная головная боль

Статья получена: 18.07.2022
Статья принята: 23.01.2023
Статья опубликована: 02.03.2023

Для цитирования: Горобец Е.А., Есин О.Р. Алекситимия и психосоматические заболевания у подростков: первичные головные боли. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 140-147. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.16

ALEXITHYMIA AND PSYCHOSOMATIC DISEASES IN ADOLESCENTS: PRIMARY HEADACHES

Gorobets E.A.,
Esin O.R.

Kazan (Volga Region) Federal University
(Kremlyovskaya str. 18, Kazan 420008,
Russian Federation)

Corresponding author:
Elena A. Gorobets,
e-mail: elena_gorobets@mail.ru,
Elena.Gorobets@kpfu.ru

ABSTRACT

Background. Alexithymia is traditionally regarded as a factor which influences the development of psychosomatic diseases and contribute to a more severe and prolonged course of somatic diseases the high level of alexithymia indicates the deficit in cognitive processes associated with awareness, exteriorization and regulation of feelings and emotions. In recent years, a lot of research has been conducted on the comorbidity of alexithymia and psychosomatic diseases in adults, but there are very few studies in relation to children and adolescents.

The aim. To analyze psychosomatic diseases associated with the high level of alexithymia in adolescents, to study the correspondence of alexithymia and central sensitization (CS) in adolescents with primary headaches (migraine and tension-type headache).

Methods. The diagnosis of headache was based on the criteria for the International Classification of Headache, 3rd edition. The study group included 84 adolescents, average age – 14 [13; 16] (51 females, 33 males). CS was assessed using the Russian version of “Central Sensitization Inventory” (2020) for adolescents. Alexithymia was assessed using the Russian version of “Alexithymia questionnaire for children” (2019). Headache intensity was measured using the Visual Analogue Scale. There were also assessed the number of months and days per month with headaches; duration of night sleep; age of phrasal speech start.

Results and discussion. The results showed the direct correlation between levels of alexithymia and central sensitization ($rS = 0.49$; $p = 0.00001$), the number of days with headaches per month and central sensitization severity ($rS = 0.24$; $p = 0.027$). There was no significant correlation between alexithymia severity and headaches duration ($rS = 0.06$; $p = 0.5$), no reliable results on the correspondence of alexithymia severity, age of phrasal speech start and nocturnal sleep.

Conclusion. A high level of alexithymia is observed in adolescents with various somatic diseases. Primary headaches are associated with a high level of alexithymia and the severity of central sensitization. Pediatricians and neurologists should be advised to assess the level of alexithymia and central sensitization in adolescents with headaches.

Key words: alexithymia, adolescents, central sensitization, psychosomatics, comorbidity, Central sensitization inventory, Alexithymia questionnaire for children, primary headache

Received: 18.07.2022
Accepted: 23.01.2023
Published: 02.03.2023

For citation: Gorobets E.A., Esin O.R. Alexithymia and psychosomatic diseases in adolescents: primary headaches. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 140-147. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.16

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные соматические симптомы (т. е. симптомы без достаточного органического объяснения) часто манифестируют в детском и подростковом возрасте и весьма характерны для этого периода развития. Их генез активно изучается в современной литературе. Алекситимия считается одним из состояний, являющихся провокаторами развития такой симптоматики. Исследований, посвящённых связи высокого уровня алекситимии и развития самых различных психосоматических заболеваний у взрослых, на данный момент накоплено достаточно. Специалисты разных профилей описывают проблему в междисциплинарном ключе и отмечают всё новые и новые доказательства того, что дефицит экстернизации (в том числе – вербальной) эмоций, ощущений и чувств, который наблюдается при высоком уровне алекситимии, связан с более высокой вероятностью развития и тяжёлого течения самых различных (неврологических, психиатрических, кардиоваскулярных, бронхолегочных, эндокринных и т. д.) заболеваний, что объясняется в том числе сниженной способностью алекситимичной личности к выработке копинг-стратегий [1]. Наблюдается недостаток таких данных применительно к детям и подросткам, в то время как зачастую психосоматические заболевания манифестируют именно в подростковом периоде, при этом в литературе сообщается о том, что в подростковый период уровень алекситимии в целом наиболее высок. Согласно данным О.С. Юткиной, только треть подростков 15–18 лет имеет низкий уровень алекситимии; почти 70 % детей входят в пограничную группу или в группу с высоким уровнем, причём у девушек 15–18 лет риск развития алекситимии статистически значимо выше [2]. Трудности вербализации ощущений у подростков связаны с целым комплексом как психологических, так и соматических факторов, и при высоком уровне алекситимии эти трудности заметно усугубляются, что влияет на качество диагностики заболеваний, требующих опоры на вербальный отчёт пациента (головкружение, боль, тревога, депрессия). Алекситимичные личности, как правило, испытывают проблемы на уровне выбора «внутренних слов» по значению и выбора самих слов. Алекситимичные пациенты либо отмечают, что не понимают даже «внутри себя, без слов», что именно происходит, какие ощущения они испытывают, либо уверяют, что «внутри себя, без слов» они отличают одно ощущение от другого, но назвать это словами слишком сложно. Обсуждается целесообразность введения визуальной опоры в процесс диагностики заболеваний, требующих вербального отчёта пациента, для алекситимичных личностей, однако далеко не все тонкости ощущений, чувств и эмоций можно адекватно изобразить паравербально. Кроме того, результаты экспериментов по мимической шкале определения боли у взрослых свидетельствуют о том, что они не подходят для алекситимичных пациентов [3]. Исследования, посвящённые усвоению невербальных знаков, показывают, что людям с высоким уровнем алекситимии трудно адекватно классифицировать выраженные

невербальными средствами негативные эмоции, в особенности печаль, грусть, уныние [4].

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Российские исследования в области изучения алекситимии у детей и подростков преимущественно сконцентрированы вокруг следующих проблем: алекситимия и расстройства эмоциональной сферы, проблемы эмоционального интеллекта [5]; диагностика алекситимии у детей, в том числе имеющих сенсорные расстройства [6], профилактика алекситимии психологическими [7] и педагогическими методами: посредством развития эмоционального интеллекта [8], применения арт-терапевтических технологий [9]; психологическая коррекция при алекситимии, в том числе у подростков с ОВЗ [10]; проблемы семейной алекситимии [11]. Часть исследований сопряжена с изучением связи алекситимии и бронхолегочных заболеваний; так, в частности, Н.Л. Потапова и соавт. сообщают, что у 76,6 % детей с бронхиальной астмой наблюдается высокий уровень алекситимии [12]. Изучению подвергалась связь качества жизни и уровня алекситимии у детей с нефропатиями; выявлено, что у детей с нефропатиями и высоким уровнем алекситимии оценки качества жизни статистически значимо ниже, чем у детей с нефропатиями и низким уровнем алекситимии [13]. При этом необходимо отметить, что для определения уровня алекситимии в большинстве российских исследований, в особенности до 2015 г., использовались преимущественно Торонтская шкала алекситимии из 20 пунктов (TAS-20, 20-Item Toronto Alexithymia Scale; русскоязычный вариант для взрослых прошёл процедуру психометрической валидации) [14] или Торонтская шкала алекситимии из 26 пунктов (TAS-26; русскоязычный вариант для взрослых не прошёл процедуру психометрической валидации) [15]. Эти шкалы не адаптированы для детей и подростков, соответственно, основные ограничения исследований, в которых использовались эти инструменты, напрямую сопряжены с самим методом выявления алекситимии, что может влиять на достоверность результатов.

В зарубежных исследованиях традиционно основная масса исследований в области детской и подростковой алекситимии концентрируется на детско-родительских отношениях, стилях и особенностях воспитания (подавляющее поведение родителей, эмоциональная холодность и т. д.); указывается на связь между наличием детской травмы (эмоциональным насилием или пренебрежением), уровнем алекситимии и склонностью к курению электронных сигарет у подростков [16]; подчёркивается связь наличия функциональных соматических симптомов у детей с высоким уровнем алекситимии и наличием соматизации у их родителей [17] с низкой имплицитной самооценкой у детей [18]. Однако в последнее время отмечается также связь между школьной средой и развитием алекситимии у детей [19]. Становится всё больше исследований, в которых наблюдается связь аутистических черт и высокого

уровня алекситимии не только у взрослых, но и у детей и подростков [20]. Сообщается о сочетанности синестезии, тревожных расстройств и алекситимии у детей [21]. Группа исследований посвящена связи расстройств пищевого поведения и высокого уровня алекситимии [22]: выявляется, что подростки с ожирением и избыточным весом имеют более высокий уровень алекситимии, чем подростки с нормальным весом. Высокий уровень алекситимии отмечается у подростков с эпилептическими приступами, психогенными неэпилептическими приступами и их комбинацией [23].

Изучается самоповреждающее поведение у детей и подростков с высоким уровнем алекситимии: выявлено, что алекситимия является фактором риска суицидального членовредительства у подростков с депрессией [24], а также с суицидальными мыслями (но не попытками). Подростки прибегают к повреждению своего тела, поскольку не могут иначе экстериоризировать свои ощущения. Изучаются также изменения восприятия соматической активации у детей с высоким уровнем алекситимии, подвергавшихся жестокому обращению [25], связь высокого уровня алекситимии и аутоиммунных заболеваний у детей с опытом психосоциальной травмы [26].

Вместе с тем необходимо признать, что публикации по связи алекситимии и болевых синдромов у детей и подростков носят единичный характер: выявляется возможная связь алекситимии и фибромиалгии, алекситимии и головных болей [27]. Опять же акцент смещается в большей степени на детско-родительские отношения (например, выявляется, что у алекситимичных родителей, как правило, у самих возникают трудности с копинг-стратегиями в отношении преодоления боли, и, как следствие, они не могут научить своих детей, страдающих хроническими головными болями, правильным механизмам преодоления [28]).

Болевые синдромы имеют тенденцию к хронизации, и необходимо подчеркнуть, что не только у взрослых, но и у подростков факторами, способствующими этой хронизации, в том числе и по отношению к головным болям, являются алекситимия и центральная сенситизация. Центральная сенситизация – феномен, проявляющийся увеличением ответов ноцицептивных нейронов центральной нервной системы в ответ на нормальные или подпороговые стимулы. В результате развития гиперчувствительности нейронов центральной нервной системы человек начинает воспринимать различные виды раздражителей (болевые, тактильные, вестибулярные и др.) более остро, что в свою очередь ухудшает течение основного заболевания. Также центральная сенситизация может проявляться нарушением сна, необъяснимым напряжением мышц, болезненностью по всему телу и многими другими симптомами.

Целью исследования был анализ психосоматических заболеваний, связываемых с высоким уровнем алекситимии у подростков, с последующим изучением корреляции уровня алекситимии и центральной сенситизации у подростков с первичными головными болями (мигрень и головная боль напряжения).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Была проведена оценка алекситимии и центральной сенситизации (ЦС) у подростков с первичными головными болями (мигрень и головная боль напряжения). Диагноз головной боли устанавливался на основании критериев Международной классификации головной боли 3-го издания [29]. Критерии включения: возраст 13–18 лет, наличие головных болей (мигрени или головной боли напряжения), отсутствие лечения до момента обращения. Критерии исключения: возраст до 13 и старше 18 лет, наличие органических патологий головного мозга, когнитивные и речевые нарушения. В группу исследования было включено 84 подростка, средний возраст – 14 [13; 16] лет (51 девушка, 33 юноши). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в нём. Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета Казанского федерального университета от 28.03.2019.

Оценку центральной сенситизации проводили с помощью «Опросника центральной сенситизации» (ОЦС; англоязычная версия – «Central Sensitization Inventory») [30] для подростков 14–17 лет, который был переведён с английского языка и валидизирован на русском языке с разрешения одного из авторов, Randy Neblett [31].

Оценку алекситимии у подростков проводили с помощью русскоязычной версии «Опросника алекситимии у детей» (ОАД; англоязычная версия – «Alexithymia Questionnaire for Children») [32], который является упрощённой версией TAS-20. Перевод на русский язык и валидация осуществлены с разрешения авторов.

Интенсивность головной боли измерялась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Учитывались также количество месяцев, в течение которых подросток предъявляет жалобы на головную боль, количество дней с головной болью в месяц; продолжительность ночного сна; возраст формирования фразовой речи (в связи с трудностями вербализации ощущений у алекситимичных личностей данный фактор необходимо учитывать).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе исследования оценивались следующие параметры (табл. 1).

Полученные результаты показали, что существует прямая корреляционная связь между уровнем алекситимии (количеством баллов по «Опроснику алекситимии для детей») и выраженностью центральной сенситизации (количеством баллов по «Опроснику центральной сенситизации») ($r_s = 0,49$; $p = 0,00001$) (рис. 1) у подростков с первичными головными болями.

Выявлено, что отсутствует статистически значимая связь между продолжительностью наличия головных болей в месяцах и выраженностью алекситимии ($r_s = 0,06$; $p = 0,5$). При этом присутствовала прямая зависимость между количеством дней с головной болью в месяц и выраженностью ЦС ($r_s = 0,24$; $p = 0,027$) (рис. 2).

ТАБЛИЦА 1
СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оцениваемые показатели	Среднее значение
Возраст	14 [13; 16]
Сколько месяцев страдает головной болью	36 [12; 60]
Сколько дней в месяц болит голова	12 [6; 20]
Интенсивность головной боли (по ВАШ)	60 [55; 80]
Уровень алекситимии в баллах (по ОАД)	13 [8; 19]
Выраженность центральной сенситизации для подростков в баллах (по ОЦС)	31 [24,5; 43]
В каком возрасте началась фразовая речь (мес.)	18 [12; 24]
Продолжительность ночного сна в часах	7 [6; 8]

TABLE 1
AVERAGE VALUES OF STUDY PARAMETERS

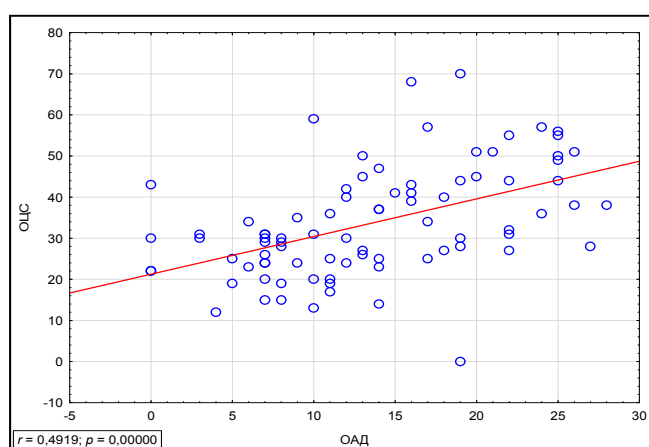


РИС. 1.
Связь результатов по «Опроснику алекситимии для детей» и «Опроснику центральной сенситизации»

FIG. 1.
Correlation of "Alexithymia questionnaire for children" and "Central Sensitization Inventory" results

Также не было получено статистически значимых результатов связи между выраженностью алекситимии, уровнем центральной сенситизации и интенсивностью головной боли, а также продолжительностью ночного сна и сроками начала фразовой речи. В области связи сна и алекситимии в зарубежной литературе данные противоречивы; так, например, существуют: а) публикации, подтверждающие возникновение расстройств ночного сна при высоком уровне алекситимии [33]; б) гипотеза, согласно которой алекситимия является медиатором между снижением качества сна и жестоким обращением с детьми (сначала возникает алекситимия, а потом снижается качество сна) [34]; в) данные, которые свидетельствуют о том, что на формирование бессонницы оказывает влияние не алекситимия, а сопутствующие ей психические расстройства [35].

В ходе дальнейших исследований необходима оценка в динамике на фоне лечения с целью выявления того, насколько высокий уровень алекситимии и централь-

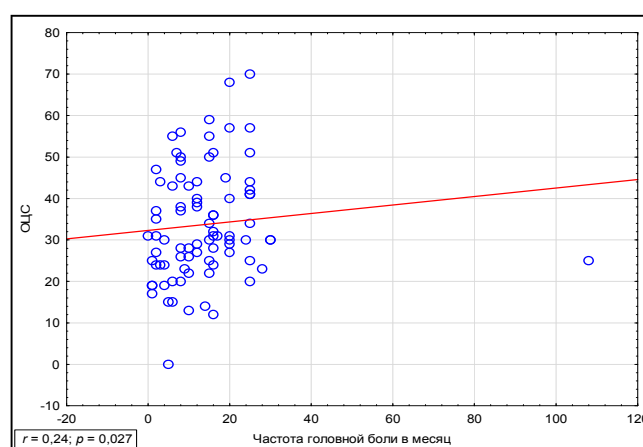


РИС. 2.
Связь количества дней с головной болью и выраженности центральной сенситизации

FIG. 2.
Correlation of the number of days with headache and the severity of central sensitization

ной сенситизации являются прогностическими факторами в отношении более тяжёлого течения и более низкой эффективности лечения первичных головных болей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подростковый период является многоаспектно переходным, сложным, провоцирующим дебют и соматических заболеваний, и особенностей поведения. В подростковый период резко повышается риск развития алекситимии. На её фоне могут возникать различные соматические заболевания (неврологические, бронхолёгочные и т. д.), а также аддикции, самоповреждающее поведение. При этом соматические заболевания и психические расстройства сами являются факторами риска развития вторичной алекситимии, и подросток может оказываться в «замкнутом круге». Показательным, в частности, является то, что в современных исследованиях начали уде-

лять особое внимание предотвращению развития клинических состояний, связанных с трудностями в распознавании, выражении и регуляции эмоций, к числу которых относится и алекситимия, что свидетельствует о важности и распространённости проблемы.

Головные боли у детей и подростков являются одной из ведущих причин обращения к педиатру либо к неврологу. Результаты проведённого исследования показывают, что первичные головные боли (мигрень, головная боль напряжения) у подростков значимо сопряжены с высоким уровнем алекситимии и выраженностью центральной сенситизации. Таким образом, целесообразно рекомендовать проводить оценку уровня алекситимии и центральной сенситизации у подростков, предъявляющих жалобы на головные боли, при первичном обращении, а также на фоне терапии, в случае отрицательной динамики подключать к ведению пациента клинических психологов.

Финансирование

Работа выполнена за счёт средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета» (Приоритет-2030).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горобец Е.А., Есин Р.Г., Вольская Ю.А. Междисциплинарное изучение алекситимии. *Учёные записки Казанского университета. Серия Гуманитарные науки*. 2022; 164(1-2): 180-196. doi: 10.26907/2541-7738.2022.1-2.180-196
2. Юткина О.С. Уровень алекситимии у старших школьников. *Амурский медицинский журнал*. 2019; 4(28): 25-28. doi: 10.22448/AMJ.2019.4.25-28
3. Горобец Е.А., Есин Р.Г., Есин О.Р., Вольская Ю.А., Мартынов Д.А., Галиуллин К.Р. *Особенности вербализации ощущений у алекситимичных пациентов*. Казань: Издательство Казанского университета; 2019.
4. Bayot M, Pleyers G, Kotsou I, Lefèvre N, Sauter DA, Vermeulen N. Joint effect of alexithymia and mood on the categorization of nonverbal emotional vocalizations. *Psychiatry Res*. 2014; 216(2): 242-247. doi: 10.1016/j.psychres.2013.12.007
5. Банкович Е.А., Чичкалюк В.А. Особенности алекситимии и эмоционального интеллекта у детей подросткового возраста. *Культура. Наука. Образование*. 2018; 4(49): 142-146.
6. Карауш И.С., Куприянова И.Е. Способы выявления алекситимии у детей с сенсорными расстройствами. *Вопросы психологии*. 2017; 6: 144-154.
7. Брель Е.Ю. Возможности психологической превенции алекситимии. *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2018; 18(1): 110-115.
8. Глазкова Ю.В. Профилактика алекситимии посредством развития эмоционального интеллекта у детей. *Учёные записки Байкальского государственного университета*. 2017; 12(5): 128-133. doi: 10.21209/2542-0089-2017-12-5-128-133
9. Строгова С.Е., Кузнецова С.О. Анализ изобразительного творчества в арт-терапии детей и подростков при психической патологии. *Медицинская психология в России*. 2021; 13(4): 5. doi: 10.24412/2219-8245-2021-4-5
10. Худякова Е.С. Снижение уровня алекситимии у подростков с ограниченными возможностями. *Векторы психологии – 2020: Психолого-педагогическое сопровождение личности в современной образовательной среде: международная научно-практическая конференция*. Гомель; 2020: 310-312.
11. Волгина Т.Л. Семейная алекситимия как одна из причин конфликта родителей и детей. *Социальные и психологические аспекты семьи: Сборник статей*. Владивосток; 2001: 317-320.
12. Потапова Н.Л., Гордова М.А., Дондокова М.С. Алекситимия как составляющая качества жизни детей, больных бронхиальной астмой. *Здоровье и качество жизни: материалы III Всероссийской конференции с международным участием*. 2018: 206-211.
13. Гурович О.В., Звягина Т.Г., Ситникова В.П. Анализ взаимосвязи алекситимии и качества жизни у детей с нефропатиями. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010; 17(2): 112-114.
14. Старостина Е.Г., Тэйлор Г.Дж., Квилти Л.К., Бобров А.Е., Мошняга Е.Н., Пузырева Н.В. и др. Торонтская шкала алекситимии (20 пунктов): валидизация русскоязычной версии на выборке терапевтических больных. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010; 4: 31-34.
15. Ереско Д.Б., Исурина Г.С., Койдановская Е.В. *Алекситимия и методы её определения при пограничных психосоматических расстройствах: пособие для психологов и врачей*. СПб.: СПбНИПНИ им. В.М. Бехтерева; 2005.
16. Sutherland BD, Fallah-Sohy N, Kopera M, Jakubczyk A, Sutherland MT, Trucco EM. Alexithymia mediates the association between childhood trauma and adolescent E-cigarette use. *Drug Alcohol Depend*. 2022; 236: 109500. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2022.109500
17. Jungmann SM, Witthöft M. Medically unexplained symptoms in children and adolescents: Illness-related self-concept and parental symptom evaluations. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2020; 68: 101565. doi: 10.1016/j.jbtep.2020.101565
18. Jungmann SM, Wagner L, Klein M, Kaurin A. Functional somatic symptoms and emotion regulation in children and adolescents. *Clin Psychol Eur*. 2022. 4(2): e4299. doi: 10.32872/cpe.4299
19. Özgün H, Kanak M. Investigation of the relationship between the alexithymic characteristics of secondary students and their childhood maltreatment experiences. *J Nerv Ment Dis*. 2022; 210(6): 446-453. doi: 10.1097/NMD.0000000000001508
20. Speyer LG, Brown RH, Camus L, Murray AL, Auyeung B. Alexithymia and autistic traits as contributing factors to empathy difficulties in preadolescent children. *J Autism Dev Dis*. 2022; 52(2): 823-834. doi: 10.1007/s10803-021-04986-x
21. Simner J, Smees R, Rinaldi LJ, Carmichael DA. Wellbeing differences in children with synaesthesia: Anxiety and mood regulation. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2021; 13(1): 195-215. doi: 10.2741/878
22. Reilly EE, Brown TA, Arunagiri V, Kaye WH, Wierenga CE. Exploring changes in alexithymia throughout intensive dialectical behavior therapy for eating disorders. *Eur Eat Dis Rev*. 2022; 30(3): 193-205. doi: 10.1002/erv.2887
23. Masi G, Madonia U, Ferrari A, Sicca F, Brovedani P, D'Acunto G, et al. Psychopathological features in referred ado-

lescents with psychogenic nonepileptic seizures with or without epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020; 112: 107431. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107431

24. Bordalo F, Carvalho IP. The role of alexithymia as a risk factor for self-harm among adolescents in depression – A systematic review. *J Affect Disord.* 2022; 297: 130-144. doi: 10.1016/j.jad.2021.10.029

25. Lloyd CS, Stafford E, McKinnon MC, Rabellino D, D'Anrea W, Densmore M, et al. Mapping alexithymia: Level of emotional awareness differentiates emotion-specific somatosensory maps. *Child Abuse Negl.* 2021; 113: 104919. doi: 10.1016/j.chiabu.2020.104919

26. Macarenco M-M, Opariuc-Dan C, Nedelcea C. Childhood trauma, dissociation, alexithymia, and anger in people with autoimmune diseases: A mediation model. *Child Abuse Negl.* 2021; 122: 105322. doi: 10.1016/j.chiabu.2021.105322

27. Alslman ET, Hamaideh SH, Hani MAB, Atiyeh HM. Alexithymia, fibromyalgia, and psychological distress among adolescents: Literature review. *Int J Adolesc Med Health.* 2020; 32(3). doi: 10.1515/ijamh-2017-0081

28. Natalucci G, Faedda N, Baglioni V, Guidetti V. The relationship between parental care and pain in children with headache: A narrative review. *Headache.* 2020; 60(6): 1217-1224. doi: 10.1111/head.13822

29. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018; 38(1): 1-211. doi: 10.1177/0333102417738202

30. Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, et al. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Pract.* 2012; 12(4): 276-285. doi: 10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x

31. Есин О.Р., Есин Р.Г., Горобец Е.А., Хайруллин И.Х., Макаричева Э.В., Гамирова Р.Г. и др. Психометрическая валидация русскоязычной версии Опросника центральной сенситизации для подростков 14–17 лет. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121(11): 72-76. doi: 0.17116/jnevro20211211

32. Rieffe C, Oosterveld P, Meerum Terwogt M. An alexithymia questionnaire for children: Factorial and concurrent validation results. *Pers Individ Differ.* 2006; 40(1): 123-133. doi: 10.1016/j.paid.2005.05.013

33. Alimoradi Z, Majd NR, Broström A, Tsang HWH, Singh P, Ohayon MM, et al. Is alexithymia associated with sleep problems? A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022; 133: 104513. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.12.036

34. Bakhshesh-Boroujeni M, Farajpour-Niri S, Karimi A. Sleep quality and child abuse: The mediating role of alexithymia. *Emot Behav Diffic.* 2021; 26(3): 254-263. doi: 10.1080/13632752.2021.1958498

35. Lundh L-G, Broman J-E. Alexithymia and insomnia. *Pers Individ Differ.* 2006; 40(8): 1615-1624. doi: 10.1016/j.paid.2005.11.026

REFERENCES

1. Gorobets EA, Esin RG, Volskaya YA. Interdisciplinary study of alexithymia. *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya Gumanitarnye nauki.* 2022; 164(1-2): 180-196. (In Russ.). doi: 10.26907/2541-7738.2022.1-2.180-196

2. Yutkina OS. The level of alexithymia in senior school-children. *Amur Medical Journal.* 2019; 4(28): 25-28. (In Russ.). doi: 10.22448/AMJ.2019.4.25-28

3. Gorobets EA, Esin RG, Esin OR, Volskaya YuA, Martyanov DA, Galiullin KR. *Verbalization of sensations in alexithymic patients.* Kazan: Kazan State University; 2019. (In Russ.).

4. Bayot M, Pleyers G, Kotsou I, Lefèvre N, Sauter DA, Vermeulen N. Joint effect of alexithymia and mood on the categorization of nonverbal emotional vocalizations. *Psychiatry Res.* 2014; 216(2): 242-247. doi: 10.1016/j.psychres.2013.12.007

5. Bankovich EA, Chichkalyuk VA. Features of alexithymia and emotional intelligence in adolescent children. *Kul'tura. Nauka. Obrazovanie.* 2018; 4(49): 142-146. (In Russ.).

6. Karaush IS, Kupriyanova IE. Methods for detecting alexithymia in children with sensory disorders. *Voprosy Psichologii.* 2017; 6: 144-154. (In Russ.).

7. Brel' EY. Possibilities of psychological prevention of alexithymia. *Mental Health of Children and Adolescent.* 2018; 18(1): 110-115. (In Russ.).

8. Glazkova YV. Prevention of alexithymia through the development of emotional intelligence in children. *Scholarly Notes of Transbaikal State University.* 2017; 12(5): 128-133. (In Russ.). doi: 10.21209/2542-0089-2017-12-5-128-133

9. Strogova SE, Kuznecova SO. Analysis of visual creativity in art therapy of children and adolescents with mental pathology. *Meditinskaya psikhologiya v Rossii.* 2021; 13(4): 5. (In Russ.). doi: 10.24412/2219-8245-2021-4-5

10. Hudyakova ES. Reducing the level of alexithymia in adolescents with disabilities. *Vektory psikhologii – 2020: Psikhologo-pedagogicheskoe soprovozhdenie lichnosti v sovremennoy obrazovatel'noy srede: mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya.* Gomel; 2020: 310-312. (In Russ.).

11. Volgina TL. Family alexithymia as one of the causes of conflict between parents and children. *Sotsial'nye i psikhologicheskie aspekty sem'i: Sbornik statey.* Vladivostok; 2001: 317-320. (In Russ.).

12. Potapova NL, Gordova MA, Dondokova MS. Alexithymia as a component of the quality of life of children with bronchial asthma. *Zdorov'e i kachestvo zhizni: materialy III Vserossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem.* 2018; 206-211. (In Russ.).

13. Gurovich OV, Zvyagina TG, Sitnikova VP. Analysis of the relationship between alexithymia and quality of life in children with nephropathies. *Journal of New Medical Technologies.* 2010; 17(2): 112-114. (In Russ.).

14. Starostina EG, Taylor GD, Quilty L, Bobrov AE, Moshnyaga EN, Puzyreva NV, et al. A new 20-item version of the Toronto Alexithymia Scale: Validation of the Russian language translation in a sample of medical patients. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya.* 2010; 4: 31-34. (In Russ.).

15. Eresko DB, Isurina GS, Koidanovskaya EV. *Alexithymia and methods for its assessment in borderline psychosomatic disorders: A guide for psychologists and doctors.* Saint-Petersburg; 2005. (In Russ.).

16. Sutherland BD, Fallah-Sohy N, Kopera M, Jakubczyk A, Sutherland MT, Trucco EM. Alexithymia mediates the association between childhood trauma and adolescent E-cigarette use. *Drug Alcohol Depend.* 2022; 236: 109500. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2022.109500

17. Jungmann SM, Witthöft M. Medically unexplained symptoms in children and adolescents: Illness-related self-concept

and parental symptom evaluations. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2020; 68: 101565. doi: 10.1016/j.jbtep.2020.101565

18. Jungmann SM, Wagner L, Klein M, Kaurin A. Functional somatic symptoms and emotion regulation in children and adolescents. *Clin Psychol Eur*. 2022. 4(2): e4299. doi: 10.32872/cpe.4299

19. Özgün H, Kanak M. Investigation of the relationship between the alexithymic characteristics of secondary students and their childhood maltreatment experiences. *J Nerv Ment Dis*. 2022; 210(6): 446-453. doi: 10.1097/NMD.0000000000001508

20. Speyer LG, Brown RH, Camus L, Murray AL, Auyeung B. Alexithymia and autistic traits as contributing factors to empathy difficulties in preadolescent children. *J Autism Dev Dis*. 2022; 52(2): 823-834. doi: 10.1007/s10803-021-04986-x

21. Simner J, Smees R, Rinaldi LJ, Carmichael DA. Well-being differences in children with synaesthesia: Anxiety and mood regulation. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2021; 13(1): 195-215. doi: 10.2741/878

22. Reilly EE, Brown TA, Arunagiri V, Kaye WH, Wierenga CE. Exploring changes in alexithymia throughout intensive dialectical behavior therapy for eating disorders. *Eur Eat Dis Rev*. 2022; 30(3): 193-205. doi: 10.1002/erv.2887

23. Masi G, Madonia U, Ferrari A, Sicca F, Brovedani P, D'Acunto G, et al. Psychopathological features in referred adolescents with psychogenic nonepileptic seizures with or without epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2020; 112: 107431. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107431

24. Bordalo F, Carvalho IP. The role of alexithymia as a risk factor for self-harm among adolescents in depression – A systematic review. *J Affect Disord*. 2022; 297: 130-144. doi: 10.1016/j.jad.2021.10.029

25. Lloyd CS, Stafford E, McKinnon MC, Rabellino D, D'Anrea W, Densmore M, et al. Mapping alexithymia: Level of emotional awareness differentiates emotion-specific somatosensory maps. *Child Abuse Negl*. 2021; 113: 104919. doi: 10.1016/j.chiabu.2020.104919

26. Macarencu M-M, Opariuc-Dan C, Nedelcea C. Childhood trauma, dissociation, alexithymia, and anger in people with auto-

immune diseases: A mediation model. *Child Abuse Negl*. 2021; 122: 105322. doi: 10.1016/j.chiabu.2021.105322

27. Alslman ET, Hamaideh SH, Hani MAB, Atiyeh HM. Alexithymia, fibromyalgia, and psychological distress among adolescents: Literature review. *Int J Adolesc Med Health*. 2020; 32(3). doi: 10.1515/ijamh-2017-0081

28. Natalucci G, Faedda N, Baglioni V, Guidetti V. The relationship between parental care and pain in children with headache: A narrative review. *Headache*. 2020; 60(6): 1217-1224. doi: 10.1111/head.13822

29. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1-211. doi: 10.1177/0333102417738202

30. Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, et al. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Pract*. 2012; 12(4): 276-285. doi: 10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x

31. Esin OR, Esin RG, Gorobets EA, Khairullin IKh, Makaricheva EV, Gamirova RG, et al. Psychometric validation of the Russian version of the Central Sensitization Inventory in adolescents (14–17 years old). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021; 121(11): 72-76. (In Russ.). doi: 0.17116/jnevro20211211

32. Rieffe C, Oosterveld P, Meerum Terwogt M. An alexithymia questionnaire for children: Factorial and concurrent validation results. *Pers Individ Differ*. 2006; 40(1): 123-133. doi: 10.1016/j.paid.2005.05.013

33. Alimoradi Z, Majd NR, Broström A, Tsang HWH, Singh P, Ohayon MM, et al. Is alexithymia associated with sleep problems? A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022; 133: 104513. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.12.036

34. Bakhshesh-Boroujeni M, Farajpour-Niri S, Karimi A. Sleep quality and child abuse: The mediating role of alexithymia. *Emot Behav Diffic*. 2021; 26(3): 254-263. doi: 10.1080/13632752.2021.1958498

35. Lundh L-G, Broman J-E. Alexithymia and insomnia. *Pers Individ Differ*. 2006; 40(8): 1615-1624. doi: 10.1016/j.paid.2005.11.026

Сведения об авторах

Горобец Елена Анатольевна – кандидат филологических наук, психолог, доцент, руководитель НИЛ «Нейрокогнитивные исследования», заведующая Центром патологии речи Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины, заведующая кафедрой прикладной и экспериментальной лингвистики, ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», e-mail: elena_gorobets@mail.ru, Elena.Gorobets@kpfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3859-5543>

Есин Олег Радиевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ «Нейрокогнитивные исследования», доцент кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, врач-невролог Университетской клиники, ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», e-mail: olegessin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4244-4446>

Information about the authors:

Elena A. Gorobets – Cand. Sc. (Philol.), Psychologist, Docent, Head of the Neurocognitive Research Laboratory, Head of the Center for Speech Pathology of Scientific and Clinical Center for Precision and Regenerative Medicine, Head of the Department of Applied and Experimental Linguistics, Kazan (Volga Region) Federal University, e-mail: elena_gorobets@mail.ru, Elena.Gorobets@kpfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3859-5543>

Oleg R. Esin – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Neurocognitive Research Laboratory, Associate Professor at the Department of Neurology with the courses of Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics, Neurologist at the University Clinic, Kazan (Volga Region) Federal University, e-mail: olegessin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4244-4446>

ДИАГНОСТИКА ПСИХОГЕННЫХ (ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ) РАССТРОЙСТВ ПОХОДКИ

РЕЗЮМЕ

Савков В.С.

Иркутская государственная
медицинская академия
последипломного образования –
филиал ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования»
Минздрава России (664049, г. Иркутск,
Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Савков Владимир Станиславович,
e-mail: mr.savkov1955@mail.ru

Психогенные нарушения походки нередко встречаются у пациентов с неврологическими симптомами, которые необъяснимы с медицинской точки зрения. Психогенные расстройства позы и походки являются основным проявлением у 8–10 % пациентов с нарушениями психогенного движения. Они создают серьёзные диагностические проблемы для медицинских работников. Однако клиницисты могут прийти к правильному диагнозу уже при первичном осмотре, если они знают и умеют выявлять «позитивные» клинические признаки, направленные одновременно на исключение органической патологии и подтверждение психогенного (функционального) характера неврологических расстройств. При функциональных нарушениях походки ходьба часто бывает странной и не соответствует ни одному из обычных образцов, наблюдаемых при нарушениях неврологической походки. Они могут включать: астазию-абазию (неспособность стоять или ходить) при отсутствии неврологической патологии; нерентабельную походку на полусогнутых ногах; моноплегическую походку с подтаскиванием ноги, нередко с эквиноварусной установкой стопы; или напоминать «прогулку по льду», с небольшими осторожными шагами и фиксированной в голеностопном суставе лодыжкой. Вспомогательные обследования, такие как нейровизуализация и нейрофизиологические исследования, могут предоставлять дополнительную информацию, но не являются необходимыми для диагностики.

Ключевые слова: психогенная походка, анализ походки, неврологический экзамен, позитивные признаки

Статья получена: 14.12.2021
Статья принята: 20.01.2023
Статья опубликована: 02.03.2023

Для цитирования: Савков В.С. Диагностика психогенных (функциональных) расстройств походки. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 148-157. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.17

DIAGNOSIS OF PSYCHOGENIC (FUNCTIONAL) GAIT DISORDERS

Savkov V.S.

Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education – Branch
Campus of the Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049,
Russian Federation)

Corresponding author:
Vladimir S. Savkov,
e-mail: mr.savkov1955@mail.ru

ABSTRACT

Psychogenic gait is common in patients with medically unexplained neurological symptoms and provides significant challenges to healthcare providers. Clinicians may arrive at a correct diagnosis earlier if distinctive positive signs are identified and acknowledged. Psychogenic disorders of posture and gait are common and are the major manifestation in 8–10 % of patients with psychogenic movement disorders. Psychogenic movement disorders can present with varied phenomenology that may resemble organic movement disorders. The diagnosis is based on clinical evaluation with a supporting history and classic features on neurologic examination. In functional gait disorders, walking is often bizarre and does not conform to any of the usual patterns observed with neurologic gait disorders. Astasia-abasia, an inability to stand (astasia) or walk (abasia) in the absence of other neurologic abnormalities, was the term applied by investigators in the mid to late 19th century to describe certain patients with a frankly functional gait. Other descriptive terms include gaits that resemble walking on ice, walking a sticky surface, walking through water (bringing to mind excessive slowness), tightrope walking, habitual limping, and bizarre, robotic, knock-kneed, trepidant, anxious, and cautious gaits. Ancillary testing, such as imaging and neurophysiologic studies, can provide supplementary information but is not necessary for diagnosis.

Key words: *psychogenic gait, neurological examination, gait analysis, positive signs*

Received: 14.12.2021
Accepted: 20.01.2023
Published: 02.03.2023

For citation: Savkov V.S. Diagnosis of psychogenic (functional) gait disorders. *Acta bio-medica scientifica*. 2023; 8(1): 148-157. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.17

Психогенные (функциональные) двигательные расстройства являются достаточно распространёнными явлениями в клинической практике. Так, у 2–20 % пациентов, направленных в специализированные клиники двигательных расстройств, диагностируют функциональные двигательные расстройства [1, 2]; а 40 % этих пациентов имеют нарушения походки без структурных органических повреждений [3, 4]. Помимо того, у 30–60 % пациентов, обращающихся к неврологу в поликлинику с нарушениями функции ходьбы, не удаётся обнаружить какой-либо органической патологии [5–8]. Психогенные (функциональные) нарушения походки (также называемые конверсионными расстройствами) – это потеря способности ходить при отсутствии неврологической патологии. Они входят в широкий спектр функциональных неврологических расстройств (ФНР) и, в частности, в категорию двигательных расстройств. В зарубежной медицинской литературе при описании функциональных нарушений походки в равной мере используются такие термины, как «психогенные расстройства походки» и «функциональные нарушения походки» [9, 10, 11]; хотя в последние годы акцент делается на термин «функциональный» – как менее стигматизирующий и оскорбительный [12]. В данной статье мы будем использовать термин «психогенные расстройства походки» (ПРП).

ПРП могут носить изолированный характер (например, по типу астазии-абазии) или быть частью смешанных функциональных двигательных расстройств: так, у 6–8,5 % пациентов функциональные расстройства позы и походки являются основным проявлением, а у 40 % – в сочетании с другими функциональными двигательными нарушениями [3, 13–16]. Психогенная астазия-абазия (или психогенная дисбазия) проявляется расстройством двигательной координации, которая характеризуется неспособностью стояния или ходьбы, несмотря на нормальную способность двигать ногами в положении сидя или лёжа. Внешне передвижение таких пациентов, особенно в кабинете врача, имеют элементы драматизма и акробатики (акробатическая походка). При ходьбе они покачиваются в различные стороны, делают резкие зигзагообразные шаги, наклоняют туловище вперёд (камптокормия) или откидываются назад, перекрещивают ноги по типу «плетение косы», некоторые передвигаются на выпрямленных и слегка разведённых ногах (ходульная походка), спотыкаются об окружающие предметы (которые обычно мягкие), чаще всего без падений; тем самым, наоборот, демонстрируя хороший моторный и балансовый контроль. Иногда пациенты с ПРП могут активно пытаться падать, когда врач и/или члены семьи находятся поблизости; больные же с органическими заболеваниями обычно пытаются сами поддерживать себя, ища опору рядом с собой, а не пересекая комнату или коридор – как это делают пациенты с ПРП. Больные с психогенной походкой могут нормально ходить, если они думают, что за ними никто не наблюдает. ПРП могут входить в состав сложных функциональных двигательных расстройств, например, при функциональной слабости

или парезе в виде гемипареза, нижнего моно- или парапареза; функционального (психогенного) паркинсонизма или функциональной (психогенной) дистонии. Поэтому одни из них внешне напоминают гемипаретическую, парапаретическую и монопаретическую походки, другие – дистоническую или паркинсоническую походки. Нередко нарушения походки входят в структуру соматоформного болевого синдрома по типу люмбаго с неадаптивным болевым поведением.

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

В прошлом диагностика психогенных или функциональных нарушений походки производилась после того, как все потенциальные органические причины были исключены. В настоящее же время выявление «позитивной» симптоматики, позволяющей обнаруживать несоответствие клинических неврологических данных известным заболеваниям, считается наиболее важным в диагностике функциональных неврологических расстройств. Современные диагностические критерии функциональных неврологических расстройств и, в частности, психогенных нарушений походки базируются на DSM-5 (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, Американская психиатрическая ассоциация, пятое издание, 2013 г.) и МКБ-10 (Международная классификация болезней 10-го пересмотра, 1992 г.). В DSM-5 при постановке диагноза «конверсионное расстройство» (функциональное неврологическое расстройство) основной акцент был сделан на клинические данные, и меньшее внимание было придано сопутствующим психологическим факторам, как требовалось в предыдущих версиях. Таким образом, важным шагом в достижении диагноза функционального неврологического расстройства, согласно DSM-5, являются неврологические тесты, позволяющие исключить органическое заболевание и определить «положительные» признаки, указывающие на функциональное (конверсионное) расстройство, что позволяет предотвратить ненужные, а иногда и потенциально опасные, инвазивные исследования, которые могут поддерживать и закреплять функциональные неврологические симптомы.

В МКБ-10 конверсионные (диссоциативные) неврологические ненормальные двигательные расстройства или слабость входят в раздел F44 (Диссоциативные расстройства). Характерным для этой группы расстройств являются парезы и параличи, астазия-абазия и др. симптомы, клинические проявления которых не соответствуют признакам известных неврологических расстройств. МКБ-11 (Международная классификация болезней для статистики смертности и заболеваемости 11-го пересмотра, 2020 г.) даёт следующее определение функциональным нарушениям походки: «расстройство диссоциативных неврологических симптомов с нарушением походки характеризуется симпто-

мами, связанными со способностью или манерой ходьбы человека, включая атаксию и неспособность стоять без посторонней помощи, которые не соответствуют признанному заболеванию нервной системы, другому психическому, поведенческому или неврологическому расстройству или другому заболеванию и не возникают исключительно во время другого диссоциативного расстройства» (код: 6B60.7 Диссоциативное неврологическое симптоматическое расстройство с нарушением походки). Таким образом, как в DSM-5, так и в МКБ-10 и МКБ-11 имеется указание на важный признак – это несоответствие психогенной (функциональной) походки известным неврологическим или соматическим расстройствам.

АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ПРЕДПОЛОЖИТЬ ПСИХОГЕННУЮ (ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ) ПРИРОДУ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

А. Анамнез:

1. Симптомы чаще всего возникают остро.
2. Течение болезни носит стационарное течение, без признаков прогрессивности.
3. Спонтанная ремиссия или быстрый регресс симптомов.
4. Возможны сопутствующие признаки тревоги и депрессии.
5. Множественные соматические жалобы.

В некоторых ситуациях подробный психосоциальный анамнез позволяет выявить непосредственную причину функциональных неврологических расстройств (ФНР). Так, например, это может быть потеря работы, развод, сексуальное насилие, перенесённое оскорбление или обида. Заболевание иногда может проявиться после незначительной физической травмы, при этом аномальные двигательные расстройства и болевые ощущения не соответствуют степени травмы [17]. У пациентов с конверсионными неврологическими расстройствами нередко диагностируются и другие необъяснимые психосоматические проявления, такие как фибромиалгия, синдром раздражённого кишечника, атипичные боли в грудной области [18, 19, 20].

Б. Клинические данные:

1. Симптомы появляются или нарастают при привлечении к ним внимания и уменьшаются или исчезают при отвлечении внимания.
2. Функциональные неврологические симптомы, которые отсутствуют в анамнезе, могут появляться во время осмотра.
3. Такие особенности движений, как амплитуда, частота, распространённость, носят непоследовательные и нехарактерные для органической патологии особенности или признаки.

Неврологический осмотр позволяет выявить несоответствие полученных данных обследования известным симптомам или заболеваниям; при этом при обследо-

вании важно отвлекать внимание пациента. Например, пациент, который не может двигать ногой, когда его просят, начинает её двигать, когда надевает обувь или брюки после осмотра. При неврологическом осмотре пациентов с конверсионными неврологическими расстройствами нет объективных признаков органического поражения нервной системы, например: отсутствуют патологические симптомы (симптом Бабинского), рефлекторная сфера без особенностей, в остром периоде отсутствуют мышечные атрофии. Но вместе с тем необходимо учитывать, что у некоторых пациентов с ФНР могут выявляться ложные неврологические знаки, такие как гиперрефлексия, псевдосимптом Бабинского, псевдоатаксия и т. д. При функциональном гемипарезе может отмечаться вовлечение всех анатомических структур на «поражённой» половине тела (снижение слуха, зрения, гемипарез и гемигипестезия с вовлечением лица). При функциональной слабости в руке или ноге вовлекается вся конечность, а не отдельные мышечные группы, и это может сопровождаться одновременной мышечной гипотонией и гиперрефлексией. При осмотре могут выявляться неанатомические расстройства чувствительности (гипестезия или анестезия с границей строго по средней линии верхней половины туловища или имеется «ампутационный характер» чувствительных нарушений, захватывающий всю руку или ногу). Больные с функциональной гемигипестезией могут утверждать, что не чувствуют вибрации на одной половине грудины, хотя вибрация хорошо передаётся через кости.

В. Ответ на терапию. Отсутствие реакции на специфическое лечение, направленное на возможное или предполагаемое неврологическое заболевание, и положительный быстрый терапевтический эффект после психотерапии или плацебо.

Г. Сопутствующие заболевания при ФНР могут включать панические расстройства, генерализованные тревожные расстройства, посттравматические стрессовые расстройства, диссоциативные расстройства, социальные фобии или конкретные обсессивно-компульсивные расстройства и расстройства личности [5, 21, 22].

S. Fahn и P.J. Williams (1988) выделили следующие критерии для установления ФНР: внезапное или острое начало; спонтанные ремиссии или рецидивы; противоречивость и изменчивость неврологических симптомов при осмотре или динамическом наблюдении, которые не соответствуют известным неврологическим заболеваниям; усиленный акцент внимания на болезненных проявлениях; уменьшение или исчезновение тех или иных функциональных симптомов при отвлечении внимания или при использовании психотерапии, внушения или плацебо; функциональная двигательная слабость или сенсорные (неанатомические) нарушения; необъяснимые с позиций современной медицины болевые ощущения; избыточная пугливость, вздрагивание от неожиданного действия; неестественные, причудливые движения; множественная соматизация [23]. Необходимо отметить,

что первоначально авторы предложили эти критерии для диагностики психогенной дистонии; а в последующем эти диагностические критерии были перенесены и на другие ФНР.

ДИАГНОСТИКА ПСИХОГЕННЫХ (ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ) РАССТРОЙСТВ ПОХОДКИ

Следует отметить, что ни один паттерн ходьбы не является патогномоничным для функционального расстройства походки. Так, например, причудливая походка может наблюдаться при органической дистонии или хорее. Кроме того, функциональные и органические нарушения походки могут сосуществовать у одного и того же пациента. Поэтому диагноз нередко бывает достаточно сложным, особенно для неподготовленного невролога. Но вместе с тем процесс диагностики должен быть основан не на исключении органических нарушений походки, а на поиске позитивных клинических признаков функциональных нарушений походки, а именно: изменчивости или несовместимости (то есть вариации в клинической картине, которые не могут быть согласованы с известной органической патологией) и несоответствии (сочетании симптомов и признаков, которые не наблюдаются при органических поражениях) [2]. Так, например, отмечается внезапное начало или быстрое прогрессирование нарушения походки при отсутствии травмы или структурного поражения нервной или костно-мышечной систем. Примерами несоответствия при неврологическом осмотре может служить следующее: «ножничная походка» при отсутствии поражения кортикоспинального пути; анталгическая походка при отсутствии боли; подгибание колена (или коленей) при ходьбе при нормальной силе четырёхглавой мышцы; значительное улучшение походки при отвлечении внимания.

ДИАГНОСТИКА И ПОДТИПЫ ПСИХОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ПОХОДКИ

Т. Lempert и соавт. (1991) выделяют шесть категорий и шесть особенностей психогенной походки [9]:

- 1) кратковременные колебания при стоянии и ходьбе, часто в ответ на короткое внушение (суггестию);
- 2) чрезмерная медлительность или нерешительность передвижения, несовместимое с неврологическим заболеванием;
- 3) «психогенный тест Ромберга», проявляющийся наращиванием амплитуды раскачивания после непродолжительной задержки и уменьшением за счёт отвлечения внимания;
- 4) нерентабельные позы с большими энергетическими мышечными затратами;
- 5) походка, рисунок которой напоминает «прогулку по льду», с небольшими осторожными шагами с фиксированными голеностопными суставами;

6) внезапная потеря устойчивости и подгибание в коленях, как правило, без падений.

Шесть наводящих особенностей:

- 1) псевдоатаксия: нестабильность осанки и походки;
- 2) размахивание руками;
- 3) перетаскивание ноги;
- 4) непрерывное сгибание/разгибание пальцев;
- 5) необычный тремор рук/ног/туловища/головы;
- 6) внезапные шаги в сторону.

ПРП могут носить разнообразный характер. Но вместе с тем можно выделить несколько характерных подтипов походки.

Походка с волочением ноги (или моноплегическая, со слабостью, перетаскиванием и прихрамыванием одной ноги, тогда как другая нога перемещается нормально или почти нормально) [16, 24, 25]. Пациент волочит функционально слабую ногу за туловищем, часто с внутренней или внешней ротацией бедра и с инверсией/эверсией в лодыжке. Характерным является то, что слабая нога волочится за большим от бедра и передняя часть стопы находится в контакте с полом («как будто она намагничена к земле»). Такие пациенты используют обе руки, чтобы подтянуть ногу на кровать. Нередко отмечается внезапная слабость «поражённой» ноги с подгибанием коленного сустава, обычно без падения. Помогает определить функциональную слабость ноги положительный знак Гувера и другие пробы.

Походка «прогулка по льду». Эта модель походки характеризуется ненормальным, чрезмерно замедленным движением обеих ног. Паттерн такой походки напоминает хождение по скользкой поверхности: осторожная, медленная, с уменьшенной длиной и высотой шага, фиксированными коленями и лодыжками; обычно обусловленную одновременным сокращением мышц агонистов и антагонистов и внешне напоминающую походку при болезни Паркинсона. Нередко отмечаются замедленные движения всего тела, с длительными затратами времени на раздевание и надевание одежды. В других ситуациях руки могут быть отведены в стороны, что напоминает ходьбу по канату. Походка может быть улучшена, если попросить пациента идти назад, бегать или ходить по лестнице.

Туловищная атаксия/неустойчивость. При ходьбе пациент покачивается из стороны в сторону, при этом часто делает небольшие боковые шаги в сторону, чтобы не упасть. Нередко размахивает руками. Качание наблюдается только в верхней половине тела, тогда как ноги перемещаются, чтобы исправить дисбаланс, когда вектор тела отодвинут от линии веса тела; кажется, что человек двигает ногами, для того чтобы не упасть и восстановить равновесие. Улучшают поструральную неустойчивость приёмы и задачи, направленные на отвлечение внимания, например: отгадать цифры, написанные пальцем на их коже, решить сложные арифметические задачи, произвести отсчёт месяцев в году в обратном порядке и т. д. Важно отметить, что баланс таких пациентов при объективном обследовании намного лучше, чем они утверждают.

ПОЗИТИВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ВЫЯВЛЯТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ СЛАБОСТЬ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ, КОТОРЫЕ ВЛИЯЮТ НА ФУНКЦИЮ ХОДЬБЫ

Проба Гувера. Проба Гувера используется с 1908 г. для диагностики конверсионного паралича при односторонней слабости нижней конечности. Впервые её описал американский врач Ч.Ф. Гувер (1865–1927). Этот тест обладает умеренной чувствительностью (63 %) и высокой специфичностью (100 %) [26–29]. Данный тест основан на феномене координаторных синкинезий. Так, если лежащий на спине человек поднимает вверх одну ногу, то пятка другой ноги непроизвольно оказывает давление на кушетку. Трудно использовать данный тест при двусторонней слабости ног. Метод проведения: врач становится у ножного конца кровати, подкладывает руки под пятки пациента и просит его поочередно с максимальной силой прижимать ноги к кровати. Если давление здоровой ноги пациента на кисть врача будет незначительной, то уже изначально можно предположить, что он прилагает мало усилий или стараний. Затем врач просит поднять слабую ногу. При органическом парезе врач ощутит повышение давления здоровой ноги на кисть руки, то есть больной будет стараться, чтобы поддержать паретическую конечность. Поднятие слабой ноги при функциональном парезе не будет сопровождаться увеличением давления пятки здоровой ноги на руку врача (положительная проба Гувера). В качестве альтернативы пациенту предлагают поднять здоровую ногу вверх, оказывая ей сопротивление, в таком случае давление пяткой функционально слабой ноги на кисть будет возрастать и возвращаться к норме. При органическом парезе этого не будет наблюдаться, то есть паретическая конечность будет оказывать слабое давление.

Тест отведения бедра (Sono abductor test). Данный тест был разработан японским неврологом М. Sono (2004) для выявления одностороннего неорганического пареза нижней конечности [30]. Основан, как и тест Гувера, на феномене координаторной оппозиционной синкинезии и отвлечении внимания. Метод проведения: врач становится у ножного конца кровати или кушетки, на которой находится пациент, и просит его максимально развести ноги в стороны. Затем врач накладывает свои руки на область латеральных лодыжек ног пациента и, прикладывая равное усилие, начинает их сдвигать к центру. Слабая нога, как при функциональной слабости, так и органическом парезе, обнаруживается сразу: она начинает перемещаться в сторону здоровой ноги. Затем врач перемещает здоровую ногу пациента по средней линии и просит его отводить поочередно ноги в стороны; при этом внимание пациента должно быть сосредоточено на той ноге, которая находится в движении. При психогенном (функциональном) парезе, когда пациент отводит здоровую ногу в сторону, сосредоточив на ней внимание, то сила в слабой ноге значительно возрастает и она находится в неподвижном состоянии при равном внешнем давлении со стороны рук

экзаменатора. Однако при отведении функционально слабой ноги в сторону, «ослабленной» становится и здоровая нога, и она будет смещаться в сторону «псевдопарализованной» ноги. При органическом парезе будет наблюдаться иная картина: когда пациент отводит здоровую ногу в сторону, она остаётся неподвижной (то есть оказывает сопротивление), а больная нога начинает перемещаться в её сторону; если же пациент отводит в сторону парализованную ногу, то здоровая нога продолжает находиться в исходном (или неподвижном) состоянии в силу оппозиционного синергизма. Данную пробу можно провести и в положении сидя на стуле или кушетке. При функциональном парезе сила в бедре будет возвращаться к норме при контралатеральном отведении здоровой ноги против внешнего сопротивления, оказываемого исследователем.

Тест «Центральной травмы позвоночника» («Spinal Injuries Center» test). Данный тест был описан I. Yague и соавт. (2004) для оценки психогенного (конверсионного) пареза нижних конечностей [31]. Метод проведения и оценка теста: пациент укладывается на спину, и врач пассивно поднимает его колени до согнутого положения, при этом ступни ног опираются на кровать. Затем врач убирает руки с коленей, и если пациент может удерживать колени в согнутом положении, то тест считается положительным (то есть имеются указания на психогенный парез). При органическом парезе нога не удерживается в согнутом положении, и она будет опускаться, отклоняясь коленом наружу (в этом случае тест считается отрицательным).

Исследование мышечного тонуса. Пациент с психогенным парезом может оказывать сопротивление врачу, что ощущается исследователем как повышение мышечного тонуса в конечности; но затем вдруг внезапно он не оказывает никакого мышечного сопротивления. Однако в последующем может вновь возобновить сопротивление (данный признак обозначается как феномен «ступенчатой» слабости, «поддавки» или «уступчивая» слабость).

Нижняя проба Барре. Пациенту предлагают лечь на живот с согнутыми под прямым углом коленями и удерживать их в таком положении. При органическом парезе нога будет быстро опускаться вниз с возможным колебанием ноги. У пациента с психогенным парезом нога также быстро разгибается, но без сокращения мышц подколенного сухожилия.

Тест «Стул» («chair test»). Этот тест помогает диагностировать пациентов с функциональным расстройством походки, демонстрируя значительное расхождение при ходьбе в вертикальном положении и при «ходьбе» на стуле [32]. Метод проведения: пациента сначала просят «ходить» вперёд и назад к экзаменатору, сидя в ротационном кресле с колёсами, на расстояние 6–9 метров. Затем пациента просят идти на такое же расстояние без кресла. Пациентам с функциональными нарушениями походки будет трудно ходить, но с помощью кресла с колёсами могут передвигаться, как правило, без проблем. Пациенты с органическими нарушениями походки испытывают затруднения при выполнении обеих задач.

Знак «пыхтя и отдуваясь» («Huffing and Puffing sign»). Пациенты с психогенными расстройствами походки демонстрируют чрезмерные усилия при раздвигании одежды, вставании со стула, стоянии и особенно при ходьбе, которые сопровождаются частыми вздохами после задержки дыхания, страдальческими гримасами лица, крихтением, плачем, чрезвычайной медлительностью, шевелениями пальцами ног, внезапным подгибанием коленей [33, 34].

Тест Вартенберга (тест «игры» сухожилий стопы). В норме, когда здоровый человек стоит на одной ноге, рефлекторно напрягаются тыльные сгибатели стопы; а при органическом парезе такое напряжение сухожилий выражено слабо или отсутствует. Такие попеременные изменения мышечных сухожилий с целью сохранения баланса обозначают как «игра» сухожилий. У больного с психогенным парезом стопы при стоянии на одной ноге или резком толчке в стороны обнаруживается «игра» сухожилий тыльных сгибателей стопы (то есть как у здорового человека).

С целью дифференциальной диагностики ПРП от органических расстройств походки используются и другие усложнённые тесты, например, тандемная ходьба; проба с фланговой походкой; ходьба на пятках, носках, с закрытыми глазами, с быстрыми поворотами тела; проба Ромберга; бег вперёд или назад. Оценка походки в небольшом кабинете врача не позволяет выявить все соответствующие характеристики, поэтому пациенты также должны ходить в широком холле или коридоре.

«Психогенный» вариант выполнения пробы Ромберга: 1) резкое отклонение тела пациента к медицинскому работнику или от него, но без падения на пол; 2) чрезмерное раскачивание тела большой амплитуды после задержки в несколько секунд; 3) значительное улучшение стояния в позе Ромберга с закрытыми глазами при отвлечении внимания пациента (например, при написании цифр на спине или решении арифметических задач).

Проба фланговой походки. Больному предлагают двигаться боком вправо и влево. При органическом гемипарезе больной лучше передвигается в сторону гемипареза, чем в противоположную сторону; а при психогенном (функциональном) гемипарезе ходьба боком невозможна или значительно затруднена, как в одну, так и другую сторону.

При тестировании на поструральную неустойчивость пациентов с ПП отмечают, в отличие от болезни Паркинсона, нехарактерные реакции: так, например, при резком потягивании пациента, который стоит спиной к врачу, за плечи назад (тест на ретропульсию), он делает резкие шаги назад, при этом размахивает руками, но не падает [35]; а иногда даже простое похлопывание по плечу может вызвать аномальную предвосхищающую поструральную реакцию [36].

Функциональные неврологические расстройства редко возникают остро, имитируют инсульт или органические поражения спинного мозга (в том числе с нарушением функции походки). Поэтому знание и владение навыками «прикроватных» методов обследования, осно-

ванных на позитивной диагностике, позволяет врачам, особенно оказывающим неотложную или экстренную медицинскую помощь, правильно поставить диагноз, избегая чрезмерных экономических затрат на обследования и лечение [37–40]. Следует отметить, что ни один из тестов не может интерпретироваться изолированно, а должен рассматриваться в контексте целостной клинической картины.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У пациентки И., 38 лет, после ряда психотравмирующих ситуаций (конфликтная ситуация на работе, обострения хронического заболевания ребёнка) внезапно нарушилась речь, появилось несистемное головокружение, слабость в левой руке и ноге. По скорой медицинской помощи была доставлена в неврологическое отделение больницы. После стационарного лечения выписана с диагнозом: «Ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии. Артериальная гипертония 3-й ст., риск 4. Лёгкий левосторонний гемипарез, гемигипестезия. Преходящая дизартрия. Умеренно-выраженные вестибуло-координаторные нарушения. На листке нетрудоспособности в течение 160 дней, причём с разными диагнозами: «вертеброгенная цервикобрахиалгия, торакалгия», фибромиалгический синдром», «артериальная гипертония», «полиостеоартроз». За этот же период у неё было несколько госпитализаций с различными диагнозами. В связи с длительной временной нетрудоспособностью была направлена на медико-социальную экспертизу (МСЭ).

Жалобы и объективный статус при освидетельствовании в бюро МСЭ. Вошла в кабинет самостоятельно, в обычной обуви, с тростью, с большей опорой на правую ногу, идёт крайне медленно, с подтаскиванием левой стопы в эквиноварусной позиции. Предъявляет многочисленные жалобы: на практически постоянные головные боли, боли во всём теле, чувство ползания «мурашек» по телу, нехватки воздуха, даже в покое, слабость в конечностях, больше слева, периодическое пощёлкивание при приёме пищи из-за ощущения инородного тела в горле («словно ком в горле застрял»), хриплый голос при волнениях, мимолётное ухудшение зрительных и слуховых ощущений; боли за грудиной, в области сердца с иррадиацией в левую руку, лопатку, возникающие при любом движении тела, «всё время задыхаюсь, болит сердце». Одевается и раздевается при помощи мужа («кружится голова при наклоне»). Со слов, все работы по дому выполняют муж и дети («я даже одеться не могу»). Черепно-мозговые нервы: зрачки равномерные, зрачковые реакции сохранены, глазодвигательных нарушений нет, тригеминальные точки безболезненны, жевательная и мимическая мускулатура функционирует хорошо, слух сохранен, нистагма нет, дужки мягкого нёба при фонации подвижны, язык при высовывании по средней линии. Рефлексы орального автоматизма отрицательны. Отмечается периодический тремор головы, который при отвлечении внимания исчезает. Мышечный

тонус в правых конечностях не изменён, а тонус мышц в левой руке и ноге меняется по типу феномена «уступчивой» или «ступенчатой» слабости (то есть периодически пациентка оказывает сопротивление врачу при исследовании им мышечного тонуса, а затем внезапно перестаёт оказывать мышечное сопротивление). При проведении верхней пробы Барре – руки на одном уровне, без пронации (то есть пирамидной слабости какой-либо руки нет), хотя левую кисть сжимает слабее. Сухожильные рефлексы с рук средней живости, без убедительной разницы. Коленные и ахилловы рефлексы вызываются, без убедительной разницы. Патологические кистевые и стопные рефлексы не выявляются. Определяется левосторонняя гемипигестезия строго по средней линии. Координаторные пробы выполняет точно, в позе Ромберга покачивается слегка, но из позы не выходит. Положительная проба Гювера. Экстрапирамидных расстройств нет. Тазовых симптомов нет. При пальпации прямые мышцы спины мягкие. Симптомов натяжения нервных стволов нет.

Психолог. К процедуре обследования относится формально. Заинтересованности в результатах обследования нет. Инструкции к заданиям усваивает верно, в памяти удерживает. Выглядит печальной. Говорит тихим голосом. Фон настроения снижен. Темп работы несколько снижен. Внимание истощаемое. Работоспособность снижена. Мнестические функции снижены незначительно. Мнемодиагностика 5-6-6-8. Эффективность запоминания нарушена. Отсроченное воспроизведение 6 слов. Арифметические операции выполняет в умеренном темпе, без ошибок. При выполнении заданий, направленных на исследование мыслительных процессов, выявляется эпизодическое снижение уровня обобщения. Со стороны динамики мышления – замедление темпа. Графические характеристики без признаков органического характера. По методикам Сонди, Люшера, Шкалы депрессии Бека выявлено: фон настроения снижен (по шкале депрессии 17 баллов, что соответствует умеренной депрессии), повышенная чувствительность к внешним раздражителям, снижение работоспособности, трудности в эффективной коммуникации с окружающими, стремление выставить себя напоказ, повышенная тревожность, ипохондричность. В личности демонстративные черты. Внутренняя модель болезни – неадекватная. Реабилитационный потенциал болезни – удовлетворительный.

Данные дополнительного обследования. Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов шеи стенозированных и окклюзионных поражений артериальных сосудов не обнаружила. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга очаговой патологии не выявлено. Данные рентгенографии коленных суставов, кистей рук, стоп, голеностопных суставов без особенностей. ЭКГ: синусовая тахикардия. ЧСС 100 имп./мин. Изменения в миокарде левого желудочка с умеренными диффузными нарушениями процессов реполяризации. Общий анализ крови и мочи, биохимические исследования крови – без особенностей. Осмотр окулиста – миопия обоих глаз. Консультация эндокринолога – экзогенно-конституциональное ожирение 3-й ст.

Комментарий автора. Острое развитие слабости в конечностях и нарушение походки могут быть при инсульте и функциональном (конверсионном) неврологическом расстройстве, что представляет определённые диагностические трудности. Однако тщательный неврологический осмотр с проведением диагностических клинических тестов не выявил пирамидной симптоматики, которая наблюдается при инсульте. Так, у пациентки отсутствуют патологические кистевые и стопные знаки (верхний симптом Россолимо, симптом Бабинского), верхняя и нижняя пробы Барре не выявили пирамидной слабости. Функциональная слабость в ноге подтверждена пробой Гювера. Мышечный тонус в левых конечностях изменён по типу «уступчивой» или «ступенчатой» слабости. Походка носит моноплегический характер – со слабостью и волочением левой ноги сзади туловища с эквиноварусным положением стопы. При гемипаретической походке органического происхождения паретическая нога выпрямлена, и стопа, находящаяся в положении подошвенного сгибания и супинации, описывает через сторону полукруг (циркумдукция). Расстройство чувствительности носит неанатомический характер («расщепление» чувствительности строго по средней линии). Нейровизуализация (МРТ головного мозга, УЗДГ сосудов шеи) и лабораторные показатели (анализ крови, биохимические исследования крови) без особенностей. Необходимо также помнить, что выявление на МРТ каких-либо изменений может носить резидуальный характер, не связанный с текущим заболеванием. Поэтому параклинические данные необходимо сопоставлять с клинической картиной заболевания. В пользу ФНР указывают многочисленные психосоматические жалобы, коморбидность с психическими расстройствами (тревожность, депрессия), вторичная выгода (манипуляция членами семьи). Кроме того, острая слабость конечностей, расстройство речи (по типу заикания) возникли после психотравмирующих ситуаций. Однако в настоящее время, согласно DSM-5, психологические стрессы не являются обязательными при постановке диагноза ФНР. Решающее значение для данного диагноза имеют выявление «позитивных» физических признаков и проведение диагностических клинических тестов.

Таким образом, можно заключить, что у пациентки имеется «Функциональное (конверсионное) неврологическое расстройство с двигательными и сенсорными расстройствами, нарушениями походки, хроническое течение».

Важно отметить, что около 8 % случаев имитации острого инсульта могут быть вызваны функциональными неврологическими расстройствами [41, 42]. Нейровизуализация (МРТ, КТ) поддерживается в этих случаях, но она не подтверждает диагноз функционального неврологического расстройства и не исключает острый инфаркт головного мозга с абсолютной уверенностью [43]. Поэтому клиническая оценка у постели больного остаётся лучшим доступным методом для различения острого инсульта и функциональной имитации инсульта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика функциональных неврологических расстройств, в том числе и психогенных нарушений походки, должна включать тщательное клиническое обследование на выявление положительных признаков. «Позитивная» диагностика позволяет поставить правильный диагноз уже на ранней стадии заболевания, а нейровизуализирующие и нейрофизиологические исследования могут предоставить дополнительную информацию.

Конфликт интересов

Автор данной статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Edwards MJ, Bhatia KP. Functional (psychogenic) movement disorders: Merging mind and brain. *Lancet Neurol.* 2012; 11(3): 250-260. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70310-6
2. Nonnekes J, Růžička E, Serranová T, Reich SG, Bloem BR, Hallett M. Functional gait disorders: A sign-based approach. *Neurology.* 2020; 94(24): 1093-1099. doi: 10.1212/WNL.0000000000009649
3. Baik JS, Lang AE. Gait abnormalities in psychogenic movement disorders. *Mov Disord.* 2007; 22(3): 395-399. doi: 10.1002/mds.21283
4. Baizabal-Carvallo JF, Alonso-Juarez M, Jankovic J. Functional gait disorders, clinical phenomenology, and classification. *Neurol Sci.* 2020; 41(4): 911-915. doi: 10.1007/s10072-019-04185-8
5. Lazare A. Current concepts in psychiatry. Conversion symptoms. *N Engl J Med.* 1981; 305(13): 745-748. doi: 10.1056/NEJM198109243051306
6. Nimnuan C, Hotopf M, Wessely S. Medically unexplained symptoms: An epidemiological study in seven specialties. *J Psychosom Res.* 2001; 51(1): 361-367. doi: 10.1016/S0022-3999(01)00223-9
7. Reuber M, Mitchell A, Howlett S, Crimlisk H, Grünewald R. Functional symptoms in neurology: Questions and answers. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2005; 76(3): 307-314. doi: 10.1136/jnnp.2004.048280
8. Kanaan R, Armstrong D, Barnes P, Wessely S. In the psychiatrist's chair: How neurologists understand conversion disorder. *Brain.* 2009; 132(10): 2889-2896. doi: 10.1093/brain/awp060
9. Lempert T, Brandt T, Dieterich M, Huppert D. How to identify psychogenic disorders of stance and gait. A video study in 37 patients. *J Neurol.* 1991; 238(3): 140-146. doi: 10.1007/BF00319680
10. Gupta A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol.* 2009; 22(4): 430-436. doi: 10.1097/WCO.0b013e32832dc169
11. Peckham EL, Hallett M. Psychogenic movement disorders. *Neurol Clin.* 2009; 27(3): 801-819. doi: 10.1016/j.ncl.2009.04.008
12. Edwards MJ, Stone J, Lang AE. From psychogenic movement disorder to functional movement disorder: It's time to change the name. *Mov Disord.* 2014; 29(7): 849-852. doi: 10.1002/mds.25562
13. Keane JR. Hysterical gait disorders: 60 cases. *Neurology.* 1989; 39(4): 586-589. doi: 10.1212/WNL.39.4.586
14. Sudarsky L. Psychogenic gait disorders. *Semin Neurol.* 2006; 26(3): 351-356. doi: 10.1055/s-2006-945523
15. Boogaarts HD, Abdo WF, Bloem BR. "Recumbent" gait: Relationship to the phenotype of "astasia-abasia"? *Mov Disord.* 2007; 22(14): 2121-2122. doi: 10.1002/mds.21716
16. Scott S, Stone J. iPhone-responsive functional gait disorder. *Pract Neurol.* 2014; 14(6): 422-424. doi: 10.1136/practneurol-2014-000873
17. Stone J, Zeman A, Sharp M. Functional weakness and sensory disturbance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 73(2): 241-245. doi: 10.1136/jnnp.73.2.241
18. Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: One or many? *Lancet.* 1999; 354(9182): 936-939. doi: 10.1016/S0140-6736(98)08320-2
19. Edwards MJ, Schrag A. Hyperkinetic psychogenic movement disorders. *Handb Clin Neurol.* 2011; 100: 719-729. doi: 10.1016/B978-0-444-52014-2.00051-3
20. Stone J, Carson A. Functional neurologic symptoms: Assessment and management. *Neurol Clin.* 2011; 29(1): 1-18. doi: 10.1016/j.ncl.2010.10.011
21. Binzer M, Andersen PM, Kullgen G. Clinical characteristics of patients with motor disability due to conversion disorder: A prospective control group study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 63(1): 83-88. doi: 10.1136/jnnp.63.1.83
22. Ford CV, Folks DG. Conversion disorders: An overview. *Psychosomatics.* 1985; 26(5): 371-383. doi: 10.1016/S0033-3182(85)72845-9
23. Fahn S, Williams PJ. Psychogenic dystonia. *Adv Neurol.* 1988; 50: 431-455.
24. Jordbru A, Smedstad L, Moen V, Martinsen E. Identifying patterns of psychogenic gait by video-recording. *J Rehabil Med.* 2012; 44(1): 31-35. doi: 10.2340/16501977-0888
25. Jordbru AA, Smedstad LM, Klungsøyr O, Martinsen EW. Psychogenic gait disorder: A randomized controlled trial of physical rehabilitation with 1-year follow-up. *J Rehabil Med.* 2014; 46(2): 181-187. doi: 10.2340/16501977-1246
26. Ziv I, Djaldetti R, Zoldan Y, Avraham M, Melamed E. Diagnosis of "non-organic" limb paresis by a novel objective motor assessment: The quantitative Hoover's test. *J Neurol.* 1998; 245(12): 797-802. doi: 10.1007/s004150050289
27. McWhirter L, Stone J, Sandercock P, Whiteley W. Hoover's sign for the diagnosis of functional weakness: A prospective unblinded cohort study in patients with suspected stroke. *J Psychosom Res.* 2011; 71(6): 384-386. doi: 10.1016/j.jpsychores.2011.09.003
28. Mehndiratta MM, Kumar M, Nayak R, Garg H, Pandey S. Hoover's sign: Clinical relevance in neurology. *J Postgrad Med.* 2014; 60(3): 297-299. doi: 10.4103/0022-3859.138769
29. Daum C, Gheorghita F, Spatola M, Stojanova V, Medlin F, Vingerhoets F, et al. Interobserver agreement and validity of bedside 'positive signs' for functional weakness, sensory and gait disorders in conversion disorder: A pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86(4): 425-430. doi: 10.1136/jnnp-2013-307381
30. Sonoo M. Abductor sign: A reliable new sign to detect unilateral non-organic paresis of the lower limb. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75(1): 121-125.
31. Yague I, Shiba K, Ueta T, Iwamoto Y. A new clinical evaluation for hysterical paralysis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004; 29(17): 1910-1913. doi: 10.1097/01.brs.0000137055.55350.37
32. Okun MS, Rodriguez RL, Foote KD, Fernandez HH. The "chair test" to aid in the diagnosis of psychogenic gait disorders. *Neurologist.* 2007; 13(2): 87-91. doi: 10.1097/01.nrl.0000256358.52613.cc

33. Laub HN, Dwivedi AK, Revilla FJ, Duker AP, Pecina-Jacob C, Espay AJ. Diagnostic performance of the "Huffing and Puffing" sign in functional (psychogenic) movement disorders. *Mov Disord Clin Pract.* 2015; 2(1): 29-32. doi: 10.1002/mdc3.12102
34. Sokol LL, Espay AJ. Clinical signs in functional (psychogenic) gait disorders: A brief survey. *J Clin Mov Disord.* 2016; 3: 3. doi: 10.1186/s40734-016-0031-1
35. Sage JL, Mark MH. Psychogenic parkinsonism: Clinical spectrum and diagnosis. *Ann Clin Psychiatry.* 2015; 27(1): 33-38.
36. Coebergh J, Zimianiti I, Kaski D. Shoulder-tap test for functional gait disorders: A sign of abnormal anticipatory behavior. *Neurology.* 2021; 97(23): 1070-1071. doi: 10.1212/WNL.00000000000012886
37. Finkelstein SA, Cortel-LeBlanc MA, Cortel-LeBlanc A, Stone J. Functional neurological disorder in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2021; 28(6): 685-696. doi: 10.1111/acem.14263
38. Anderson JR, Nakhate V, Stephen CD, Perez DL. Functional (psychogenic) neurological disorders: Assessment and acute management in the emergency department. *Semin Neurology.* 2019; 39(1): 102-114. doi: 10.1055/s-0038-1676844
39. Bennett K, Diamond C, Hoeritzauer I, Gardiner P, McWhirter L, Carson A, et al. A practical review of functional neurological disorder (FND) for the general physician. *Clin Med (Lond).* 2021; 21(1): 28-36. doi: 10.7861/clinmed.2020-0987
40. Popkirov S, Stone J, Buchan AM. Functional neurological disorder: A common and treatable stroke mimic. *Stroke.* 2020; 51(5): 1629-1635. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029076
41. Gargalas S, Weeks R, Khan-Bourne N, Shotbolt P, Simblett S, Ashraf L, et al. Incidence and outcome of functional stroke mimics admitted to a hyperacute stroke unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017; 88(1): 2-6. doi: 10.1136/jnnp-2015-311114
42. Wilkins SS, Bourke P, Salam A, Akhtar N, D'Souza A, Kamran S, et al. Functional stroke mimics: Incidence and characteristics at a Primary Stroke Center in the Middle East. *Psychosom Med.* 2018; 80(5): 416-421. doi: 10.1097/PSY.0000000000000563
43. Edlow BL, Hurwitz S, Edlow JA. Diagnosis of DWI-negative acute ischemic stroke: A meta-analysis. *Neurology.* 2017; 89(3): 256-262. doi: 10.1212/WNL.00000000000004120

Сведения об авторе

Савков Владимир Станиславович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской экспертизы, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: mr.savkov1955@mail.ru

Information about the author

Vladimir S. Savkov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Medical Examination, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: mr.savkov1955@mail.ru

СТОМАТОЛОГИЯ DENTISTRY

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ В УСЛОВИЯХ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ПОСТУПЛЕНИЯ ВАРИАТИВНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ СИСТЕМНЫХ ФТОРИДОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Беляев В.В.,
Гаврилова О.А.,
Беляев И.В.,
Мяло О.А.,
Эль-Айди М.А.

ФГБОУ ВО «Тверской государственный
медицинский университет»
Минздрава России (170100, г. Тверь,
ул. Советская, 4, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Беляев Вадим Владимирович,
e-mail: Stombel69@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Патогенез нарушений прикуса, широко распространённых среди населения всех стран, хорошо представлен в специальной литературе. Возникновение зубочелюстных аномалий связывают с генетическими и разнообразными факторами окружающей среды. Среди последних особый интерес представляют фториды, оказывающие влияние на распространённость ряда стоматологических заболеваний. Однако публикации, отражающие частоту малокклюзий среди населения в регионах с различным уровнем фторидов в питьевой воде, малочисленны. Данная проблема представляется значимой в условиях возрастающего воздействия соединений фтора на здоровье, в том числе стоматологическое, человека.

Целью исследования явился анализ литературы о частоте нарушений окклюзии у населения, проживающего в условиях вариативного содержания фторидов в питьевой воде. Выполнен ручной поиск отечественной и зарубежной литературы в поисковых базах PubMed, Medline, Google Scholar. Из первоначального списка публикаций для анализа выбраны 18 статей, отвечающих критериям включения в исследование.

Выявлена значительная вариативность результатов исследований. Одни авторы отмечают более высокую распространённость зубочелюстных аномалий среди населения в условиях повышенного поступления фторидов, другие – меньшую, третьи не выявили различий между значениями, полученными в обеих выборках. Большинство оцениваемых публикаций методологически не соответствовали современным международным стандартам, в связи с чем были малоубедительными.

Данные литературы не дают оснований для однозначной оценки соединений фтора в качестве фактора, опосредованно влияющего на процесс формирования окклюзии у человека и животных.

Обзор не позволил сделать окончательного заключения о вероятном влиянии системных фторидов на распространённость и структуру малокклюзии у человека и животных. Требуется выполнение исследований, соответствующих принципам доказательной медицины.

Ключевые слова: зубочелюстные аномалии, фториды, питьевая вода, зубы, кость, прорезывание зубов, размеры зубов

Статья поступила: 30.03.2022
Статья принята: 13.01.2023
Статья опубликована: 02.03.2023

Для цитирования: Беляев В.В., Гаврилова О.А., Беляев И.В., Мяло О.А., Эль-Айди М.А. Распространённость зубочелюстных аномалий в условиях продолжительного поступления вариативных концентраций системных фторидов: обзор литературы. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 158-169. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.18

PREVALENCE OF MALOCCLUSIONS UNDER CONDITIONS OF PROLONGED INTRODUCTION OF SYSTEMIC FLUORIDES IN VARIABLE CONCENTRATIONS: LITERATURE REVIEW

Belyaev V.V.,
Gavrilova O.A.,
Belyaev I.V.,
Myalo O.A.,
El-Aydi M.A.

Tver State Medical University
(Sovetskaya str. 4, Tver 170100,
Russian Federation)

Corresponding author:
Vadim V. Belyaev,
e-mail: Stombel69@gmail.com

ABSTRACT

The pathogenesis of malocclusions, which are common among the population of all countries, is well represented in the professional literature. The occurrence of malocclusions is associated with genetic and various environmental factors. Among the latter, fluorides which affect the prevalence of some dental diseases are of particular interest. However, there are few publications reflecting the frequency of malocclusion among the population in the regions with different levels of fluoride in drinking water. This problem seems to be significant in the context of the increasing impact of fluorine compounds on human health, including dental health.

The aim of the study. To analyze the literature on the frequency of malocclusion among the population living in conditions of variable fluoride content in drinking water. A manual search of domestic and foreign literature was performed in the search databases PubMed, Medline and Google Scholar. From the initial list of publications, eighteen articles that met the inclusion criteria for the study were selected for analysis. We revealed significant variability of the research results. Some authors note a higher prevalence of malocclusions among the population under conditions of increased fluoride intake, others note a lower one, and still others did not reveal any differences between the values obtained in both samples. Most of the assessed publications did not methodologically meet modern international standards, and therefore were of little evidence.

The literature data do not provide grounds for an unambiguous assessment of fluorine compounds as an environmental factor that indirectly affects the process of occlusion formation in humans and animals.

The review did not allow to make a definitive conclusion on the possible impact of systemic fluorides on the prevalence and pattern of malocclusion in humans and animals. It requires the implementation of studies that comply with the principles of evidence-based medicine.

Key words: malocclusion, fluorides, drinking water, teeth, bone, teething, tooth size

Received: 30.03.2022
Accepted: 13.01.2023
Published: 02.03.2023

For citation: Belyaev V.V., Gavrilova O.A., Belyaev I.V., Myalo O.A., El-Aydi M.A. Prevalence of malocclusions under conditions of prolonged introduction of systemic fluorides in variable concentrations: Literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 158-169. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.18

АКТУАЛЬНОСТЬ

Зубочелюстные аномалии (ЗЧА), или малокклюзии, являются одной из наиболее распространённых патологий зубочелюстной системы у детского населения в мире [1–3]. Этиологии зубочелюстных аномалий исследователи уделяют особое внимание, так как без идентификации и устранения причин развития нарушений окклюзии их профилактика невозможна [4]. В большинстве случаев ЗЧА связаны с неуправляемыми (генетические предикторы) и управляемыми (факторы окружающей среды) предпосылками. Ряд авторов отмечают генетический фон, устранение которого в настоящее время не представляется возможным, как доминирующую предпосылку формирования окклюзионной патологии [5]. Вместе с тем большинство специалистов считают маловероятным развитие малокклюзии вследствие единственной причины, поскольку процесс формирования прикуса длительный, сопряжён с вероятным влиянием множества негативных факторов, обладающих потенцирующим эффектом [6]. В этой связи выявление и устранение последних приобретает особую значимость.

Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых этиологии малокклюзии, работ о некоторых факторах, возможно, играющих роль в развитии ЗЧА, недостаточно. Фтор широко распространён в окружающей среде (вода, почва, продукты питания, стоматологическая продукция и пр.). Источники фторидов разнообразны, но большая их часть (до 70 %) поступает в организм человека с питьевой водой. Микроэлемент имеет узкий «терапевтический коридор», в связи с чем его дефицит или избыток может привести к изменениям в зубах и костях. Длительное и чрезмерное поступление соединений фтора сопровождается отклонениями в функционировании различных систем и органов организма человека и животных, особенно костной ткани. Фториды влияют на процессы ремоделирования кости, увеличивают пролиферацию остеобластов и ингибируют функцию остеокластов, являются индуктором увеличения объёма и минерализации кости [7]. Системные фториды, обладающие доказанным эффектом на органы и ткани полости рта [8, 9], могут быть потенциальной причиной формирования нарушений окклюзии у человека и животных [10]. Возможно, пролонгированное воздействие соединений фтора может выступать в качестве симбиотического фактора (предрасполагающего или препятствующего) малокклюзии.

В последние десятилетия за счёт расширения спектра источников поступления фторидов в организм человека отмечено их возрастающее воздействие на здоровье населения, проживающего в условиях не только повышенного, но и оптимального и даже пониженного уровня данного микроэлемента в питьевой воде. В настоящее время основным поставщиком факультативного фтора в организм ребёнка являются фторидсодержащие зубные пасты, систематическое применение которых в период формирования зубных тканей у детей из зон гидрофтороза приводит к развитию или утяжелению клиники флюороза зубов [11–13]. Нарастающая

распространённость малокклюзии и флюорозных поражений зубов среди детского населения большинства регионов мира наводит на мысль о возможном участии фторидов в формировании ЗЧА, что обосновывает необходимость анализа результатов ранее выполненных исследований в данном направлении.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ специальной литературы о частоте нарушений окклюзии у человека и животных в условиях длительного поступления системных фторидов различной концентрации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнен ручной поиск отечественной и зарубежной литературы в поисковых базах PubMed, Medline, Google Scholar с использованием ключевых слов и их комбинаций: фториды (fluorides), питьевая вода (drinking water), зубочелюстные аномалии (malocclusion), зубы (teeth), кость (bone), прорезывание зубов (teething), размеры зубов (teeth size). Критерии включения публикации в обзор: с учётом малого количества тематических публикаций были отобраны как полнотекстовые, так и аннотированные статьи, содержащие как минимум данные об уровне поступающих фторидов и распространённости/структуре ЗЧА. Критерии исключения: публикации, представленные только метаданными (отсутствие аннотации); публикации, не имеющие информации о фторидах. Из 156 первоначально отобранных статей для рассмотрения было оставлено 18 статей, опубликованных в период 1959–2021 гг. в России (13), Европе (1), Азии (4). С учётом итогового количества и уровня публикаций мы посчитали возможным в разделе «Результаты исследования» привести развёрнутую информацию об исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ научных статей подтвердил влияние фторидов на организм и здоровье, в том числе стоматологическое, человека и животных [14, 15]. Доказано влияние оптимальных и повышенных концентраций фтора на клинко-статистическую картину кариеса временных и постоянных зубов. Распространённость и интенсивность кариеса зубов у детей и подростков из районов с низкими уровнями фторидов в питьевой воде оказались значительно выше, чем среди ровесников, проживающих в зонах гидрофтороза [16, 17]. В условиях чрезмерного и продолжительного поступления, в основном из питьевой воды, фторидов в организм ребёнка в период формирования зубов повышается вероятность развития флюороза [18]. Имеются работы, отмечающие разнонаправленное, но в большинстве случаев негативное влияние повышенных доз фторидов на ткани пародонта [19, 20]. Исследования на людях и животных показыва-

ли отрицательное воздействие избыточных концентраций фторидов на клетки костей и процессы их ремоделирования, приводящие к хроническому флюорозу скелета, сопровождающемуся поражениями костей в виде остеосклероза или остеопороза, дегенеративными изменениями суставов, кальцификацией связок и пр. [21].

Литература о распространённости зубочелюстных аномалий у населения в регионах с различными уровнями фторидов в питьевой воде немногочисленна и разноречива.

Первая группа авторов отмечает меньшую распространённость малокклюзии среди жителей районов с оптимальным и повышенным содержанием фторидов в питьевой воде по сравнению с населением из регионов с его низким уровнем.

Р.К. Алиева (1999) провела эпидемиологическое обследование азербайджанских детей, родившихся и постоянно проживающих в двух регионах, различающихся по уровню фторидов в воде: в г. Баку (менее 0,5 ppm) и Апшероне (более 1,5 ppm). Распространённость ЗЧА в группах детей составила 41 % и 35 % соответственно, что позволило автору рассматривать недостаток фтора в воде в качестве фактора риска развития аномалий прикуса у детей [22].

Обследование детей и подростков 3–19 лет, родившихся и постоянно проживающих в г. Караганда (Казахстан), по унифицированной методике Центрального научно-исследовательского института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (ЦНИИС) выявило обратную зависимость между флюорозом и аномалиями зубочелюстной системы. В выборке детей с высокой распространённостью флюороза зубов частота кариеса зубов и малокклюзий была значительно ниже [23–25].

Ю.Л. Образцов (1994) изучил частоту ЗЧА в выборках детей с большей и меньшей распространённостью флюороза зубов и показал, что окклюзионные нарушения чаще диагностировались среди школьников первой группы. Кроме того, автор указывает на то, что содержание фтора влияет не только на распространённость нарушений окклюзии, но и на тяжесть их клинических проявлений [26]. Ю.Л. Образцов и Т.Н. Юшманова (2000) при изучении тенденций частоты малокклюзий среди детей Архангельской области за последние 15–20 лет выявили значительный рост (на 24 %) их распространённости. Реже всего ЗЧА регистрировались у детей, проживающих в районе с оптимально-повышенными уровнями фторидов в питьевой воде [27].

Анализ стоматологической заболеваемости детей Краснодарского края выявил, что низкое содержание фтора в природных источниках питьевой воды способствует развитию зубочелюстных аномалий у детей [28].

S.B.R. Chandra с коллегами обследовали 15-летних индийских школьников из регионов с содержанием фторидов в питьевой воде ниже оптимального (менее 0,7 ppm), оптимальным (0,7–1,2 ppm) и выше оптимального (более 1,2 ppm) с применением дентального эстетического индекса (DAI, dental aesthetic index). Распространённость ЗЧА была значительно выше среди учеников первой группы. Средний балл DAI в группе школь-

ников первой группы был статистически значимо выше по сравнению с показателями, полученными во второй и третьей группах, т. е. снижался с увеличением концентрации фторидов в питьевой воде. Тяжёлые и очень тяжёлые аномалии прикуса встречались у учеников первой группы чаще, чем у подростков других групп [29].

Вторая группа авторов, наоборот, выявила более высокую распространённость ЗЧА среди детей и подростков, потребляющих воду с повышенным содержанием фторидов.

Масштабное исследование по оценке стоматологической заболеваемости населения различных климато-географических регионов России подтвердило, что распространённость зубочелюстных аномалий у жителей районов с повышенным содержанием фторидов в источниках водоснабжения была значительно выше по сравнению с жителями территорий, характеризующихся недостатком данного микроэлемента [30].

Согласно данным обзора, посвящённого анализу литературы по оценке факторов риска развития ЗЧА у детей, самый низкий уровень распространённости аномалий регистрируется среди населения в местностях с оптимальным содержанием фтора в питьевой воде, а наиболее высокий – в районах с его высоким содержанием [31].

При изучении стоматологического статуса детей, проживающих в зоне выбросов Таджикского алюминиевого завода, и детей из экологически чистого района отмечена более высокая распространённость зубочелюстных аномалий у детей первой группы (39,8 %) по сравнению с их ровесниками из второй группы (3,7 %) [32].

В условиях неблагоприятной геохимической ситуации Забайкалья (повышенное содержание фторидов в питьевой воде) отмечается высокая распространённость малокклюзий, флюороза и кариеса зубов. В структуре нарушений прикуса у детей в возрасте до трёх лет статистически значимо чаще, чем в районах с недостаточным и оптимальным уровнем фторидов в воде, выявлялся прогнатический прикус в сочетании с открытым прикусом, а также открытый прикус. Несогласованное и раннее прорезывание временных зубов у данных детей является фактором риска формирования ЗЧА. В районах гидрофтороза у детей вероятность развития патологических отклонений зубочелюстной системы, в том числе ЗЧА, возрастает в 2,2 раза [33–35].

Третья группа авторов не обнаружила либо неоднозначно интерпретировала связи между клинικο-статистическими характеристиками малокклюзии у детей и подростков и уровнем поступающих фторидов.

В.В. Беляев с коллегами выполнили одномоментное стоматологическое обследование 361 тверского школьника 12 и 15 лет по методике Всемирной организации здравоохранения (1997), которые проживали в условиях оптимально-повышенного уровня фторидов в питьевой воде (1,5–4,5 ppm). Обнаружена высокая распространённость флюороза зубов и зубочелюстных аномалий среди осмотренных учеников. Между значениями распространённости ЗЧА, большинства компонентов DAI в выборках учеников с флюорозом зубов различной тяжести и без флюороза отсутствовали статистически зна-

чимые различия. Отмечено нарастание частоты отклонений в переднезаднем соотношении первых постоянных моляров в группах учеников с выраженным флюорозом зубов [36, 37].

Z. Krzoglu и соавт. обследовали две выборки турецких дошкольников (3–6 лет) численностью 332 человека, постоянно проживающих в регионах с повышенным (среднее значение 2,16 ppm) и низким (0,04 ppm) уровнем фторидов в питьевой воде. Социально-экономический статус детей в обеих выборках был сопоставимым. Другие возможные факторы риска были оценены с помощью анкет. Выявлена вариабельность частоты различных окклюзионных нарушений в группах. Только в половине случаев различия между полученными значениями имели статистически значимые различия. Передний перекус статистически значимо чаще встречался у детей первой группы, передний открытый прикус и скученность резцов – у детей второй группы [38].

A. Masztalerz и соавт. обследовали 372 ребёнка 12 лет в четырёх районах с различным содержанием фторидов в питьевой воде и воздухе. Тяжесть нарушений прикуса оценивали с помощью метода Eismann – Masztalerz. Показано, что оптимальная концентрация фторидов в питьевой воде (0,7–0,9 ppm) снижает тяжесть нарушений за исключением скученности зубов, тогда как их концентрация выше оптимальной (4,0–7,0 ppm), а также загрязнённый фтором воздух являются одной из причин скученности резцов [39].

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящий обзор по оценке распространённости и тяжести нарушений прикуса у населения в условиях различного уровня поступления фторидов позволил выделить три основных группы исследований, характеризующихся противоречивыми итогами.

Результаты исследований первой группы о более высокой частоте малокклюзий у детского населения из регионов с низким уровнем фторидов в питьевой воде представляются логичными. В таких популяциях кариес зубов встречается чаще, а его интенсивность становится выше. Повышается вероятность развития осложнений кариеса в виде воспалений пульпы и периодонта, ранних удалений временных зубов и первых постоянных моляров. Как правило, возникающие дефекты зубных рядов не восстанавливаются съёмными частичными протезами или несъёмными фиксаторами функционального пространства, что приводит к перемещению соседних зубов и формированию ЗЧА [40, 41].

Особую значимость данный алгоритм нарушений в челюстно-лицевой области приобретает в регионах с недостаточным и низким уровнем стоматологической помощи детям. Рассматриваемая модель в долгосрочной перспективе не однозначна, но признаётся актуальной для возраста, в котором формируются большинство ЗЧА и деформаций [42].

При множественном кариесе, особенно в условиях гипопародонтоза, возрастает интенсивность кариозного

поражения не только зубов, но и их поверхностей, преимущественно контактных [43]. В условиях недостаточной доступности детской стоматологической помощи, характерной для ряда регионов мира, множественные кариозные разрушения апроксимальных поверхностей зубов у детей могут приводить к уменьшению мезиодистальных размеров коронок, сагиттальному дрейфу поражённых зубов, укорочению длины зубных дуг и в итоге – к вторичному смещению зубов и нарушению окклюзии [44–46]. Асимметричное жевание, патологическая переориентация окклюзионных контактов, нередко возникающие на фоне вторичной адентии, могут стать пусковым моментом в формировании нарушений окклюзии, особенно при наличии дополнительных факторов риска. Так, одностороннее жевание может вызвать односторонний задний перекус, который представляет собой широкую асимметричную аномалию прикуса, характеризующуюся обратным соотношением между верхними и нижними вестибулярными зубными буграми в области моляров и премоляров на одной стороне зубной дуги. У пациентов с односторонним задним перекусом изменены жевательные циклы, а жевательная мышца на стороне перекуса менее активна по сравнению с контралатеральной [47].

Вышеприведённые факты демонстрируют выгоды от поступления в организм ребёнка оптимальных доз соединений фтора из природных или фторированных источников питьевой воды, связанные с контролем как кариеса зубов, так и ассоциированных с ним стоматологических заболеваний и состояний, в том числе нарушений прикуса [7]. Вместе с тем имеются основания для полемики в отношении данной точки зрения. Ряд авторов справедливо замечают, что изучение влияния фторидов на органы и ткани полости рта человека и животных без учёта всех возможных факторов риска может приводить к неверной трактовке полученных результатов [48, 49]. Недооценка такой значимой переменной, как социально-экономический статус семьи или индивидуума, способствует неверной интерпретации полученной в ходе исследования информации. Как правило, лица с низким статусом характеризуются недостаточным уровнем стоматологического комплаенса (нерегулярно посещают стоматолога с целью профилактики и лечения стоматологических заболеваний, не соблюдают общепринятые рекомендации по индивидуальной гигиене полости рта и пр.), не имеют возможности рационально питаться и пр. У таких людей даже в условиях оптимального и повышенного поступления фторидов, доступного уровня стоматологической помощи чаще выявляются нелеченый кариес зубов и его осложнения, случаи удалений зубов без последующего зубопротезирования [50, 51].

Исследования подчёркивают факт расширения спектра источников фторидов в последние десятилетия для человека и животных, что существенно меняет эпидемиологию прямо или опосредованно аффилированных с фтором стоматологических заболеваний. Данные современной литературы позволяют предположить, что сформировавшийся в прошлые десятилетия алгоритм переменных «кариес зубов – дефекты зуб-

ных рядов – зубочелюстные аномалии» сохраняет актуальность, а очерёдность «системные фториды – кариес зубов – дефекты зубных рядов – зубочелюстные аномалии» в настоящее время нуждается в дополнительном изучении и, возможно, переосмыслении.

Вторая группа проанализированных нами исследований свидетельствует о более высокой частоте ЗЧА у населения, употребляющего воду с оптимальным или повышенным уровнем фторидов, что также может быть объяснено.

Хроническая фтористая интоксикация сопровождается отклонениями в функционировании кардиореспираторной, нейроэндокринной, костно-мышечной, зубочелюстной и других систем и органов человека. Положительные и отрицательные эффекты фтора на костную ткань описаны в литературе [52]. Показано, что фторид увеличивает пролиферацию остеобластов и ингибирует функцию остеокластов, является индуктором увеличения объёма и минерализации кости [53]. Указывается на значительное количество факторов, влияющих на метаболизм костной ткани, сложность и разнообразие проявлений фтор-эффектов в костях, в том числе челюстных, которые выходят за рамки только изменений их плотности [54]. Это подтверждают результаты исследований по изучению скорости перемещения зубов под влиянием ортодонтических аппаратов у человека и животных при длительном системном поступлении разнообразных концентраций фторидов [55].

Ортодонтическое лечение связано с передвижением зубов посредством реконструкции альвеолярной кости. Давление, оказываемое на коронку зуба, передаётся через корень на связочный аппарат периодонта и альвеолярную кость. В тканях челюстной кости возникают зоны сжатия, где альвеолярная кость резорбируется, и зоны растяжения, где кость образуется. Показано, что различные концентрации эндогенных фторидов могут по-разному влиять на процессы ортодонтического перемещения зубов и в совокупности с механическими силами и сопутствующими факторами оказывать синергический, консервирующий или ингибирующий эффекты [56]. Интенсивное системное применение фторида натрия с целью профилактики кариеса во время ортодонтического лечения может замедлить скорость перемещения зубов и пролонгировать период активного лечения [57]. Исследования на животных показали, что фториды, особенно при их длительном воздействии, снижают скорость перемещения зубов в условиях имитированного ортодонтического лечения [58]. Наряду с лекарственными препаратами (бисфосфонаты, кортикостероиды, эстрогены, аспирин, диклофенак, ибупрофен, индометацин и пр.), эндогенные фториды можно отнести к факторам, замедляющим скорость движения зубов во время ортодонтического лечения [59]. Вместе с тем ряд авторов не разделяют подобного мнения. При проведении ортодонтического лечения молодых людей из городов с очень низким (0,05 ppm) и повышенным (2 ppm) уровнями фторидов в питьевой воде была выявлена более высокая скорость перемещения зубов у пациентов второй группы [60]. Y.U. Yanguang и соавт. (2016) у подростков без флюороза и с флюорозом зубов различной

тяжести показали значительно большее расстояние перемещения зубов и меньшую площадь резорбции альвеолярной кости в группе пациентов с флюорозом на всех этапах лечения. Авторы делают заключение о положительной роли фторидов в ремоделировании кости при ортодонтическом лечении [55]. Вместе с тем имитирующее ортодонтическое лечение животных подтвердило статистически значимое увеличение количества остеобластов на стороне растяжения и снижение их числа на стороне сжатия, но не отметило различий в динамике перемещения зубов в условиях недостаточного и избыточного поступления системных фторидов [61]. Вариативность итогов указанных исследований может быть связана с недостатками их дизайна, так как ремоделирование кости – процесс многогранный и сложный, подверженный влиянию ряда различных факторов, включая генетику и условия окружающей среды [62].

Прорезывание зубов – процесс генетически детерминированный, но подверженный влиянию ряда общих и местных факторов: расовых, этнических, гендерных, социально-экономических географических и прочих [63]. Исследования на животных подтвердило задержку прорезывания моляров нижней челюсти у экспериментальных крыс, постоянно употреблявших фторированную воду [64], что позволяет рассматривать фтор как потенциальный средовой фактор, не только пролонгирующий сроки появления зубов в полости рта, но и косвенно негативно влияющий на процесс формирования окклюзии.

Морфология зубов, особенно мезио-дистальные и щёчно-язычные размеры, оказывает значительное влияние на их расположение в зубном ряду и развитие окклюзии во временном и постоянном прикусах. В свою очередь, на размер зубов оказывают воздействие как генетические, так и многочисленные факторы окружающей среды [65]. Среди последних отмечены фториды, длительное и чрезмерное поступление которых, в основном с питьевой водой, в состоянии влиять на размер и морфологию зубов у людей и лабораторных животных. Данный эффект был отмечен многочисленными исследованиями и подтверждён работой турецких авторов, которые при изучении параметров зубов у детей и подростков с флюорозом выявили меньшие размеры коронок постоянных верхних резцов, вторых премоляров и первых моляров. Размеры временных зубов с флюорозом и без флюороза не различались [66]. Аналогичные данные приводят их соотечественники, согласно которым, мезио-дистальные размеры зубов у подростков без флюороза и нормальным прикусом были большими, чем у их ровесников с данной патологией. Однако в большинстве случаев между показателями, полученными в сравниваемых группах пациентов, статистически значимые различия отсутствовали [67]. На значительно меньшие диаметр и высоту бугров флюорозных постоянных зубов указывается в работе C.J.M. Ten и соавт. [68]. Y.B. Aswini с коллегами, анализируя данные литературы о влиянии фтора на морфологию зубов, указывают на менее выраженные (мелкие и широкие) фиссуры в молярах у пациентов, которые употребляли воду или продукты с повышенным содержанием фторидов [69]. Известна высокая чувствительность амелобластов

к влиянию внутренних и внешних факторов. Индонезийские исследователи продемонстрировали негативное влияние высоких доз фторидов питьевой воды на процесс развития эмали у крыс, обусловленное апоптозом амелобластов и увеличением межклеточного пространства, что в итоге приводило к формированию более тонкой эмали и меньших по размеру зубов [70].

Анализ научных исследований, выполненных в разное время в разных странах, включающих различные возрастные и социальные группы населения, а также животных, не позволил однозначно оценить характер влияния системных фторидов на костную ткань, процессы прорезывания зубов, их макроморфологию. Вместе с тем получение максимально объективной информации по данной проблеме имеет большое значение в клинической стоматологической практике. Морфологические характеристики зубов являются важнейшими факторами, влияющими на расположение зубов в зубных рядах [71], нарушение соответствия размеров которых приводит к аномалиям окклюзии в различных направлениях, изменениям функции [72].

Обзор литературы позволил отметить два основных момента. Первый: несмотря на сотни выполненных за последние десятилетия исследований по оценке влияния системных фторидов на стоматологическое здоровье человека, в соответствии с критериями отбора данного исследования к анализу было принято только восемнадцать публикаций, что свидетельствует об актуальности рассматриваемой проблемы. Второй: методологическая база основной массы работ, опубликованных более десяти лет назад, значительно варьирует и характеризуется разнообразием применяемых авторами оценочных инструментов (разные классификации, индексы), расовых и возрастных выборок обследованного населения, уровней профессиональных компетенций экспертов, что послужило одной из причин разноречивости полученных результатов. Известно, что использование единых методических подходов при выполнении аналогичных целевых исследований обеспечивает возможность сравнения полученных результатов на национальном и международном уровнях, повышает степень достоверности их результатов [73]. Даже значительные количественные показатели без надлежащего качества исследований не в состоянии повлиять на итог обзора. Так, в заключении недавнего критического обзора, оценивающего влияние системных фторидов на статистические показатели кариеса зубов, т. е. касающегося темы, очень широко и разносторонне представленной в специальной литературе, указано на недостаточность работ, отвечающих критериям включения в Кокрейновский обзор, необходимость проведения дальнейших обстоятельных исследований [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор литературы продемонстрировал неоднозначность данных о частоте и структуре зубочелюстных аномалий в условиях длительного вариативного поступле-

ния системных соединений фтора, т. е. его возможной роли в формировании окклюзии человека и животных. Несмотря на резюме обзора, основанного на анализе публикаций в базах данных Google, Rutgers Library, PubMed, Medline, не указавшего фториды в качестве фактора риска развития ЗЧА [75], итоги настоящего исследования обосновывают необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении с выполнением качественных исследований, основанных на методологиях доказательной медицины.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alhammadi MS, Halboub E, Fayed MS, Labib A, El-Saaidi C. Global distribution of malocclusion traits: A systematic review. *Dental Press J Orthod.* 2018; 23(6): 40e10. doi: 10.1590/2177-6709.23.6.40.e1-10.onl
2. Lombardo G, Vena F, Negri P, Pagano S, Barilotti C, Paglia L, et al. Worldwide prevalence of malocclusion in the different stages of dentition: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Paediatr Dent.* 2020; 21(2): 115-122. doi: 10.23804/ejpd.2020.21.02.05
3. Cenzato N, Nobili A, Maspero C. Prevalence of dental malocclusions in different geographical areas: Scoping review. *Dent J (Basel).* 2021; 9(10): e117. doi: 10.3390/dj9100117
4. Ушницкий И.Д., Алексеева Т.В., Пинелис И.С., Юркевич А.В., Михальченко Д.В., Давыдов И.Е. Этиологические факторы и патогенетические механизмы формирования и развития деформаций зубочелюстной системы. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2019; 2: 94-99.
5. Mokhtar KI, Abu Bakar N, Md Ali Tahir AH. Genetics of malocclusion: A review. *IJUM Journal of Orofacial and Health Sciences.* 2020; 1(1): 1-6. doi: 10.31436/ijohs.v1i1.2
6. Rapeepattana S, Thearmontree A, Suntornlohanakul S. Etiology of malocclusion and dominant orthodontic problems in mixed dentition: A cross-sectional study in a group of Thai children aged 8–9 years. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2019; 9(4): 383-389. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_120_19
7. Максименко Л.В., Кирюшин В.А., Таджиева А.В. *Биолого-гигиеническое значение фторидов.* СПб.: Эко-Вектор; 2021.
8. Эгамназаров Х.Н., Алиев С.П., Бабаев И.И. Роль фтора в возникновении патологических процессов и наличие его в объектах внешней среды. *Вестник Авиценны.* 2020; 22(4): 635-642. doi: 10.25005/2074-0581-2020-22-4-635-64213
9. Akuno MH, Nocella G, Milia EP, Gutierrez L. Factors influencing the relationship between fluoride in drinking water and dental fluorosis: A ten-year systematic review and meta-analysis. *J Water Health.* 2019; 17(6): 845-862. doi: 10.2166/wh.2019.300
10. Иорданишвили А.К. Фториды: их значение для здоровья человека в современных условиях и перспективы использования. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2019; 2: 66-73. doi: 10.21626/vestnik/2019-2/07
11. Dong H, Yang X, Zhang S, Wang X, Guo C, Zhang X, et al. Associations of low level of fluoride exposure with dental fluorosis among U.S. children and adolescents, NHANES 2015–

2016. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021; 221: e112439. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112439

12. Whelton HP, Spencer AJ, Do LG, Rugg-Gunn AJ. Fluoride revolution and dental caries: Evolution of policies for global use. *J Dent Res.* 2019; 98(8): 837-846. doi: 10.1177/0022034519843495

13. Strużycka I, Olszewska A, Bogusławska-Kapala A, Hryhorowicz S, Kaczmarek-Ryś M, Grabarek BO, et al. Assessing fluorosis incidence in areas with low fluoride content in the drinking water, fluorotic enamel architecture, and composition alterations. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19:e7153. doi: 10.3390/ijerph19127153

14. Štepec D, Ponikvar-Svet M. Fluoride in human health and nutrition. *Acta Chim Slov.* 2019; 66(2): 255-275.

15. Kabir H, Gupta AK, Tripathy S. Fluoride and human health: Systematic appraisal of sources, exposures, metabolism, and toxicity. *Crit Rev Environ Sci Technol.* 2020; 50(11): 1116-1193. doi: 10.1080/10643389.2019.1647028

16. Pollick H. The role of fluoride in the prevention of tooth decay. *Pediatr Clin North Am.* 2018; 65(5): 923-940. doi: 10.1016/j.pcl.2018.05.014

17. Кисельникова Л.П., Тома Э.И., Кирияк С.О. Основные критерии стоматологической заболеваемости у детей дошкольного возраста, проживающих в регионах с разным содержанием фторидов в питьевой воде. *Стоматология детского возраста и профилактика.* 2021; 21(4): 231-235. doi: 10.33925/1683-3031-2021-21-4-231-235

18. Lima IFP, Nóbrega DF, Cericato GO, Ziegelmann PK, Paranhos LR. Prevalence of dental fluorosis in regions supplied with non-fluoridated water in the Brazilian territory: A systematic review and meta-analysis. *Cien Saude Colet.* 2019; 24(8): 2909-2922. doi: 10.1590/1413-81232018248.19172017

19. Yadav A. Dental fluorosis and periodontal disease: An overview. *Int J Adv Res.* 2020; 8: 913-921. doi: 10.21474/IJAR01/11741

20. Vandana KL, Srishti RB, Desai R. Dental fluorosis and periodontium: An original research report of in vitro and in vivo institutional studies. *Biol Trace Elem Res.* 2021; 199(10): 3579-3592. doi: 10.1007/s12011-020-02494-0

21. Srivastava S, Flora SJS. Fluoride in drinking water and skeletal fluorosis: A review of the global impact. *Curr Environ Health Rep.* 2020; 7(2): 140-146. doi: 10.1007/s40572-020-00270-9

22. Алиева Р.К. Влияние различных концентраций фтора в питьевой воде на распространение аномалий зубочелюстной системы у дошкольников. *Новое в стоматологии.* 1999; 1: 54-57.

23. Долгоаршинных А.Я. *Разработка и реализация концепции оказания бесплатной стоматологической помощи детскому населению в условиях преимущественно негосударственного здравоохранения Казахстана:* автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2009.

24. Алимский А.В., Долгоаршинных А.Я. Взаимосвязь флюороза, кариеса зубов и аномалий зубочелюстной системы. *Вісник стоматології.* 2005; 4: 58-60.

25. Алимский А.В., Долгоаршинных А.Я. Кариес зубов, флюороз и аномалии зубочелюстной системы (взаимосвязь и факторы их определяющие). *Ортодонтия.* 2008; 2: 4-6.

26. Образцов Ю.Л. Проблемы изучения распространенности и организации профилактики зубочелюстных аномалий у детей. *Стоматология.* 1994; 4: 71-73.

27. Образцов Ю.В., Юшманова Т.Н. Тенденция распространности зубочелюстных аномалий у детей Архангельской области. *Экология человека.* 2000; 2: 33-35.

28. Романов Д.О., Скоринова Л.А. Факторы риска в возникновении зубочелюстных аномалий в некоторых районах Краснодарского края. *Современные вопросы стоматологии: Сборник научных трудов.* Москва – Краснодар; 2010: 154-158.

29. Chandra SBR, Suma S, Kumar S, Sukhabogi JR, Manjunath BC. Prevalence of malocclusion among 15-year-old school children using dental aesthetic index in Nalgonda district, Andhra Pradesh, India: A cross-sectional study. *J Indian Assoc Public Health Dent.* 2014; 12: 173-178. doi: 10.4103/2319-5932.144788

30. Мамедов А.А., Адмакин О.И. Стоматологическая заболеваемость детского и взрослого населения в различных климатогеографических регионах России. *Профилактика стоматологических заболеваний.* 2004; 9: 14-17.

31. Чуйкин С.В., Акатьева Г.Г., Мухаметова Е.Ш., Аверьянов С.В., Снеткова Т.В., Гунаева С.А. Факторы риска возникновения зубочелюстных аномалий у детей (обзор литературы). *Проблемы стоматологии.* 2010; 4: 55-60.

32. Жуматов У.Ж. Сравнительная оценка состояния зубочелюстной системы детского населения в районе экологического неблагополучия. *Новое в стоматологии.* 1996; 4: 29-32.

33. Лазарева Н.А. *Обоснование комплексной профилактики зубочелюстных аномалий и деформаций в раннем детском возрасте в условиях Забайкалья (клинико-эпидемиологическое исследование):* автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск; 1992.

34. Пинелис Т.П., Лазарева Н.А. Взаимосвязь содержания фтора в питьевой воде и аномалий зубочелюстной системы у детей. *Геохимическое окружение и проблемы здоровья в зонах нового экономического освоения: Тезисы первой всесоюзной конференции.* Чита; 1988: 181-182.

35. Пинелис Т.П., Лазарева Н.А. Взаимосвязь распространенности и структуры зубочелюстных аномалий с содержанием фтора в питьевой воде. *Актуальные вопросы ортодонтического лечения: Тезисы докладов зональной научно-практической конференции.* Чита; 1990: 83-84.

36. Беляев В.В., Гаврилова О.А., Беляев И.В., Мяло О.А., Куценко А.А. Индексная оценка нарушений прикуса у детей в очаге эндемии флюороза (пилотное исследование). Часть 2. *Стоматология детского возраста и профилактика.* 2021; 21(4): 224-230. doi: 10.33925/1683-3031-2021-21-4-224-230

37. Беляев В.В., Гаврилова О.А., Беляев И.В., Эль-Айди М.А., Мяло О.А. Индексная оценка нарушений прикуса у школьников в очаге эндемии флюороза (пилотное исследование). Часть 1. *Стоматология детского возраста и профилактика.* 2020; 4: 324-328. doi: 10.33925/1683-3031-2020-20-4-324-328

38. Krzogl Z, Saglam AMS, Simsek S. Occlusal disharmonies of primary dentition in a high and a low fluoride area of Turkey. *Fluoride.* 2005; 38(1): 57-64.

39. Masztalerz A, Masztalerzowa Z, Szymańska M, Tomelka J. Fluor und Gebiss [Fluorine and the dentition]. *Fortschr Kieferorthop.* 1990; 51(4): 234-237. doi: 10.1007/BF02167355

40. Персин Л.С. *Ортодонтия: национальное руководство; в 2 т. Т. 1. Диагностика зубочелюстных аномалий.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

41. Медведицкова А.И., Абрамова М.Я., Исамулаева А.З., Баштовой А.А. Дефекты зубных рядов у детей с временными зубами. Обзор литературы. *Институт стоматологии.* 2021; 1(90): 94-96.

42. Gibas-Stanek M, Loster BW. The effect of premature extraction of primary molars on spatial conditions and formation

of malocclusion – A systematic review. *J Stoma*. 2018; 71(5): 412-423. doi: 10.5114/jos.2018.84765

43. Stangvaltaite-Mouhat L, Puriene A, Stankeviciene I, Aleksejuniene J. Fluoride in the drinking water and dental caries experience by tooth surface susceptibility among adults. *BMC Oral Health*. 2021; 21(1): 234. doi: 10.1186/s12903-021-01598-w

44. Zou J, Meng M, Law CS, Rao Y, Zhou X. Common dental diseases in children and malocclusion. *Int J Oral Sci*. 2018; 10(1): 7. doi: 10.1038/s41368-018-0012-3

45. Vithanaarachchi VSN. The prevention of malocclusions. *J Dental Sci*. 2017; 2(3): 000140. doi: 10.23880/oajds-16000140

46. Wright FAC, Law GG, Milledge KL, Chu SK, Hsu B, Valdez E, et al. Chewing function, general health and the dentition of older Australian men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2019; 47(2): 134-141. doi: 10.1111/cdoe.12435

47. Piancino MG, Tortarolo A, Polimeni A, Bramanti E, Bramanti P. Altered mastication adversely impacts morpho-functional features of the hippocampus: A systematic review on animal studies in three different experimental conditions involving the masticatory function. *PLoS One*. 2020; 15(8): e0237872. doi: 10.1371/journal.pone.0237872

48. Goodarzi F, Mahvi AH, Hosseini M, Nedjat S, Nabizadeh Nodehi R, et al. The prevalence of dental fluorosis and exposure to fluoride in drinking water: A systematic review. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2016; 10(3): 127-135. doi: 10.15171/joddd.2016.021

49. Goodarzi F, Mahvi AH, Hosseini M, Nodehi RN, Kharazifard MJ, Parvizishad M. Prevalence of dental caries and fluoride concentration of drinking water: A systematic review. *Dent Res J (Isfahan)*. 2017; 14(3): 163-168. doi: 10.4103/1735-3327.208765

50. Cho HJ, Lee HS, Paik DI, Bae KH. Association of dental caries with socioeconomic status in relation to different water fluoridation levels. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2014; 42(6): 536-542. doi: 10.1111/cdoe.12110

51. Vasireddy D, Sathiyakumar T, Mondal S. Socioeconomic factors associated with the risk and prevalence of dental caries and dental treatment trends in children: A cross-sectional analysis of National Survey of Children's Health (NSCH) data, 2016–2019. *Cureus*. 2021; 13(11): e19184. doi: 10.7759/cureus.19184

52. Liming Sh, Chengyun F, Sijian X, Yan W, Hua Zh, Danqing Zh, et al. Progressive research in the molecular mechanisms of chronic fluorosis. *Environmental Chemistry and Recent Pollution Control Approaches*. 2019; 224. doi: 10.5772/intechopen.84548

53. Liu S, Zhou H, Liu H, Ji H, Fei W, Luo E. Fluoride-contained hydroxyapatite suppresses bone resorption through inhibiting osteoclasts differentiation and function in vitro and in vivo. *Cell Prolif*. 2019; 52: e12613. doi: 10.1111/cpr.12613

54. Godebo TR, Jeuland M, Tekle-Haimanot R, Shankar A, Alemayehu B, Assefa G, et al. Bone quality in fluoride-exposed populations: A novel application of the ultrasonic method. *Bone Rep*. 2019; 2: e100235. doi: 10.1016/j.bonr.2019.100235

55. Yangyang Y, Dongrong Z, Xiaoyan L, Xiaofeng Y, Xiaoyun Y, Jie Y. The effects of dental fluorosis on the tooth movement in adolescents after tooth extraction for orthodontic treatment. *J Prac Stom*. 2016; 6: 77-80.

56. Al Shayea EI. Effects of common medications on orthodontic tooth movement: A systematic literature review. *J Res Med Dent Sci*. 2021; 9(7): 149-161.

57. Masella RS, Meister M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006; 129: e458.68. doi: 10.1016/j.jajodo.2005.12.013

58. Gonzales C, Hotokezaka H, Karadeniz EI, Kobayashi E, Darendeliev MA, Yoshida N. Effects of fluoride intake on orthodontic tooth movement and orthodontically induced root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2011; 139: 196-205. doi: 10.1016/j.jajodo.2009.05.029

59. Bartzela TN, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement. *Biology of Orthodontic Tooth Movement*. Springer; 2016: 133-159. doi: 10.1007/978-3-319-26609-1_6

60. Karadeniz EI, Gonzales C, Elekdag-Turk S, Isci D, Sahin-Saglam AM, Alkis H, et al. The effect of fluoride on orthodontic tooth movement in humans. A two- and three-dimensional evaluation. *Aust Orthod J*. 2011; 27(2): 94-101.

61. Zorlu FY, Darici H, Turkkahraman H. Histomorphometric and histopathologic evaluation of the effects of systemic fluoride intake on orthodontic tooth movement. *Eur J Dent*. 2019; 3(3): 361-369. doi: 10.1055/s-0039-1700192

62. Jamali S, Ahmadizadeh H, Shalchi M, Karimi M, Tavakoli MA. Delay factors influenced of orthodontic treatment and its consequences: A meta-analysis and systematic review. *Ann Med Health Sci Res*. 2019; 9: 453-456.

63. Инояттов А., Мухсинова Л. Физиологические и патологические аспекты прорезывания зубов и формирования прикуса у детей: литературный обзор. *Журнал проблемы биологии и медицины*. 2018; 4(104): 192-197.

64. Femi-Akinlosotu OM, Ogundoyin OO, Akintola MA. The role of fluoride on eruption of mandibular molar of albino rats. *Anatomy Journal of Africa*. 2020; 9(1): 1752-1761. doi: 10.4314/aja.v9i1.15

65. Cunha AS, Vertuan Dos Santos L, Schaffer Pugsley Baratto S, Abbasoglu Z, Gerber JT, Paza A, et al. Human permanent tooth sizes are associated with genes encoding oestrogen receptors. *J Orthod*. 2021; 48(1): 24-32. doi: 10.1177/1465312520958710

66. Kirzioğlu Z, Şentut TK, Karayılmaz H. Evaluation of the effects of dental fluorosis on crown dimensions of permanent and deciduous teeth. *Research Report Fluoride*. 2011; 44(4): 215-226.

67. Sağlam SAM, Özbaran HM, Sağlam AA. A comparison of mesio-distal crown dimensions of the permanent teeth in subjects with and without fluorosis. *Eur J Orthod*. 2004; 26(3): 279-281. doi: 10.1093/ejo/26.3.279

68. Ten CJM, Buzalaf MAR. Fluoride mode of action: Once there was an observant dentist. *J Dental Res*. 2019; 7 (98): 725-730. doi: 10.1177/0022034519831604

69. Aswini YB, Mohanty V, Rijhwani K. Fluoride and other trace elements in dental hard tissue. *Human Tooth and Developmental Dental Defects*. 2022.

70. Wahluyo S, Nuraini P, Rahayu RP, Ismiyatin K, Handayani R. The Effect of NaF on the existence of ameloblasts and the change of tooth dimension. *J Int Dental Med Res*. 2017; 1(10): 139-144.

71. Machado V, Botelho J, Mascarenhas P, Mendes JJ, Delgado A. A systematic review and meta-analysis on Bolton's ratios: Normal occlusion and malocclusion. *J Orthod*. 2020; 47(1): 7-29. doi: 10.1177/1465312519886322

72. Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г., Порфириадис М.П., Будаичев Г.М. Аналитический подход в оценке соотношений одонтометрических показателей и линейных параметров зубных дуг у людей с различными типами лица.

Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 1(25): 73-81. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-73-81

73. Холматова К.К., Харькова О.А., Гржибовский А.М. Классификация научных исследований в здравоохранении. *Экология человека*. 2016; 1: 57-64.

74. Rugg-Gunn AJ, Spencer AJ, Whelton HP, Jones C, Beal JF, Castle P, et al. Critique of the review of 'Water fluoridation for the prevention of dental caries' published by the Cochrane Collaboration in 2015. *Br Dent J*. 2016; 220(7): 335-340. doi: 10.1038/sj.bdj.2016.257

75. Saghir MA, Eid J, Tang CK, Freag P. Factors influencing different types of malocclusion and arch form-A review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2021; 122(2): 185-191. doi: 10.1016/j.jormas.2020.07.002

REFERENCES

1. Alhammadi MS, Halboub E, Fayed MS, Labib A, El-Saaidi C. Global distribution of malocclusion traits: A systematic review. *Dental Press J Orthod*. 2018; 23(6): 40e10. doi: 10.1590/2177-6709.23.6.40.e1-10.onl

2. Lombardo G, Vena F, Negri P, Pagano S, Barilotti C, Paglia L, et al. Worldwide prevalence of malocclusion in the different stages of dentition: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Paediatr Dent*. 2020; 21(2): 115-122. doi: 10.23804/ejpd.2020.21.02.05

3. Cenzato N, Nobili A, Maspero C. Prevalence of dental malocclusions in different geographical areas: Scoping review. *Dent J (Basel)*. 2021; 9(10): e117. doi: 10.3390/dj9100117

4. Ushnitskiy ID, Alexeeva IV, Pinelis IS, Yurkevich AV, Mikhailchenko DV, Davidov IE. Etiologic factors and pathogenic mechanisms of dentoalveolar deformities formation and development. *Far East Medical Journal*. 2019; 2: 94-99. (In Russ.).

5. Mokhtar KI, Abu Bakar N, Md Ali Tahir AH. Genetics of malocclusion: A review. *IJUM Journal of Orofacial and Health Sciences*. 2020; 1(1): 1-6. doi: 10.31436/ijohs.v1i1.2

6. Rapeepattana S, Thearmentree A, Suntornlohanakul S. Etiology of malocclusion and dominant orthodontic problems in mixed dentition: A cross-sectional study in a group of Thai children aged 8–9 years. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2019; 9(4): 383-389. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_120_19

7. Maksimenko LV, Kiryushin VA, Tadzhiyeva AV. *Biological and hygienic significance of fluorides*. Saint Petersburg: Eko-Vektor; 2021. (In Russ.).

8. Egamnazarov KhN, Aliev SP, Babaev II. Role of fluorine in the occurrence of pathological processes and its presence in environmental objects. *Avicenna Bulletin*. 2020; 22(4): 635-642. (In Russ.). doi: 10.25005/2074-0581-2020-22-4-635-64213

9. Akuno MH, Nocella G, Milia EP, Gutierrez L. Factors influencing the relationship between fluoride in drinking water and dental fluorosis: A ten-year systematic review and meta-analysis. *J Water Health*. 2019; 17(6): 845-862. doi: 10.2166/wh.2019.300

10. Iordanishvili AK. Fluorides: Their value for human health in modern conditions and prospects for their use. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019; 2: 66-73. (In Russ.). doi: 10.21626/vestnik/2019-2/07

11. Dong H, Yang X, Zhang S, Wang X, Guo C, Zhang X, et al. Associations of low level of fluoride exposure with dental fluorosis among U.S. children and adolescents, NHANES 2015–2016. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021; 221: e112439. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112439

12. Whelton HP, Spencer AJ, Do LG, Rugg-Gunn AJ. Fluoride revolution and dental caries: Evolution of policies for global use. *J Dent Res*. 2019; 98(8): 837-846. doi: 10.1177/0022034519843495

13. Struzycka I, Olszewska A, Bogusławska-Kapala A, Hryhorowicz S, Kaczmarek-Ryś M, Grabarek BO, et al. Assessing fluorosis incidence in areas with low fluoride content in the drinking water, fluorotic enamel architecture, and composition alterations. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19: e7153. doi: 10.3390/ijerph19127153

14. Štepec D, Ponikvar-Svet M. Fluoride in human health and nutrition. *Acta Chim Slov*. 2019; 66(2): 255-275.

15. Kabir H, Gupta AK, Tripathy S. Fluoride and human health: Systematic appraisal of sources, exposures, metabolism, and toxicity. *Crit Rev Environ Sci Technol*. 2020; 50(11): 1116-1193. doi: 10.1080/10643389.2019.1647028

16. Pollick H. The role of fluoride in the prevention of tooth decay. *Pediatr Clin North Am*. 2018; 65(5): 923-940. doi: 10.1016/j.pcl.2018.05.014

17. Kiselnikova LP, Toma EI, Kiriya SO. The main criteria of dental morbidity in children under seven years of age living in regions with different fluoride content in drinking water. *Pediatric Dentistry and Dental Prophylaxis*. 2021; 21(4): 231-235. (In Russ.). doi: 10.33925/1683-3031-2021-21-4-231-235

18. Lima IFP, Nóbrega DF, Cericato GO, Ziegelmann PK, Paranhos LR. Prevalence of dental fluorosis in regions supplied with non-fluoridated water in the Brazilian territory: A systematic review and meta-analysis. *Cien Saude Colet*. 2019; 24(8): 2909-2922. doi: 10.1590/1413-81232018248.19172017

19. Yadav A. Dental fluorosis and periodontal disease: An overview. *Int J Adv Res*. 2020; 8: 913-921. doi: 10.21474/IJAR01/11741

20. Vandana KL, Srishti RB, Desai R. Dental fluorosis and periodontium: An original research report of in vitro and in vivo institutional studies. *Biol Trace Elem Res*. 2021; 199(10): 3579-3592. doi: 10.1007/s12011-020-02494-0

21. Srivastava S, Flora SJS. Fluoride in drinking water and skeletal fluorosis: A review of the global impact. *Curr Environ Health Rep*. 2020; 7(2): 140-146. doi: 10.1007/s40572-020-00270-9

22. Alieva RK. Influence of different concentrations of fluorine in drinking water on the spread of anomalies of the dentoalveolar system in preschool children. *New in Dentistry*. 1999; 1: 54-57. (In Russ.).

23. Dolgoarshinnykh AY. *Development and implementation of the concept of providing free dental care to the children in the conditions of predominantly non-state health care in Kazakhstan*: Abstract of the Dissertation of Dr. Sc. (Med.). Moscow; 2009. (In Russ.).

24. Alimsky AV, Dolgoarshinnykh AY. The relationship of fluorosis, dental caries and anomalies of the dentition. *Bulletin of Dentistry*. 2005; 4: 58-60. (In Russ.).

25. Alimsky AV, Dolgoarshinnykh AY. Dental caries, fluorosis and anomalies of the dentition (relationship and factors which are determining them). *Ortodontiya*. 2008; 2: 4-6. (In Russ.).

26. Obraztsov YuL. Problems of studying the prevalence and organizing the prevention measures for dental anomalies in children. *Stomatologiya*. 1994; 4: 71-73. (In Russ.).

27. Obraztsov YuV, Yushmanova TN. The trend in the prevalence of dentoalveolar anomalies in children of the Arkhangelsk region. *Human Ecology*. 2000; 2: 33-35. (In Russ.).

28. Romanov DO, Skorikova LA. Risk factors in the occurrence of dentoalveolar anomalies in some areas of the Krasnodar Krai. *Sovremennye voprosy stomatologii: Sbornik nauchnykh trudov*. Moscow – Krasnodar; 2010: 154-158. (In Russ.).

29. Chandra SBR, Suma S, Kumar S, Sukhabogi JR, Manjunath BC. Prevalence of malocclusion among 15-year-old school children using dental aesthetic index in Nalgonda district, Andhra Pradesh, India: A cross-sectional study. *J Indian Assoc Public Health Dent.* 2014; 12: 173-178. doi: 10.4103/2319-5932.144788
30. Mamedov AA, Admakin OI. Dental morbidity in children and adults in various climatic and geographical regions of Russia. *Profilaktika stomatologicheskikh zabolevaniy.* 2004; 9: 14-17. (In Russ.).
31. Chuikin SV, Akatyeva GG, Mukhametova ESh, Averyanov SV, Snetkova TV, Gunaeva SA. Risk factors for the occurrence of dentoalveolar anomalies in children (literature review). *Problemy stomatologii.* 2010; 4: 55-60. (In Russ.).
32. Zhumatov UZh. Comparative assessment of the state of the dentoalveolar system of the children's population in the area with ecological problems. *New in Dentistry.* 1996; 4: 29-32. (In Russ.).
33. Lazareva NA. *Rationale for the comprehensive prevention of dental anomalies and deformities in early childhood in the conditions of Transbaikalia (clinical and epidemiological study):* Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Omsk; 1992. (In Russ.).
34. Pinelis TP, Lazareva NA. Relationship between fluorine content in drinking water and anomalies of the dentoalveolar system in children. *Geokhimicheskoe okruzhenie i problemy zdorovya v zonakh novogo ekonomicheskogo osvoeniya: Tezisy pervoy vsesoyuznoy konferentsii.* Chita; 1988: 181-182. (In Russ.).
35. Pinelis T.P., Lazareva N.A. The relationship between the prevalence and structure of dentoalveolar anomalies with the content of fluorine in drinking water. *Aktualnye voprosy ortodonticheskogo lecheniya: Tezisy dokladov zonalnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii.* Chita; 1990: 83-84. (In Russ.).
36. Belyaev VV, Gavrilova OA, Belyaev IV, Myalo OA, Kutsenko AA. Index assessment of malocclusion in schoolchildren in the endemic fluorosis area (pilot study). Part 2. *Pediatric Dentistry and Dental Prophylaxis.* 2021; 21(4): 224-230. (In Russ.). doi: 10.33925/1683-3031-2021-21-4-224-230
37. Belyaev VV, Gavrilova OA, Belyaev IV, El-Aydi MA, Myalo OA. Malocclusion index assessment in schoolchildren in the endemic fluorosis area (pilot study). Part I. *Pediatric Dentistry and Dental Prophylaxis.* 2020; 4: 324-328. (In Russ.). doi: 10.33925/1683-3031-2020-20-4-324-328
38. Krzogluz Z, Saglam AMS, Simsek S. Occlusal disharmonies of primary dentition in a high and a low fluoride area of Turkey. *Fluoride.* 2005; 38(1): 57-64.
39. Masztalerz A, Masztalerzowa Z, Szymańska M, Tomelka J. Fluor und Gebiss [Fluorine and the dentition]. *Fortschr Kieferorthop.* 1990; 51(4): 234-237. doi: 10.1007/BF02167355
40. Persin LS. *Orthodontics: National guidelines; in 2 volumes.* Volume 1. Diagnosis of dentoalveolar anomalies. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.).
41. Medveditskova AI, Abramova MYa, Isamulaeva AZ, Bashtovoj AA. Defects of dentition in children with temporary teeth. A review of the literature. *The Dental Institute.* 2021; 1(90): 94-96. (In Russ.).
42. Gibas-Stanek M, Loster BW. The effect of premature extraction of primary molars on spatial conditions and formation of malocclusion – A systematic review. *J Stoma.* 2018; 71(5): 412-423. doi: 10.5114/jos.2018.84765
43. Stangvaltaite-Mouhat L, Puriene A, Stankeviciene I, Aleksejuniene J. Fluoride in the drinking water and dental caries experience by tooth surface susceptibility among adults. *BMC Oral Health.* 2021; 21(1): 234. doi: 10.1186/s12903-021-01598-w
44. Zou J, Meng M, Law CS, Rao Y, Zhou X. Common dental diseases in children and malocclusion. *Int J Oral Sci.* 2018; 10(1): 7. doi: 10.1038/s41368-018-0012-3
45. Vithanaarachchi VSN. The prevention of malocclusions. *J Dental Sci.* 2017; 2(3): 000140. doi: 10.23880/oajds-16000140
46. Wright FAC, Law GG, Milledge KL, Chu SK, Hsu B, Valdez E, et al. Chewing function, general health and the dentition of older Australian men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2019; 47(2): 134-141. doi: 10.1111/cdoe.12435
47. Piancino MG, Tortarolo A, Polimeni A, Bramanti E, Bramanti P. Altered mastication adversely impacts morpho-functional features of the hippocampus: A systematic review on animal studies in three different experimental conditions involving the masticatory function. *PLoS One.* 2020; 15(8): e0237872. doi: 10.1371/journal.pone.0237872
48. Goodarzi F, Mahvi AH, Hosseini M, Nedjat S, Nabizadeh Nodehi R, et al. The prevalence of dental fluorosis and exposure to fluoride in drinking water: A systematic review. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2016; 10(3): 127-135. doi: 10.15171/joddd.2016.021
49. Goodarzi F, Mahvi AH, Hosseini M, Nodehi RN, Kharazifard MJ, Parvizishad M. Prevalence of dental caries and fluoride concentration of drinking water: A systematic review. *Dent Res J (Isfahan).* 2017; 14(3): 163-168. doi: 10.4103/1735-3327.208765
50. Cho HJ, Lee HS, Paik DI, Bae KH. Association of dental caries with socioeconomic status in relation to different water fluoridation levels. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2014; 42(6): 536-542. doi: 10.1111/cdoe.12110
51. Vasireddy D, Sathiyakumar T, Mondal S. Socioeconomic factors associated with the risk and prevalence of dental caries and dental treatment trends in children: A cross-sectional analysis of National Survey of Children's Health (NSCH) data, 2016–2019. *Cureus.* 2021; 13(11): e19184. doi: 10.7759/cureus.19184
52. Liming Sh, Chengyun F, Sijian X, Yan W, Hua Zh, Danqing Zh, et al. Progressive research in the molecular mechanisms of chronic fluorosis. *Environmental Chemistry and Recent Pollution Control Approaches.* 2019; 224. doi: 10.5772/intechopen.84548
53. Liu S, Zhou H, Liu H, Ji H, Fei W, Luo E. Fluorine-contained hydroxyapatite suppresses bone resorption through inhibiting osteoclasts differentiation and function in vitro and in vivo. *Cell Prolif.* 2019; 52: e12613. doi: 10.1111/cpr.12613
54. Godebo TR, Jeuland M, Tekle-Haimanot R, Shankar A, Alemayehu B, Assefa G, et al. Bone quality in fluoride-exposed populations: A novel application of the ultrasonic method. *Bone Rep.* 2019; 2: e100235. doi: 10.1016/j.bonr.2019.100235
55. Yangyang Y, Dongrong Z, Xiaoyan L, Xiaofeng Y, Xiaoyun Y, Jie Y. The effects of dental fluorosis on the tooth movement in adolescents after tooth extraction for orthodontic treatment. *J Prac Stom.* 2016; 6: 77-80.
56. Al Shayea EI. Effects of common medications on orthodontic tooth movement: A systematic literature review. *J Res Med Dent Sci.* 2021; 9(7): 149-161.
57. Masella RS, Meister M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006; 129: e458.68. doi: 10.1016/j.ajodo.2005.12.013
58. Gonzales C, Hotokezaka H, Karadeniz EI, Kobayashi E, Darendeliev MA, Yoshida N. Effects of fluoride intake on orthodontic

tooth movement and orthodontically induced root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011; 139: 196-205. doi: 10.1016/j.jado.2009.05.029

59. Bartzela TN, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement. *Biology of Orthodontic Tooth Movement.* Springer; 2016: 133-159. doi: 10.1007/978-3-319-26609-1_6

60. Karadeniz El, Gonzales C, Elekdag-Turk S, Isci D, Sahin-Saglam AM, Alkis H, et al. The effect of fluoride on orthodontic tooth movement in humans. A two- and three-dimensional evaluation. *Aust Orthod J.* 2011; 27(2): 94-101.

61. Zorlu FY, Darici H, Turkkahraman H. Histomorphometric and histopathologic evaluation of the effects of systemic fluoride intake on orthodontic tooth movement. *Eur J Dent.* 2019; 3(3): 361-369. doi: 10.1055/s-0039-1700192

62. Jamali S, Ahmadzadeh H, Shalchi M, Karimi M, Tavakoli MA. Delay factors influenced of orthodontic treatment and its consequences: A meta-analysis and systematic review. *Ann Med Health Sci Res.* 2019; 9: 453-456.

63. Inoyatov A, Mukhsinova L. Physiological and pathological aspects of tooth eruption and formation of occlusion in children: A literature review. *Journal Problems of Biology and Medicine.* 2018; 4 (104): 192-197. (In Russ.).

64. Femi-Akinlosotu OM, Ogundoyin OO, Akintola MA. The role of fluoride on eruption of mandibular molar of albino rats. *Anatomy Journal of Africa.* 2020; 9(1): 1752-1761. doi: 10.4314/aja.v9i1.15

65. Cunha AS, Vertuan Dos Santos L, Schaffer Pugsley Baratoto S, Abbasoglu Z, Gerber JT, Paza A, et al. Human permanent tooth sizes are associated with genes encoding oestrogen receptors. *J Orthod.* 2021; 48(1): 24-32. doi: 10.1177/1465312520958710

66. Kızıoğlu Z, Şentut TK, Karayılmaz H. Evaluation of the effects of dental fluorosis on crown dimensions of permanent and deciduous teeth. *Research Report Fluoride.* 2011; 44(4): 215-226.

67. Sağlam SAM, Özbaran HM, Sağlam AA. A comparison of mesio-distal crown dimensions of the permanent teeth in subjects with and without fluorosis. *Eur J Orthod.* 2004; 26(3): 279-281. doi: 10.1093/ejo/26.3.279

68. Ten CJM, Buzalaf MAR. Fluoride mode of action: Once there was an observant dentist. *J Dental Res.* 2019; 7 (98): 725-730. doi: 10.1177/0022034519831604

69. Aswini YB, Mohanty V, Rijhwani K. Fluoride and other trace elements in dental hard tissue. *Human Tooth and Developmental Dental Defects.* 2022.

70. Wahluyo S, Nuraini P, Rahayu RP, Ismiyatin K, Handayani R. The Effect of NaF on the existence of ameloblasts and the change of tooth dimension. *J Int Dental Med Res.* 2017; 1(10): 139-144.

71. Machado V, Botelho J, Mascarenhas P, Mendes JJ, Delgado A. A systematic review and meta-analysis on Bolton's ratios: Normal occlusion and malocclusion. *J Orthod.* 2020; 47(1): 7-29. doi: 10.1177/1465312519886322

72. Domenyuk DA, Dmitrienko SV, Vedeshina EG, Porfiryadis MP, Budaychiev GM. analytical Approach in evaluating the relations of odontometric indicators and linear parameters of dental arcs in people with various face types. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2018; 1(25): 73-81. (In Russ.). doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-73-81

73. Kholmatova KK, Kharkova OA, Grijbovski AM. Types of research in health sciences. *Human Ecology.* 2016; 1: 57-64. (In Russ.).

74. Rugg-Gunn AJ, Spencer AJ, Whelton HP, Jones C, Beal JF, Castle P, et al. Critique of the review of 'Water fluoridation for the prevention of dental caries' published by the Cochrane Collaboration in 2015. *Br Dent J.* 2016; 220(7): 335-340. doi: 10.1038/sj.bdj.2016.257

75. Saghir MA, Eid J, Tang CK, Freag P. Factors influencing different types of malocclusion and arch form-A review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2021; 122(2): 185-191. doi: 10.1016/j.jormas.2020.07.002

Сведения об авторах

Беляев Вадим Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской стоматологии и ортодонтии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: stombel69@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7971-633X>

Гаврилова Ольга Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой детской стоматологии и ортодонтии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: olga.gavrilova2512@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9227-9173>

Беляев Игорь Вадимович – ассистент кафедры детской стоматологии и ортодонтии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: igfrost69@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0437-0036>

Мяло Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детской стоматологии и ортодонтии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: omyalo@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1778-6615>

Эль-Айди Мустафа Ахмед – ассистент кафедры детской стоматологии и ортодонтии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: annamustafa76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3057-5609>

Information about the authors

Vadim V. Belyaev – Cand. Sc. (Med), Associate Professor at the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Tver State Medical University, e-mail: stombel69@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7971-633X>

Olga A. Gavrilova – Dr. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Tver State Medical University, e-mail: olga.gavrilova2512@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9227-9173>

Igor V. Belyaev – Teaching Assistant at the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Tver State Medical University, e-mail: igfrost69@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0437-0036>

Olga A. Myalo – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Tver State Medical University, e-mail: omyalo@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1778-6615>

Mustafa A. El-Aydi – Teaching Assistant at the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Tver State Medical University, e-mail: annamustafa76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3057-5609>

ХИРУРГИЯ SURGERY

ВАКУУМ-АССИСТИРОВАННАЯ ЛАПАРОСТОМИЯ ПРИ ТЯЖЁЛОЙ ТРАВМЕ ЖИВОТА И УРГЕНТНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ С КОМПАРТМЕНТ-СИНДРОМОМ, ПЕРИТОНИТОМ И СЕПСИСОМ: СРАВНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ С ДРУГИМИ ВАРИАНТАМИ МНОГОЭТАПНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ)

Маскин С.С.,
Александров В.В.,
Матюхин В.В.,
Дербенцева Т.В.,
Рашид А.,
Сигаев С.М.,
Бирюлев Д.С.

ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(400131, г. Волгоград,
пл. Павших Борцов, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Александров Василий
Владимирович,
e-mail: 79178304989@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Концепция многоэтапного хирургического лечения больных утвердилась в хирургии относительно недавно, поэтому продолжают дискуссии о целесообразности использования той или иной методики в конкретной ситуации. В клиническую практику лечения абдоминального компартмент-синдрома, тяжёлого перитонита и травмы живота всё шире внедряется вакуум-ассистированная лапаростомия, но пока недостаточно чётко определены показания и преимущества данного метода.

Цель исследования. Проведение систематического обзора и метаанализа по сравнительной оценке эффективности вакуум-ассистированной лапаростомии с различными вариантами релапаротомий и лапаростомий без терапии отрицательным давлением при лечении пациентов с ургентной абдоминальной патологией и повреждениями живота, осложнёнными распространённым перитонитом, сепсисом или компартмент-синдромом.

Материал и методы. Систематический поиск литературы проведён в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. Произведён анализ нерандомизированных (с января 2007 г. по 6 августа 2022 г.) и рандомизированных (без временных ограничений начала исследования по 6 августа 2022 г.) исследований из электронных баз eLibrary, PubMed, Cochrane Library, Science Direct, Google Scholar Search, Mendeley.

Результаты. Вакуум-ассистированная лапаростомия приводит к статистически значимому сокращению сроков нахождения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии и в стационаре, снижению послеоперационной летальности в сравнении с другими вариантами лапаростомий без вакуума.

Заключение. Для получения данных более высокого уровня достоверности доказательств и убедительности рекомендаций необходимо дальнейшее проведение систематических обзоров и метаанализов на основе рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: вакуум-ассистированная лапаростомия, лапаростомия, вакуумная терапия, терапия отрицательным давлением, «открытый живот», релапаротомия «по требованию», программированная релапаротомия, синдром интраабдоминальной гипертензии, абдоминальный компартмент-синдром

Для цитирования: Маскин С.С., Александров В.В., Матюхин В.В., Дербенцева Т.В., Рашид А., Сигаев С.М., Бирюлев Д.С. Вакуум-ассистированная лапаростомия при тяжёлой травме живота и ургентной абдоминальной патологии с компартмент-синдромом, перитонитом и сепсисом: сравнительные аспекты с другими вариантами многоэтапного хирургического лечения (систематический обзор и метаанализ). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 170-203. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.19

Статья поступила: 23.08.2022
Статья принята: 20.01.2023
Статья опубликована: 02.03.2023

VACUUM-ASSISTED LAPAROSTOMY IN SEVERE ABDOMINAL TRAUMA AND URGENT ABDOMINAL PATHOLOGY WITH COMPARTMENT SYNDROME, PERITONITIS AND SEPSIS: COMPARISON WITH OTHER OPTIONS FOR MULTISTAGE SURGICAL TREATMENT (SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS)

Maskin S.S.,
Aleksandrov V.V.,
Matyukhin V.V.,
Derbentseva T.V.,
Rachid A.,
Sigaev S.M.,
Biriulev D.S.

Volgograd State Medical University
(Pavshikh Bortsov square 1,
Volgograd 400131, Russian Federation)

Corresponding author:
Vasilii V. Aleksandrov,
e-mail: 79178304989@yandex.ru

ABSTRACT

Background. The concept of multistage surgical treatment of patients has been established in surgery rather recently and therefore the discussions on the expediency of using a particular surgical technique in a specific situation still continue. Vacuum-assisted laparostomy is being widely implemented into clinical practice for the treatment of abdominal compartment syndrome, severe peritonitis and abdominal trauma, but the indications and advantages of this method are not clearly defined yet.

The aim of the study. To conduct a systematic review and meta-analysis on the comparison of the effectiveness of vacuum-assisted laparostomy with various variants of relaparotomy and laparostomy without negative pressure therapy in the treatment of patients with urgent abdominal pathology and abdominal trauma complicated by widespread peritonitis, sepsis or compartment syndrome.

Material and methods. A systematic literature search was conducted in accordance with the recommendations of "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses". We carried out the analysis of non-randomized (since January 2007 until August 6, 2022) and randomized (without time limits for the start of the study and until August 6, 2022) studies from the electronic databases eLibrary, PubMed, Cochrane Library, Science Direct, Google Scholar Search, Mendeley.

Results. Vacuum-assisted laparostomy causes statistically significant shortening of the time of treatment of patients in the ICU and in hospital and a decrease in postoperative mortality compared to other variants of laparostomy without vacuum assistance.

Conclusion. To obtain data of a higher level of evidence and higher grade of recommendations, it is necessary to further conduct systematic reviews and meta-analyses based on randomized clinical studies.

Key words: vacuum-assisted laparostomy, laparostomy, vacuum therapy, negative pressure therapy, open abdomen, on-demand relaparotomy, planned relaparotomy, abdominal compartment syndrome

For citation: Maskin S.S., Aleksandrov V.V., Matyukhin V.V., Derbentseva T.V., Rachid A., Sigaev S.M., Biriulev D.S. Vacuum-assisted laparostomy in severe abdominal trauma and urgent abdominal pathology with compartment syndrome, peritonitis and sepsis: Comparison with other options for multistage surgical treatment (systematic review and meta-analysis). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 170-203. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.19

Received: 23.08.2022
Accepted: 20.01.2023
Published: 02.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

*«Когда волнуется хирург, не новичок? Не в операциях...
Волнения же хирурга начинаются после операции,
когда почему-то держится высокая температура
или не спадает живот, и теперь, на хвосте
упускаемого времени, надо без ножа мысленно вскрыть,
увидеть и понять, как исправить свою ошибку.
Бесполезнее всего валить послеоперационное осложнение
на случайную побочную причину».*

А.И. Солженицын, 1967

Одной из наиболее сложных проблем хирургии остаётся лечение абдоминальных гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений. В структуре хирургической заболеваемости перитонит и вызывающие его деструктивные поражения органов брюшной полости занимают одно из первых мест [1]. Происходит увеличение числа больных с инфицированными формами панкреонекроза, перфорацией желудочно-кишечного тракта, травматическими повреждениями органов брюшной полости и забрюшинного пространства, распространённым перитонитом различной этиологии [1]. Летальность при этом не имеет какой-либо тенденции к снижению и колеблется от 19 до 70 % при развитии септического шока [1–6].

Спасение жизни больного в этих случаях зависит от своевременной диагностики и эффективного хирургического вмешательства. У крайне тяжёлых и гемодинамически нестабильных пациентов с распространённым перитонитом, травмой живота при наличии компартмент-синдрома, перитонита, сепсиса на сегодняшний день существуют три способа многоэтапного хирургического лечения после первичной лапаротомии в рамках стратегий *source control* – «контроль источника перитонита» и *damage control* – «контроль повреждений» [1, 7–13]:

- релапаротомии «по требованию» (экстренные);
- программированные релапаротомии (плановые);
- различные варианты лапаростомии (методики «открытого живота»).

Современные данные подтверждают концепцию, согласно которой релапаротомия «по требованию», выполненная при клиническом ухудшении состояния больного или отсутствии его улучшения, является эффективной мерой ликвидации перманентного или повторного инфицирования брюшной полости [1, 12, 14]. При сравнении результатов лечения больных с «открытым животом» и релапаротомией «по требованию» в рандомизированном клиническом исследовании F.A. Robledo и соавт. (2007) [15] летальность была существенно выше в группе больных с открытым ведением живота – 55 % против 30 % соответственно, но при этом не было получено статистической значимости различий (цит. по [12]). А в рандомизированном исследовании O. van Ruler и соавт. (2007) [16] были показаны преимущества релапаротомии «по требованию» в сравнении с плановыми санациями в аспекте снижения стоимости лечения пациента, длительности пребывания в стационаре и продолжи-

тельности восстановительного периода, но также не получено статистически значимой разницы по летальности (цит. по [7, 12, 17]). Трудности своевременной диагностики послеоперационных интраабдоминальных осложнений и обусловленные этим задержки повторного вмешательства определяют всё ещё высокую частоту неудовлетворительных результатов лечения при выборе режима закрытого ведения брюшной полости [1, 2, 4, 7, 12]. Большинство существующих в настоящий момент интегральных шкал оценки тяжести перитонита и абдоминального сепсиса не эффективны для определения показаний к экстренной релапаротомии [4].

Программированная релапаротомия используется при невозможности устранения или надёжного ограничения источника распространённого гнойно-фибринозного или калового перитонита и полноценной санации брюшной полости у больного с септическим шоком, при наличии синдромов интраабдоминальной гипертензии (СИАГ; син. абдоминальный компартмент-синдром, abdominal compartment syndrome) и кишечной недостаточности, сомнения в жизнеспособности кишечника и необходимости выполнения отсроченного внутрибрюшного анастомоза [1, 2, 4, 7, 10, 12, 18]. Наиболее очевидным недостатком такой тактики ведения пациентов является многократная механическая травматизация органов брюшной полости в процессе проведения реопераций, в ряде случаев приводящая к серьёзным осложнениям: нагноению послеоперационных ран, полной эвентрации и формированию кишечных свищей; у пациентов с третичным перитонитом она может способствовать прогрессированию полиорганной недостаточности (ПОН) [4, 7, 13].

Появление лапаростомии (*laparo* (лат.) – стенка живота; *stomia* (лат.) – операция наложения искусственного наружного свища, стомы) связано с Иоханном Миккуличем-Радецким, который в 1884 г. предложил тампонирование брюшной полости йодоформной марлей при неушитой лапаротомной ране с целью удаления из брюшной полости экссудата и ограничения гнойного процесса [19]. Данный метод возможен в двух условных вариантах – открытая и закрытая технология; при последней рана брюшной стенки закрывается временными устройствами [18]. Формирование лапаростомы в классическом «открытом» варианте имеет ограниченное применение в ситуациях, когда висцеральный отёк препятствует эффективному закрытию брюшной полости собственными тканями. Временное закрытие живота возможно при помощи адгезивных мембран, синтетических и биологических сеток [20], вакуумной (VAC, vacuum-assisted closure) терапии с созданием отрицательного давления в брюшной полости и формированием лапаростомы методом терапии ран отрицательным давлением (NPWT, negative pressure wound therapy) [1, 7, 9, 18, 21]. VAC-лапаростома подразумевает обязательное наличие протективной (чаще перфорированной полипропиленовой) плёнки, полиуретановой губки, герметизирующей плёнки и устройства для проведения постоянной вакуум-аспирации. Через систему трубок со специальным вакуумным генератором из брюшной полости

эвакуируется воздух, в результате чего в ней создаётся отрицательное давление, которое ускоряет формирование грануляционной ткани, улучшает кровоснабжение, снижает контаминацию брюшной полости, локализует и уменьшает время экспозиции патологического перитонеального экссудата [2, 4, 8, 12, 22–24].

Изначально VAC-лапаростома использовалась по-разному, в частности в США и странах Латинской Америки, а также Юго-Восточной Азии она была показана в основном при тяжёлой травме живота, в то время как в Великобритании, Германии и нашей стране – преимущественно при распространённом гнойно-фибринозном/каловом перитоните и сепсисе [19, 25]. Преимущество этого метода – в ликвидации СИАГ, что способствует нормализации дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем [1, 2, 7, 25, 26]. Но и здесь возникают дискуссии. С одной стороны, использование NPWT снимает проблему повышения внутрибрюшного давления и развития СИАГ, снижает риск развития тяжёлого абдоминального сепсиса при гнойно-фибринозном/каловом перитоните, приводит к снижению летальности, длительности пребывания больных в стационаре и стоимости лечения [7, 12, 23–25, 27]. Большинство исследователей отмечают статистически значимое улучшение результатов первичного мышечно-апоневротического закрытия в сравнении с другими методами ведения лапаростомы [7, 12, 25]. Вместе с тем воздействие отрицательного давления может приводить к ишемии участков кишечника, развитию петехиальных и аррозивных кровотечений и повышает риск развития кишечных свищей [1, 4, 5, 7, 10, 12] с 5 до 20 % наблюдений [25, 27].

В 2015 г. Международным обществом неотложной хирургии (World Society of Emergency Surgery) и Панамериканским обществом травматологов (Panamerican Trauma Society) инициировано создание международного регистра по методике «открытого живота» (IROA, International Register of Open Abdomen), а в 2017 г. были опубликованы первые итоги международного исследования, согласно которым методика VAC по сравнению с другими видами лапаростомы отличается самыми низкими показателями летальности и осложнений [9], но по риску образования свищей попадает в лидеры вместе с повязкой Виттманна (Wittmann patch) (13,5 и 17,6 % соответственно), уступая «первенство» последней [7, 28, 29].

В современной печати есть большое количество исследований, сравнивающих различные варианты лапаростомы с вакуумной терапией между собой (более свежие публикации), релапаротомии «по требованию» с программированными релапаростомами (более старые публикации), но мало исследований, сравнивающих вакуумную лапаростомию с различными вариантами релапаротомии и лапаростомии без терапии отрицательным давлением, а ведь именно данные методы остаются актуальными, а иногда и единственными возможными в лечении пациентов с осложнёнными распространённым перитонитом, сепсисом или компартмент-синдромом ургентной абдоминальной патологией и повреждениями живота.

Целью нашего исследования являлось проведение систематического обзора и метаанализа по сравнительной оценке эффективности вакуум-ассистированной лапаростомии с различными вариантами релапаротомии и лапаростомии без терапии отрицательным давлением при лечении пациентов с осложнёнными распространённым перитонитом, сепсисом или компартмент-синдромом ургентной абдоминальной патологией и повреждениями живота.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн и условия проведения исследования. Систематический поиск литературы проведён в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [30]. Произведён анализ нерандомизированных (с января 2007 г. по 6 августа 2022 г.) и рандомизированных (без временных ограничений для начала исследования по 6 августа 2022 г.) исследований из электронных баз eLibrary, PubMed, Cochrane Library, Science Direct, Google Scholar Search, Mendeley в соответствии с рекомендациями ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России) [31].

Критерии включения и исключения оригинальных исследований в метаанализ. Первичная стратегия поиска (без языковых ограничений): вакуум-ассистированная лапаростома, лапаростома, вакуумная терапия, терапия отрицательным давлением, «открытый живот», релапаротомия «по требованию», программированная релапаротомия, синдром интраабдоминальной гипертензии, абдоминальный компартмент-синдром, – с последующим исключением из запроса экспериментальных исследований, обзоров литературы, клинических рекомендаций, случаев из практики, некоротких исследований, неполнотекстовых статей/тезисов, рукописей, посвящённых эндоскопической (эндолюминальной) вакуумной терапии, вакуумной терапии иной локализации, вне брюшной полости или сравнивающих различные разновидности вакуум-ассистированных лапаростом между собой. Дополнительно проведён поиск статей из списка литературы отобранных исследований на предмет не найденных при первоначальном поиске источников; проанализированы оглавления профильных журналов. Извлечение данных выполнялось тремя исследователями независимо друг от друга. Любые разногласия относительно выбора исследования разрешались путём консенсуса.

Методологическое качество нерандомизированных исследований оценивалось по шкале Ньюкасл – Оттава [31, 32]. Результаты оценки рисков систематических смещений интерпретировали следующим образом:

- исследования с 5 и менее баллами (из 9 возможных) имеют высокий риск систематических ошибок [32];
- исследования с 6 и 7 баллами – средний риск систематических ошибок [32];

• исследования с 8 и 9 баллами – низкий риск систематических ошибок [32].

Методологическое качество рандомизированных клинических исследований оценивалось согласно критериям текущего руководства Кокрейновского сообщества [33] и по методике, предложенной В.В. Омеляновским и соавт. (2019) [31].

Статистический анализ данных проводили с использованием Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corp., США), для синтеза количественных данных использовалось программное обеспечение PythonMeta (Китай).

Нулевая гипотеза основана на предположении об отсутствии различий в исходах лечения после вакуум-ассистированной лапароскопии и различных вариантов релапаротомии и лапаротомии без терапии отрицательным давлением у пациентов с острой абдоминальной патологией и повреждениями живота, осложнёнными распространённым перитонитом, сепсисом или компартмент-синдромом.

Статистическая гетерогенность оценивалась с помощью индекса гетерогенности I^2 . Если существенной неоднородности не обнаруживалось ($I^2 \leq 40\%$), то для обобщения результатов использовали модель фиксированного эффекта (метод Мантеля – Хэнзеля) [33]. В противном случае использовалась модель случайных эффектов. Статистическая значимость полученных выводов подтверждалась определением 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) (если уровень статистической значимости $p < 0,05$, то различия статистически значимы) [33].

Для количественного представления влияния различных дихотомических параметров на исход изучаемого события в ретроспективных исследованиях определяли отношение шансов (ОШ), в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), проспективных и комбинированных – относительный риск (ОР) [33]. Различия в исходах лечения различных групп пациентов учитывались только при величинах отношения шансов и относительного риска, отличных от единицы. Если доверительный интервал для ОШ/ОР включал 1, то статистически значимой разницы в изучаемых группах не было [33]. Значения ОШ/ОР > 1 показывают, что изучаемое хирургическое вмешательство у пациентов основной группы увеличило вероятность возникновения изучаемого события по сравнению с контролем. Если расчётное значение ОШ/ОР < 1 , изучаемое вмешательство снижает вероятность возникновения изучаемого события по сравнению с контролем [33].

При метаанализе счетов (количество повторных оперативных вмешательств) суммировали информацию о счетах изучаемого явления путём определения отношения счетов (RR, rate ratios), которое определяется путём деления счёта в основной группе вмешательства на счёт в группе контроля [33].

Анализ непрерывных данных (средняя продолжительность стационарного лечения, средняя продолжительность оперативного лечения и проч.) выполнялся с использованием информации о средних значениях, их среднеквадратического отклонения в каж-

дой из групп сравнения и общем количестве пациентов в соответствующих группах сравнения [33]. Сводная статистика для непрерывных данных оценивалась по стандартизированной разности средних (SMD, standard mean difference) с использованием индекса g Хеджеса (Hedges' g) [33]. Значение SMD $\leq 0,40$ соответствует малой, SMD от 0,40 до 0,70 – умеренной, SMD $> 0,70$ – большой величине эффекта [33].

Качественная оценка **систематической ошибки публикации** проводилась с помощью воронкообразного графика. Асимметричность графика свидетельствовала о систематической ошибке публикации [33].

Исходы исследования. Анализ в подгруппах. Результаты.

Этапы поиска доказательной базы представлены в блок-схеме PRISMA (рис. 1). В итоге в систематический обзор включены 33 исследования (из них 1 РКИ, 5 проспективных, 1 комбинированное (про- и ретроспективное), 5 проспективных когортных, 2 комбинированных когортных, 9 ретроспективных, 4 ретроспективных когортных исследований, 1 серия случаев, 5 описаний клинических случаев). Все когортные исследования (12), в том числе 1 РКИ, включены в метаанализ.

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

D. Perez и соавт. (2007) [34] проспективно проанализировали результаты лечения 37 пациентов с вакуум-ассистированной лапароскопией, выполненной при распространённом перитоните с тяжёлым абдоминальным сепсисом (Мангеймский индекс перитонита (МИП) > 29 – 21 (57 %) пациент и/или СИАГ – 16 (43 %) пациентов). Это были критические пациенты (показатель по Шкале динамической оценки органной недостаточности (SOFA, sequential organ failure assessment) – 8,7 (от 7,2 до 11,5)); летальность составила 65 % (24 пациента: 14 умерли в течение использования VAC-лапароскопии, остальные – в течение 3 месяцев после закрытия брюшной полости). Среднее время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составило 20,4 (12,3–35,2) дня, при этом продолжительность искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) – 18,9 (12,6–29,9) дня. Средняя продолжительность лапароскопии составила 22,7 (3–122) дня с 3,8 замены интраабдоминального компонента на пациента (1–22 замены). Полное закрытие фасции было достигнуто у 26 (70 %) пациентов [34].

M. Rao и соавт. (2007) [35] оценили результаты VAC-лапароскопии у 29 пациентов; умерли 10 (34,5 %); средняя продолжительность вакуумной терапии составила 26 дней (диапазон 2–68 дней); среднее время пребывания в ОРИТ – 10,5 дня (диапазон 3–36 дней), у 6 (20,7 %) пациентов развились кишечные свищи при средней продолжительности 20 (2–50) дней от начала терапии отрицательным давлением.

D.E. Barker и соавт. (2007) [36] ретроспективно на 258 пациентах с вакуум-ассистированной лапароскопией (116 пациентов с травмой живота, 120 пациентов с абдоминальной хирургической патологией, 22 па-

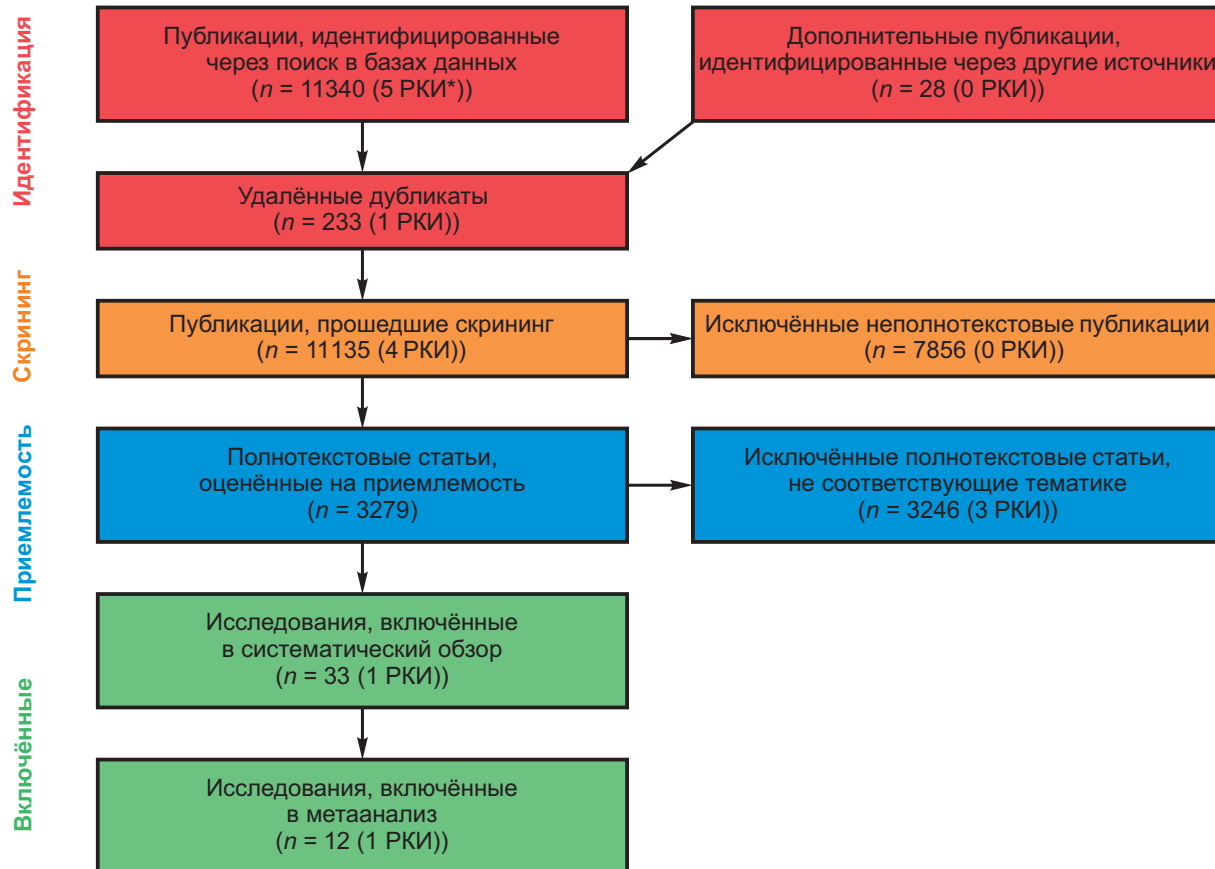


РИС. 1.

Этапы отбора доказательной базы

FIG. 1.

Stages of selection of the evidence base

циента с сосудистой абдоминальной патологией) показали следующие результаты. Продолжительность пребывания в стационаре варьировала от 1 до 290 дней (в среднем 32 дня); летальность составила 26 % (67 пациентов); среднее количество использования вакуумных систем в расчёте на пациента – 2,77 (плановые релапаротомии были проведены у 85 (59,9 %) пациентов с абдоминальной хирургической и сосудистой патологией и у 27 (23,3 %) пациентов с травмой живота ($p < 0,05$; χ^2 Пирсона)). У 226 (87,6 %) пациентов удалось выполнить закрытие брюшной полости (без статистически значимых отличий в трёх группах пациентов; первичное мышечно-апоневротическое закрытие чаще выполнялось у пациентов, которым не требовалась замена интраабдоминального компонента (89,4 % против 53,9 %; $p < 0,05$; χ^2 Пирсона)). Были получены следующие осложнения соответственно группам пациентов с травмой живота, абдоминальной хирургической патологией и сосудистой абдоминальной патологией: наружные кишечные свищи – 4 (3,4 %), 8 (6,7 %) и 1 (4,5 %) соответственно; интраабдоминальные абсцессы – 5 (4,3 %), 4 (3,3 %) и 0 (0 %) соответственно; кишечная непроходимость – 1 (0,86 %), 1 (0,83 %) и 1 (4,5 %) соответственно; СИАГ – 1 (0,86 %), 1 (0,83 %) и 1 (4,5 %) соответственно; эвисцерация – 1 (0,86 %), 0 (0 %) и 0 (0 %) соответственно.

D. Wondberg и соавт. (2008) [37] провели проспективный анализ лечения 30 пациентов с абдоминальным

сепсисом, которым была выполнена вакуум-ассистированная лапаростомия с 2004 по 2007 г. Летальность составила 30 % (9/30); в 53 % случаев (16/30) не удалось выполнить мышечно-апоневротическое закрытие, причём 5 пациентов умерли до возникновения условий для закрытия лапаростомы; в 2 случаях развились кишечные свищи (6,66 %) [37]. Среднее количество замен интраабдоминального компонента составило 3 (1–10); средняя продолжительность нахождения в ОПИТ – 7 (1–40), в стационаре – 50 (18–101) [37]. Авторы приходят к выводу, что использование данной методики позволяет добиться хороших результатов у этой когорты пациентов [37].

A.I. Amin и соавт. (2009) [17] проспективно на 20 пациентах с VAC-лапаростомой и оценкой по шкале APACHE II $16,7 \pm 1,0$ балл (прогнозируемая госпитальная летальность – $37,2 \pm 5,25$ %) показали, что первичное закрытие было достигнуто у 15 (75 %) пациентов в течение $4,53 \pm 1,64$ дня, летальность составила 0 %, продолжительность нахождения в ОПИТ – $19,8 \pm 4,48$ дня, кишечные свищи развились у 2 (10 %) пациентов.

J. Horwood и соавт. (2009) [38] проспективно на 27 пациентах с VAC-лапаростомой (средний балл по шкале Американского общества анестезиологов (ASA, American Society of Anesthesiologists) – 3,75) показали, что летальность составила 37 % (10/27), и это статистически значимо меньше, чем прогнозируемая ле-

тальность по шкале P-POSSUM, широко используемой в Великобритании; среднее количество релапаротомий и замены интраабдоминального компонента – 4, у 2 (из 17 выживших; 11,7 %) пациентов развились наружные кишечные свищи, у 5 (29,4 %) пациентов удалось выполнить отсроченное закрытие брюшной полости. Авторы утверждают, что вакуум-ассистированная лапаростомия связана с меньшим количеством осложнений и меньшей летальностью у пациентов с СИАГ и перитонитом [10, 38].

L. López-Quintero и соавт. (2010) [39] провели ретроспективное исследование 19 пациентов с абдоминальным сепсисом, которым была выполнена VAC-лапаростомия: среднее время пребывания пациентов в ОРИТ составило 5,2 дня (диапазон 2–9 дней, ± 2), в стационаре – 24,7 дня (диапазон 10–45 дней, $\pm 9,6$), летальность составила 26,3 % (5 пациентов), средняя продолжительность вакуумной терапии – 12,7 дня (диапазон 5–33 дня, $\pm 8,2$), среднее количество замен интраабдоминального компонента – 3,9 (диапазон 2–6 замен, $\pm 1,1$). Среди выживших окончательное закрытие брюшной полости было достигнуто в 100 % случаев, причём у половины – в срок до 23 дней; частота возникновения наружных кишечных свищей – 26,3 % (у 5 пациентов), острой кишечной непроходимости (ОКН) – 21 % (у 4 пациентов), послеоперационных грыж – 50 % (у 7 пациентов).

M. Schmelzle и соавт. (2010) [5] при ретроспективном анализе результатов лечения 49 пациентов со вторичным перитонитом (со средним значением МИП 28 (10–44)) в Германии, которым выполнялось вакуумное дренирование «открытого живота» в течение более 7 дней с отрицательным давлением 75–125 мм рт. ст., получили следующие результаты: средняя продолжительность нахождения в ОРИТ составила 40 (0–197) дней, в стационаре – 84 (14–197) дня; умерли 20 пациентов (летальность – 40,8 %, причём некаловый характер перитонита на первой релапаротомии являлся независимым прогностическим фактором большей выживаемости; $p = 0,031$), при наличии VAC-лапаростомы свыше 7 суток возможность отсроченного мышечно-апоневротического закрытия составила 22,4 % (11 пациентов) [5]. Среднее количество релапаротомий составило 4,9 (2–14), а после наложения вакуума – 0,9 (0–5) [5]. Частота образования наружных кишечных свищей составила 22,4 % (11 пациентов; у 4 из них были множественные свищи); выполнение релапаротомии после вакуумирования статистически значимо увеличивало риск данного осложнения ($p < 0,001$) и снижало возможность успешного мышечно-апоневротического закрытия брюшной полости ($p = 0,033$) [5]. Авторы подчёркивают, что надо стремиться к более раннему закрытию брюшной полости, если это возможно, для снижения вероятности развития осложнений; в то же время риск возникновения свищей связан не столько с длительностью вакуумной терапии, сколько с количеством повторных вмешательств [5].

R. Kafka-Ritsch и соавт. (2012) [40] провели ретроспективное исследование 160 пациентов, большинство

из которых (78 %) имели признаки абдоминального сепсиса (медиана МИП – 25 (5–43)). Летальность составила 20,6 % (33 пациента). Факторами, увеличивающими летальность, были МИП > 25 (17 против 9 %; $p = 0,05$), расширенный объём хирургического вмешательства и мужской пол [40]. Отсроченное закрытие брюшной полости было достигнуто в 76 % случаев (121 пациент); однократный анализ показал, что частота отсроченного закрытия выше у женщин (86 против 69 %; $p = 0,04$) и у пациентов с ограниченным первичным хирургическим вмешательством (например, резекция участка кишечника без реконструкции) (93 против 62 %; $p = 0,00$) и ниже у пациентов с релапаротомиями (65 против 83 %; $p = 0,01$), когда лечение вакуумом продолжалось более 5 дней (67 против 81 %; $p = 0,04$), у пациентов с «открытым животом» по классификации M. Bjork типа 3 или 4 (39 против 80 %; $p = 0,002$), у пациентов с ранее существовавшими или образовавшимися свищами во время лапаростомии (30 против 79 %; $p = 0,001$), а также у пациентов с панкреатитом или панкреатическим свищем (33 %; $p = 0,01$) [40]. Абсцессы возникли у 13 (8 %) пациентов, у 31 (19 %) – инфекции области хирургического вмешательства, наружные кишечные свищи – у 5 (3 %) пациентов [40].

L. Pérez Domínguez и соавт. (2012) [41] ретроспективно проанализировали результаты применения VAC-лапаростомы у 23 пациентов со вторичным перитонитом; число замен абдоминального комплекта в среднем составило 3,1 (диапазон 1–7), при этом средняя продолжительность вакуумного лечения составила 14,8 (2–43) дня до закрытия лапаротомной раны, первичное закрытие было достигнуто у 18 из 21 пациента (85,7 %). Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 110,1 (8–163) дня, летальность – 26 % (6 пациентов) [41]. В 7 (30,4 %) случаях возникли осложнения: у 3 (13 %) – интраабдоминальные абсцессы, у 4 (17,4 %) – наружные кишечные свищи, у 1 (4,3 %) – эвисцерация [41]. Авторы утверждают, что вакуумная лапаростомия проста в использовании с приемлемым уровнем осложнений, и в дальнейшем стоит ожидать её более широкого использования [41].

В.Н. Оболенский и соавт. (2013) [25] описали клинический случай успешного лечения пациента 35 лет с кровотечением из язвы двенадцатиперстной кишки, у которого на фоне его рецидива и неэффективности эндемостаза на операции выявили пенетрацию язвы в головку поджелудочной железы с кровотечением из сосудов железы и с формированием воспалительного инфильтрата с вовлечением печёчно-двенадцатиперстной связки, общего желчного протока, желчного пузыря. Произведены резекция 2/3 желудка с наложением гастроэнтероанастомоза по Гофмейстеру – Финстереру, холецистэктомия, санация и дренирование брюшной полости [25]. На 5-е сутки ввиду отрицательной динамики произведена релапаротомия, выявлен некроз головки поджелудочной железы и ферментативный перитонит; культи двенадцатиперстной кишки и гастроэнтероанастомоз состоятельны; произведены санация и дренирование брюшной полости с ушиванием кожи [25]. Через

4 суток произведена программированная санационная релапаротомия, отмечена положительная динамика; произведены санация и дренирование брюшной полости с ушиванием кожи [25]. Но ещё через 6 суток из послеоперационной раны стала поступать желчь, произведена релапаротомия, выявлены продолжающийся перитонит, подтекание желчи из культи пузырного протока, куда фиксирована губка Тахокомб, выполнена вакуум-ассистированная лапаростомия, после чего состояние пациента стабилизировалось, и на 4-е сутки после установки вакуума перитонит был купирован, рана ушита полностью [25].

Н.Т. Hougaard и соавт. (2014) [42] провели ретроспективный анализ использования вакуумной лапаростомной системы VAC Abdominal Dressing System с системой непрерывной дозированной мышечно-апоневротической тракции ABThera у 115 пациентов, средняя частота замены интраабдоминального компонента составила 4 (1–36), средняя продолжительность использования вакуума до закрытия лапаростомы – 7 (1–75) дней, отсроченное мышечно-апоневротическое закрытие было достигнуто в 92 % случаев (106/115), летальность составила 17 % (20/115), частота кишечных свищей – 3,5 % (4/115).

П.В. Поленок (2016) [22] представил оригинальную методику временного закрытия брюшной полости с использованием системы отрицательного давления и применил её у 5 пациентов со вторичным перитонитом и тяжестью состояния по шкале APACHE II 18–24 баллов; уровень интраабдоминального давления в 4 случаях из 5 превышал 15 мм вод. ст. в конце первой лапаротомии. Количество лапаротомий у 3 больных равнялось 4, у 2 больных – 5 [22]. У всех пациентов к моменту ликвидации лапаростомы отмечались удовлетворительное состояние тканей передней брюшной стенки, отсутствие признаков нагноения и девитализации тканей, что позволило завершить последнюю релапаротомию послойным ушиванием тканей без натяжения с полной реконструкцией передней брюшной стенки [22].

Д.С. Земляков и соавт. (2016) [2] у 8 пациентов с распространённым гнойным перитонитом использовали систему NPWT – абдоминальный комплект Vivano Med-Abdominal Kit, отметили быстрое снижение внутрибрюшного давления, купирование перитонита и очищение послеоперационной раны. Показаниями для применения данного метода авторы считают третичный перитонит с прогрессирующим абдоминальным сепсисом [2].

О.В. Первова и соавт. (2016) [43] представили клинический случай успешного 98-дневного лечения пациентки с тотальным инфицированным панкреонекрозом, абсцессом сальниковой сумки, забрюшинной флегмоной, распространённым ферментативным перитонитом, абдоминальным сепсисом, которой выполнены лапаротомия, некрсеквестрэктомия, вскрытие и дренирование забрюшинной флегмоны, оментобурсостомия, назоинтестинальная интубация, санация, дренирование брюшной полости, лапаростомия. На первой про-

граммированной релапаротомии выявлено прогрессирующее гнойно-деструктивного процесса в поджелудочной железе, забрюшинной клетчатке, некроз поперечной и восходящей ободочной кишки, переход ферментативного перитонита в фибринозно-гнойный, что потребовало выполнения на очередной программированной релапаротомии правосторонней гемиколэктомии, илеостомии [43]. В последующем благодаря вакуумному проточно-аспирационному дренированию сальниковой сумки и забрюшинного пространства удалось купировать явления абдоминального сепсиса и ПОН [43]. Авторы отмечают важную роль технологий с отрицательным давлением для адекватной санации очага инфекции [43].

I. Mintziras и соавт. (2016) [26] ретроспективно, за 2005–2014 гг., проанализировали результаты использования вакуум-ассистированной лапаростомии у 43 пациентов со вторичным перитонитом, основными причинами которого были несостоятельность анастомоза после резекции (20 пациентов) или несостоятельность ушитых острых перфораций кишечника (17 пациентов). Степень тяжести по шкале APACHE II составила 11 баллов, средняя продолжительность VAC-лапаростомии – 12 дней (диапазон 3–88). Двадцать (47 %) пациентов умерли от септических осложнений [26]. У 16 (37,2 %) пациентов возникли наружные кишечные свищи, и авторы обнаружили прямую связь в их возникновении с частотой повторных вмешательств и продолжительностью вакуумной терапии ($p < 0,001$) [26]. В ходе ROC-анализа установлено, что продолжительность VAC-терапии свыше 13 суток с отрицательным давлением 100 мм рт. ст. является фактором риска развития наружных кишечных свищей (чувствительность 81 %, специфичность 74 %) [26]. Кроме того, выполнение хотя бы одной релапаротомии после вакуумирования статистически значительно увеличивало риск данного осложнения ($p < 0,001$), при этом пол, возраст пациента, причина вторичного перитонита, наличие онкологического заболевания, тяжесть перитонита по МИП не оказывали вакуумирования статистически значимого влияния на образование свищей [26].

P. Sibaja и соавт. (2017) [21] ретроспективно на 48 пациентах с абдоминальным сепсисом и вакуум-инстилляционной лапаростомией получили следующие результаты: первичное закрытие брюшной полости было достигнуто в 96 % случаев ($n = 46$) в среднем в течение 6 суток, кишечных свищей не было, летальность составила 8,33 % ($n = 4$); зарегистрировали более высокие показатели закрытия апоневроза, более низкую летальность и снижение продолжительности пребывания в стационаре по сравнению с «мешком Боготы» (Bogota bag), повязкой Виттмана и VAC-лапаростомой без инстилляций (цит. по [6]).

К.А. Анисимова и соавт. (2018) [44] после трёхкратной несостоятельности сформированной желудочной трубки после лапароскопической продольной резекции желудка и двух ушиваний у пациентки с избыточной массой тела и метаболическим синдромом (артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа,

дислипидемией) имплантировали систему для проведения NPWT, благодаря чему удалось купировать перитонит и добиться очищения раны для наложения вторичных швов.

Д.Д. Сичинава и соавт. (2020) [45] представили клинический случай лечения пациента с распространённым перитонитом, осложнённым несформированным билиодигестивным свищом с применением системы отрицательного давления, что привело к формированию наружного свища, купированию распространённого перитонита и закрытию брюшной полости.

V. Müller и соавт. (2020) [8] в своём проспективном исследовании 39 пациентов (2/3 с каловым перитонитом в результате перфорации кишечника или несостоятельности анастомоза); летальность составила 10 % ($n = 4$); у 1 пациента в результате вакуумной терапии возникло интраабдоминальное кровотечение; первичное мышечно-апоневротическое закрытие не было достигнуто у 11 (28 %) пациентов. Авторы отмечают, что у пациентов с несостоятельностью анастомоза требовалось 2 и более релапаротомии (2–9) [8].

И.Б. Уваров и соавт. (2021) [46] представили клинический случай несостоятельности анастомоза на 6-е сутки после лапароскопической низкой передней резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией, илеостомии, колоректального анастомоза циркулярным сшивающим аппаратом. На релапаротомии выполнили санацию брюшной полости без разобщения анастомоза с установкой интраабдоминальной и тазовой системы терапии отрицательным давлением и трансанального эндюминального вакуумного дренажа к области анастомоза [46]. После двух плановых релапаротомий авторы отметили полное купирование явлений перитонита [46]. Опыт применения комбинированной терапии отрицательным давлением в лечении пациента с несостоятельностью анастомоза, осложнённой вторичным распространённым гнойным перитонитом, дал обнадеживающие результаты [46].

МЕТААНАЛИЗ

Результаты метаанализа представлены в таблице 1.

T.K. Vee и соавт. (2008) [47] провели рандомизированное клиническое исследование по сравнению двух разновидностей лапаростомий: вакуум-ассистированной ($n = 31$) и с использованием викариевой сетки (polyglactin 910) ($n = 20$) без вакуума (табл. 1), большинство из этих пациентов были с травмой живота, не получили статистически значимых отличий по летальности и осложнениям, а также по проценту успешного закрытия брюшной полости.

S. Batacchi и соавт. (2009) [9] в проспективном когортном исследовании сравнили вакуумный вариант лапаростомии ($n = 35$) с «мешком Боготы» ($n = 31$). Первичными диагнозами при поступлении в стационар были абдоминальная/сосудистая патология (36,4 %), тяжёлая травма (33,3 %) или абдоминальный сепсис (30,3 %) [9]. Авторы получили статистически значимые

отличия в пользу вакуумной терапии по срокам окончательного закрытия брюшной полости, длительности ИВЛ, нахождения в ОРИТ и стационаре в целом, но не получили статистически значимых отличий по госпитальной летальности [9]. После наложения лапаростомы в интервале от 8 до 24 часов в группе вакуума наблюдалось статистически значимо более быстрое снижение интраабдоминального давления ($p < 0,01$) и лактата крови ($p < 0,001$) [9]. Значительный относительный риск (ОР) летального исхода был выявлен в возрасте старше 70 лет (ОР = 2,9), при значении интраабдоминального давления выше 20 мм рт. ст. до декомпрессии (ОР = 3,4), предоперационном уровне лактата выше 8 (ОР = 2,8) и послеоперационном уровне лактата выше 6 (ОР = 3,2); и наоборот, баллы по шкалам SAPS II и APACHE II не давали статистически значимого прогноза летальности [9].

N.Y. Patel и соавт. (2011) [48] провели ретроспективное когортное исследование с 98 пациентами с абдоминальной/сосудистой патологией и травмой живота, которым изначально было показано программированное повторное вмешательство, у которых уже был СИАГ и невозможно было полноценно закрыть переднюю брюшную стенку. При этом в группе вакуумного лечения получены статистически значимо большие сроки по закрытию брюшной полости, по длительности ИВЛ и срокам нахождения в стационаре, но при этом отсутствуют данные о тяжести пациентов в исследуемых группах, ранних осложнениях и летальности [48].

I. Pliakos и соавт. (2012) [49] провели ретроспективное когортное исследование 58 пациентов, 27 из которых была выполнена VAC-лапаростома, остальным – другие виды лапаростомии без вакуума; при этом статистически значимой разницы в тяжести состояния по шкале APACHE II, возрасте, поле пациентов не было. Авторы получили статистически значимые различия по средней продолжительности лапаростомии (20 дней при вакуумной против 14 дней при других видах; $p < 0,001$), количеству реопераций (4 против 16 соответственно; $p < 0,001$), количеству пациентов с успешным первичным закрытием лапаростомии (22 против 9; $p < 0,001$), частоте образования наружных кишечных свищей (0 против 17 соответственно; $p < 0,001$), но не получено статистически значимых различий по летальности (10 против 14 соответственно) [49].

A.C. Rodrigues Jr. и соавт. (2015) [50] в ретроспективном когортном исследовании сравнили вакуумную лапаростомию ($n = 17$) с «мешком Боготы» ($n = 10$) среди выживших пациентов с абдоминальным сепсисом и не получили статистически значимой разницы по срокам и количеству успешного закрытия брюшной полости, а также по количеству реопераций.

Д.В. Черданцев и соавт. (2016) [13] в проспективном когортном исследовании сравнили традиционную и вакуумную лапаростомию и пришли к выводу, что применение последней позволяет в более короткие сроки улучшить интраабдоминальную ситуацию, сокращая количество реопераций, что способствует уменьшению количества системных и местных осложнений и улучшению

результатов лечения больных с тяжёлым абдоминальным сепсисом [13].

V.M. Mutaftchiyski и соавт. (2016) [20] в своём комбинированном (ретро- и проспективном) когортном исследовании сравнили результаты лечения пациентов с распространённым перитонитом, которым в основной группе выполнялась вакуум-ассистированная лапаростомия (проспективное исследование), а в контрольной – «закрытая» лапаростомия с использованием проницаемой синтетической сетки. VAC-лапаростомия показала статистически значимо более низкие показатели развития некротизирующего фасциита (2 % против 15,2 % соответственно; $p = 0,012$), общей летальности (28,57 % против 52,54 % соответственно; $p = 0,021$), более короткие сроки нахождения в ОПИТ (6,1 против 10,6 дня соответственно; $p = 0,002$) и в стационаре (15,1 против 25,9 дня; $p = 0,000$). При необходимости сохранения VAC-лапаростомы более 9 суток рекомендовано её сочетание с системой непрерывной дозированной мышечно-апоневротической тракции [20].

M.S. Bleszynski и соавт. (2016) [14] выполнили ретроспективный сравнительный анализ результатов VAC-лапаростомы и релапаротомии «по требованию» у пациентов с абдоминальным сепсисом, основной причиной (59 %) которого были перфорации кишечника, мезентериальная ишемия и несостоятельность анастомозов. Авторы получили обнадеживающие результаты по снижению летальности при VAC-лапаростомии у септических пациентов и подчёркивают трудности в своевременной постановке показаний к релапаротомии «по требованию» [14].

А.Ю. Анисимов и соавт. (2017) [27] использовали методику NPWT (Vivano Тес, Германия) у 8 пациентов с панкреатогенным сепсисом, а в контрольной группе из 14 человек использовали традиционную оментобурсостомию; в остальном объёме оперативных вмешательств и консервативных мероприятий не отличался; группы были сопоставимы по степени тяжести пациентов по шкалам APACHE II, Balthazar, клиническим признакам сепсиса по классификации R.C. Bone. В дальнейшем выполняли от 3 до 5 программированных релапаротомий; реоперации «по требованию» выполняли только при возникновении кровотечения [27]. Отрицательное давление обеспечивало более эффективную непрерывную эвакуацию экссудата, раннее купирование синдрома системной воспалительной реакции и СИАГ [27]. Летальность в основной группе составила 50 % (4 из 8) против 64,3 % (9 из 14) в группе сравнения [27]. По мнению авторов, метод NPWT не лишён недостатков и осложнений: петехиальные и аррозивные кровотечения возникли у 1 (12,5 %) пациента, и в 1 (12,5 %) случае послеоперационный период осложнился развитием кишечного свища, но статистически значимых различий в частоте развития вышеперечисленных осложнений и уровне летальности с использованием NPWT и без него авторами не получено [27].

В международном регистре по методике «открытого живота» в 2017 г. были опубликованы первые итоги международного исследования, курируемого F. Coccolini

и посвящённого эпидемиологии, показаниям и эффективности лапаростомии в масштабах мирового хирургического сообщества [19, 29]. Было зарегистрировано 402 пациента, из них взрослых – 369 человек. Средний возраст взрослых пациентов – $57,39 \pm 18,37$ года [19, 29]. Причины, по которым выполнялась лапаростомия: перитонит (при септическом шоке и невозможности выполнения радикальной операции из-за тяжести состояния пациента; при необходимости наложения отсроченного анастомоза; при отёке кишечных петель с подозрением на развитие СИАГ) – 48,7 % случаев; травма – 20,5 %; сосудистая патология/кровотечение (разрыв аневризмы абдоминального отдела аорты) – 9,4 %; ишемия (программированная ревизия кишечника при мезентериальной ишемии и его резекции) – 9,1 %; тяжёлый панкреонекроз с ПОН и СИАГ – 4,2%; послеоперационный абдоминальный синдром – 3,9 %; другие – 4,2 % [19, 29]. Наиболее распространённым способом временного закрытия были коммерческие системы отрицательного давления – 44,2 %. У 38 % пациентов развились осложнения, из которых 10,5 % составили кишечные свищи. Первичное мышечно-апоневротическое закрытие достигнуто у 82,8 % пациентов. Летальность составила 17,2 % [19, 29]. Продолжительность лапаростомии – $5,39 \pm 4,83$ дня. Выявлена прямая линейная корреляция между продолжительностью лапаростомы и осложнениями (линейная корреляция Pearson = 0,326; $p < 0,0001$) с развитием наружных кишечных свищей (линейная корреляция Pearson = 0,146; $p = 0,016$) [19, 29].

М.В. Погорелов и соавт. (2020) [23] сравнили результаты лечения 16 детей с распространённым гнойным перитонитом, у 4 из которых использовали методику локального отрицательного давления и программные санации, у 12 – только программированные релапаротомии. Авторы пришли к выводу, что лапаростомия с внутрибрюшной VAC-терапией является надёжной и эффективной методикой лечения распространённого перитонита с множественными межкишечными абсцессами, в том числе третичного перитонита, быстрее снижает внутрибрюшное давление и вызывает меньшее количество осложнений [23].

И.Б. Уваров и соавт. (2022) [3] провели проспективное сравнительное нерандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности вакуум-ассистированной лапаростомии с этапными санациями в сравнении с релапаротомиями «по требованию» у пациентов при вторичном распространённом послеоперационном перитоните (табл. 1). Нежелательных явлений тяжёлой и средней степени, связанных с применением метода терапии отрицательным давлением (кровотечение, пролежни стенки полых органов и образование кишечных свищей, кишечная непроходимость), зарегистрировано не было [3]. Применение VAC-лапаростомы в сравнении с релапаротомией «по требованию» обеспечивает более эффективное купирование абдоминального сепсиса, сопряжено с более низкой летальностью, меньшим количеством и тяжестью осложнений, более коротким пребыванием в отделении реанимации и в стационаре после закрытия брюшной полости [3].

ТАБЛИЦА 1
ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРВИЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ,
ВОШЕДШИХ В МЕТААНАЛИЗ

1	2	Сравниваемые методы лечения в исследованиях					8
		1. VAS-лапаростома (основная группа)	2. Релапаротомия «по требованию» (1-я контрольная группа)	3. Релапаротомия без вакуумной терапии программированная (2-я контрольная группа)	4. Другие виды лапаротомии (3-я контрольная группа)	ОШ, ОР, 95% ДИ, р	
Автор, год публикации. Дизайн и качество исследования	Количество пациентов	52	78	–	–	–	
	Краткая характеристика пациентов (МИП, тяжесть состояния по шкалам ASA, АРАСНЕ и др.)	ASA 1 – 10 (19,3 %)	ASA 1 – 31 (39,7 %)	–	–	$p = 0,037^a$ ASA 3 ₁ > ASA 3 ₂	
		ASA 2 – 28 (53,8 %)	ASA 2 – 39 (50,0 %)				
		ASA 3 – 14 (26,9 %)	ASA 3 – 8 (10,3 %)				
		МИП 1 (≤ 20 баллов) – 0 (0 %)	МИП 1 – 20 (25,6 %)				
		МИП 2 (21–29 баллов) – 19 (36,5 %)	МИП 2 – 34 (43,6 %)	–	–	$p < 0,001^a$ МИП 3 ₁ > МИП 3 ₂	
		МИП 3 (≥ 30 баллов) – 33 (63,5 %)	МИП 3 – 24 (30,8 %)				
		АРАСНЕ II 1 (до 10 баллов) – 13 (25,0 %)	АРАСНЕ II 1 – 30 (38,5 %)				
		АРАСНЕ II 2 (11–15 баллов) – 33 (63,5 %)	АРАСНЕ II 2 – 37 (47,4 %)	–	–	$p = 0,236^a$ АРАСНЕ II ₁ > АРАСНЕ II ₂	
		АРАСНЕ II 3 (16–25 баллов) – 6 (11,5 %)	АРАСНЕ II 3 – 11 (14,1 %)				
Уваров И.Б. и соавт. (2022) [3] Перспективное когортное исследование; 6 баллов по шкале оценки качества Ньюкасл – Оттава	Осложнения по классификации Clavien – Dindo, n (%)	2 – 52 (100 %)	2 – 78 (100 %)	–	–	$p = 1,000^b$ $p < 0,01^b$ $p < 0,001^b$ $p < 0,001^b$ $p < 0,001^b$ $p < 0,001^b$	
		3a – 13 (25,0 %)	3a – 47 (60,3 %)				
		3b – 0	3b – 19 (24,4 %)				
		4a – 5 (9,62 %)	4a – 22 (28,2 %)				
		4b (ПОН) – 3 (5,8 %)	4b – 22 (28,2 %)	–	–	$p < 0,001^b$	
		d (необходимость продолжения терапии после выписки из стационара) – 2 (3,9 %)	d – 37 (47,4 %)				
	Переход с РЛТ/ЛС без VAC на VAC-ЛС, n (%)	–	11 (умерли 7 (63,6 %))	–	–	–	
	Количество реопераций в среднем на пациента, n	3	1	–	–	–	

TABLE 1 (continued)

1	2	3	5	6	7	8
	Сроки окончательного закрытия БП, сут. (M ± SD)	5,5	–	–	–	–
	Купированный сепсис к окончанию хирургического лечения, n/N (%)	9/11 (81,8 %)	5/24 (20,8 %)	–	–	–
	Средняя продолжительность лечения в реанимации, сут. (M ± SD)	9,5 ± 1,5	10,2 ± 1,4	–	–	p = 0,011^b
	Средняя продолжительность стационарного лечения, сут. (M ± SD)	30,1 ± 10,3	32,7 ± 11,9	–	–	p = 0,97^a
	Летальность, n (%)	3 (5,8 %)	24 (30,8 %)	–	–	p < 0,001^b
Mutaftchiyski V. M. и соавт. (2016) [20] Комбинированное (ретро- и проспективное) когортное исследование; 5 баллов по шкале оценки качества Ньюкасл – Оттава	Количество пациентов	49	–	–	59	–
	Краткая характеристика пациентов (МИП, тяжесть состояния по шкалам ASA, APACHE и др.)	МИП _{ср.} – 26,4 95 % ДИ: 24,3–28,4 APACHE II _{ср.} – 19,3 95 % ДИ: 17,9–20,6	–	–	«Закрытая» лапароскопия с использованием сетки МИП _{ср.} – 27,3 95% ДИ: 25,1–29,4 APACHE II _{ср.} – 19,9 95% ДИ: 18,1–21,6	p = 0,544^f МИП p = 0,595^f APACHE II
	Осложнения, n (%)	Инфекции раны – 6 (12,2 %) НКС – 4 (8,1 %) Интраабдоминальные абсцессы – 5 (10,2 %) Некротизирующий фасцит – 1 (2 %)	–	–	Инфекции раны – 7 (11,8 %) НКС – 11 (18,6 %) Интраабдоминальные абсцессы – 19 (32,2 %) Некротизирующий фасцит – 9 (15,2 %)	p = 0,952^a p = 0,108^a p = 0,142^a p = 0,012^a
	Количество реопераций в среднем на пациента, n	3	–	–	3	p = 0,409^g
	Сроки окончательного закрытия БП, сут. (M ± SD)	8,8 ± 8,8	–	–	10 ± 13,7	p = 0,209^g
	Средняя продолжительность лечения в реанимации, сут. (M ± SD)	6,1 ± 6,31	–	–	10,6 ± 8,43	p = 0,002^g
	Средняя продолжительность стационарного лечения, сут. (M ± SD)	15,1 ± 11,85	–	–	25,9 ± 20	p < 0,001^g
	Летальность, n (%)	14 (28,57 %)	–	–	31 (52,54 %)	p = 0,021^a

TABLE 1 (continued)

1	2	3	5	6	7	8
	Количество пациентов	136	75	–	–	–
	Краткая характеристика пациентов (МИП, тяжесть состояния по шкалам ASA, APACHE и др.)	APACHE IV – 86 ± 23	APACHE IV – 90 ± 25	–	–	$p > 0,05$
Bleszynski M.S. и соавт. (2016) [14] Ретроспективное когортное исследование; 6 баллов по шкале оценки качества Ньюкасл – Оттава	Количество реопераций в среднем на пациента, n	4	2	–	–	–
	Средняя продолжительность лечения в реанимации, сут. ($M \pm SD$)	15,3 ± 16	10,2 ± 11	–	–	$p = 0,006^A$
	Средняя продолжительность стационарного лечения, сут. ($M \pm SD$)	61,8 ± 57	40,8 ± 33	–	–	$p = 0,008^A$
	Летальность, n (%)	31 (22,8 %)	29 (38,7 %)	–	–	ОШ = 0,41 95% ДИ: 0,21–0,81 $p = 0,012^E$
Вее Т.К. и соавт. (2008) [47] РКИ, высокий общий риск систематических ошибок (C); 3 балла (из 5) по шкале Jadad	Количество пациентов	31	–	–	20	–
	Краткая характеристика пациентов (МИП, тяжесть состояния по шкалам ASA, APACHE и др.)	САД при поступлении – 112 ± 31,5 ШКГ – 13 ± 3,9 ISS – 30 ± 9,9	–	–	«Закрывающаяся» лапароскопия с использованием сетки САД – 104 ± 36,3 ШКГ – 13,2 ± 3,6 ISS – 30 ± 9,9	–
	Осложнения, n (%)	НКС – 6 (19,35 %) Интраабдоминальные абсцессы – 12 (38,7 %) Эвисцерация – 2 (6,45 %)	–	–	НКС – 1 (5 %) Наружный панкреатический свищ – 1 (5 %) Интраабдоминальные абсцессы – 9 (45 %)	$p_{\text{НКС}} = 0,14^B$
	Количество реопераций в среднем на пациента, n	2	–	–	–	–
	Количество пациентов с окончательным закрытием БП после ЛС, n (%)	9 (29 %)	–	–	5 (25 %)	$p = 0,14^B$
	Летальность, n (%)	8 (26 %)	–	–	5 (25 %)	$p = 1,0^B$

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

1	2	3	5	6	7	8
Bataschi S. и соавт. (2009) [9] Проспективное когортное исследование; 6 баллов по шкале оценки качества Ньюкасл – Оттава	Количество пациентов	35	–	–	31	–
	Краткая характеристика пациентов (МИП, тяжесть состояния по шкалам ASA, APACHE и др.)	APACHE II – 21,6 ± 6,5 SAPS II – 52,4 ± 17,8	–	–	«Закрытая» лапароскопия с использованием «мешка Боготы» APACHE II – 23,2 ± 7,1 SAPS II – 49,1 ± 17,5	$p_{\text{APACHE}} = 0,298^{\text{r}}$ $p_{\text{SAPS}} = 0,274^{\text{r}}$
	Сроки окончательного закрытия БП, сут. (M ± SD)	4,4 ± 1,8	–	–	6,6 ± 3,7	$p = 0,025^{\text{r}}$
	Средняя продолжительность ИВЛ, сут. (M ± SD)	7,1 ± 5,4	–	–	9,9 ± 6,5	$p = 0,039^{\text{r}}$
	Средняя продолжительность лечения в реанимации, сут. (M ± SD)	13,3 ± 5,2	–	–	19,2 ± 9,6	$p = 0,024^{\text{r}}$
	Средняя продолжительность стационарного лечения, сут. (M ± SD)	28,5 ± 4,7	–	–	34,9 ± 8,8	$p = 0,019^{\text{r}}$
	Летальность, n (%)	8 (22,9 %)	–	–	11 (35,4 %)	$p = 0,288^{\text{ж}}$
	Количество пациентов	15	–	34	49	–
	Краткая характеристика пациентов (МИП, тяжесть состояния по шкалам ASA, APACHE и др.)	–	–	«Закрытая» лапароскопия с ушиванием кожи	«Закрытая» лапароскопия с использованием «мешка Боготы»	–
	Количество реопераций в среднем на пациента, n	2 (1–17)	–	1 (1–4)	2 (1–9)	$p = 0,003^{\text{в}}$
Patel N.Y. и соавт. (2011) [48] Ретроспективное когортное исследование; 4 балла по шкале оценки качества Ньюкасл – Оттава	Сроки окончательного закрытия БП, сут. (Me (min–max))	5 (2–69)	–	2 (1–7)	4 (1–24)	$p = 0,001^{\text{в}}$
	Количество пациентов с окончательным закрытием БП после ЛС, n (%)	12 (80 %)	–	33 (97 %)	45 (91,8 %)	–
	Средняя продолжительность ИВЛ, сут. (Me (min–max))	14 (4–60)	–	4 (1–35)	11 (1–49)	$p = 0,001^{\text{в}}$
	Средняя продолжительность стационарного лечения, сут. (Me (min–max))	29 (5–109)	–	16 (5–85)	23 (5–81)	$p = 0,012^{\text{в}}$

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

1	2	3	5	6	7	8
Rodrigues Jr. A.C. и соавт. (2015) [50] Ретроспективное когортное исследование; 4 балла по шкале оценки качества Ньюкасл – Оттава	Количество пациентов	17	–	–	10	–
	Краткая характеристика пациентов (МИП, тяжесть состояния по шкалам ASA, APACHE и др.)	–	–	–	«Закрытая» лапароскопия с использованием «мешка Боготы»	–
	Количество реопераций в среднем на пациента, <i>n</i>	2	–	–	2	$p = 0,3^6$
	Сроки окончательного закрытия БП, сут. ($M \pm SD$)	$7,52 \pm 9,03$	–	–	$10,8 \pm 14,46$	$p = 0,23^A$
Черданцев Д.В. и соавт. (2016) [13] Проспективное когортное исследование; 6 баллов по шкале оценки качества Ньюкасл – Оттава	Количество пациентов с окончательным закрытием БП после ЛС, <i>n</i> (%)	16 (94,1 %)	–	–	8 (80 %)	$p = 0,98^6$
	Количество пациентов	26	–	–	30	–
	Краткая характеристика пациентов (МИП, тяжесть состояния по шкалам ASA, APACHE и др.)	Сепсис – 6 (23 %) Тяжелый сепсис – 12 (46,2 %) Септический шок – 8 (30,8 %) МИП > 25	–	–	Сепсис – 14 (46,7 %) Тяжелый сепсис – 10 (33,3%) Септический шок – 6 (20%) МИП > 25	–
	Количество реопераций в среднем на пациента, <i>n</i>	4	–	–	6	–
Coccolini F. и соавт. (2017) [29] Проспективное когортное исследование; 6 баллов по шкале оценки качества Ньюкасл – Оттава	Летальность, <i>n</i> (%)	6 (23 %)	–	–	14 (46,7 %)	–
	Количество пациентов	1– 163 2 – 47	–	–	3 – 117 4 – 42	–
	Краткая характеристика пациентов (МИП, тяжесть состояния по шкалам ASA, APACHE и др.)	1. Классическая VAC-ЛС 2. Метод вакуумной упаковки Баркера	–	–	3. «Закрытая» лапароскопия с использованием «мешка Боготы» + «застёжка» на коже 4. Повязка Виттмана	–
	Осложнения, <i>n</i> (%)	Осложнения в целом/НКС 1 – 53/22 (32,5 %/13,5 %) 2 – 21/1 (43,9 %/2,4 %)	–	–	Осложнения в целом/НКС 3 – 42/9 (35,8 %/7,4 %) 4 – 25/7 (58,8 %/17,6 %)	–
	Количество реопераций в среднем на пациента, <i>n</i>	1– 1 2 – 1	–	–	3 – 1 4 – 0	–
	Сроки окончательного закрытия БП, сут. ($M \pm SD$)	1– 5,0 ± 4,1 2 – 6,6 ± 7,2	–	–	3 – 5,0 ± 4,4 4 – 6,6 ± 4,8	–
	Количество пациентов с окончательным закрытием БП после ЛС, <i>n</i> (%)	1– 140 (85,7 %) 2 – 36 (75,6 %)	–	–	3 – 97 (83,2 %) 4 – 33 (79,4 %)	–
	Летальность, <i>n</i> (%)	1– 23 (14,3 %) 2 – 11 (24,4 %)	–	–	3– 20 (16,8 %) 4 – 9 (20,6 %)	–

TABLE 1 (continued)

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

1	2	3	5	6	7	8
Pliakos I. и соавт. (2012) [49] Ретроспективное когортное исследование; 5 баллов по шкале оценки качества Ньюкасл – Оттава	Количество пациентов	27	–	–	31	–
	Краткая характеристика пациентов (МИП, тяжесть состояния по шкалам ASA, APACHE и др.)	Статистически значимой разницы в тяжести состо- яния по шкале APACHE II, возрасте, поле пациентов нет. APACHE II _{ср.} – 18,6	–	–	APACHE II _{ср.} – 17,3 «Мешок Боготы» – 8 «Застёжка» – 8 Поязка Виттмана – 6 Нерассасывающаяся сетка – 5 Другие – 4	–
	Осложнения, n (%)	нет	–	–	НКС – 17 (54,8%)	p < 0,001
	Количество реопераций в среднем на пациента, n	4	–	–	16	p < 0,001
	Сроки окончательного за- крытия БП, сут. (M ± SD)	20	–	–	14	p < 0,001
	Количество пациентов с окончательным закрыти- ем БП после ЛС, n (%)	22 (81,5 %)	–	–	9 (29 %)	p < 0,001
Анисимов А.Ю. и соавт. (2017) [27] Проспективное когортное исследование; 6 баллов по шкале оценки качества Ньюкасл – Оттава	Летальность, n (%)	10 (37 %)	–	–	14 (45 %)	p > 0,05
	Количество пациентов	8	–	14	–	–
	Краткая характеристика пациентов (МИП, тяжесть состояния по шкалам ASA, APACHE и др.)	APACHE II – 17–27 Панкреатогенный сепсис – 100 %	–	APACHE II – 14–24 Панкреатогенный сепсис – 92,86 %	–	–
	Осложнения, n (%)	Кровотечение – 1 (12,5 %) НКС – 1 (12,5 %)	–	–	–	–
	Количество реопераций в среднем на пациента, n	5	–	3	–	p = 0,010448
	Средняя продолжитель- ность стационарного лечения, сут. (M ± SD)	43,3 ± 13,6	–	37,0 ± 15,8	–	p = 0,347353
	Летальность, n (%)	4 (50 %)	–	9 (64,3 %)	–	–

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

1	2	3	5	6	7	8
Погорелов М.В. и соавт. (2020) [23] Комбинированное когортное исследование; 5 баллов по шкале оценки качества Ньюкасл – Оттава	Количество пациентов	4	–	12	–	–
	Краткая характеристика пациентов (МИП, тяжесть состояния по шкалам ASA, APACHE и др.)	С токсической фазой перитонита – 3	–	Менее тяжёлые пациенты	–	–
	Осложнения, n (%)	Нет	–	Спаечная ОЖН – 3 (25 %) НКС – 1 (8,3 %) Интраабдоминальные абсцессы – 2 (16,7 %)	–	–
	Количество реопераций в среднем на пациента, n	2	–	2	–	–
	Летальность, n (%)	1 (25 %)	–	0 (0 %)	–	–

Примечание. ^a – критерий χ^2 Фридмана для многопольных произвольных таблиц сопряжённости; ^b – критерий χ^2 Пирсона; ^c – Н–критерий Краскела – Уоллиса (для сравнения более чем двух групп); ^d – U–критерий Манна – Уитни; ^e – t–критерий Стьюдента; ^f – критерий χ^2 Фишера; ^g – точный тест Фишера; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; РПТ – репараторотомия; ЛС – лапаротомия; БП – брюшная полость; НКС – наружный кишечный свищ; ШКТ – шкала тяжести повреждений (Pajug Severity Score).

1. Сравнение вакуум-ассистированной лапаростомии с другими вариантами многоэтапного лечения по количеству необходимых повторных операций.

А. Сравнение с релапаротомией «по требованию»: 2 исследования [3, 14] (рис. 2).

Относительный риск составил 1,91 (95% ДИ: 0,54–6,77; $I^2 = 0\%$; модель фиксированных эффектов).

В рассматриваемых исследованиях статистически значимых **отличий между вакуум-ассистированной лапаростомией и релапаротомиями «по требова-**

нию» по количеству необходимых повторных операций нет ($p = 0,319$).

Б. Сравнение с программированной релапаротомией. Сравнение возможно по двум исследованиям [23, 27] (рис. 3, 4).

В исследовании N.Y. Patel и соавт. [48] информация по количеству необходимых повторных операций представлена в виде медианы, минимального количества и максимального; сравнение со средним количеством невозможно.

Study ID	Experiment Group		Control Group	
	event	number	event	number
И.Б. Уваров, 2022	3	52	1	78
M.S. Bleszynski, 2016	4	136	2	75

RR, MH, Fixed

Study ID	n	Effect (95% CI)	Weight (%)
И.Б. Уваров, 2022	130	4.50 [0.48, 42.09]	23.68
M.S. Bleszynski, 2016	211	1.10 [0.21, 5.88]	76.32
Total	341	1.91 [0.54, 6.77]	100.00

2 studies included (N = 341)

Heterogeneity: $Q = 0.98$ ($p = 0.326$), $I^2 = 0\%$

Overall effect test: $z = 1.00$, $p = 0.319$

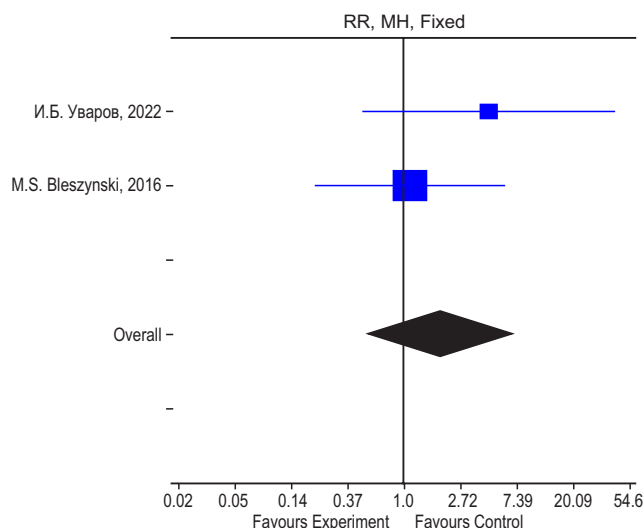


РИС. 2.

Форест-график отображения результатов сравнения вакуум-ассистированной лапаростомии и релапаротомии «по требованию» по количеству необходимых повторных операций

FIG. 2.

Forest plot showing the results of comparing vacuum-assisted laparoscopy and relaparotomy «on demand» by the number of necessary repeated operations

Study ID	Experiment Group		Control Group	
	event	number	event	number
А.Ю. Анисимов, 2017	5	8	3	14
М.В. Погорелов, 2020	2	4	2	12

RR, MH, Fixed

Study ID	n	Effect (95% CI)	Weight (%)
А.Ю. Анисимов, 2017	22	2.92 [0.93, 9.10]	68.57
М.В. Погорелов, 2020	16	3.00 [0.61, 14.86]	31.43
Total	38	2.94 [1.16, 7.44]	100.00

2 studies included (N = 38)

Heterogeneity: $Q = 0.00$ ($p = 0.995$), $I^2 = 0\%$

Overall effect test: $z = 2.28$, $p = 0.023$

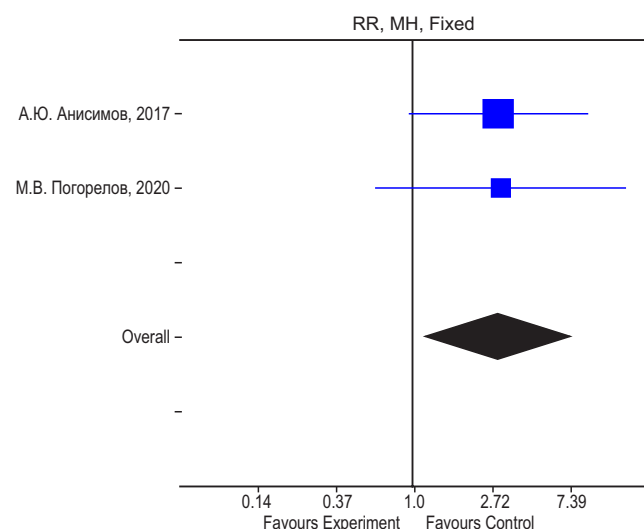


РИС. 3.

Форест-график отображения результатов сравнения вакуум-ассистированной лапаростомии и программированной релапаротомии по количеству необходимых повторных операций

FIG. 3.

Forest plot showing the results of comparing vacuum-assisted laparoscopy and programmed relaparotomy by the number of necessary repeated operations

Относительный риск составил 2,94 (95% ДИ: 1,16–7,44; $I^2 = 0\%$; модель фиксированных эффектов).

В рассматриваемых исследованиях **количество релапаротомий** статистически значимо **меньше, чем при вакуум-ассистированной лапаротомии** ($p = 0,023$).

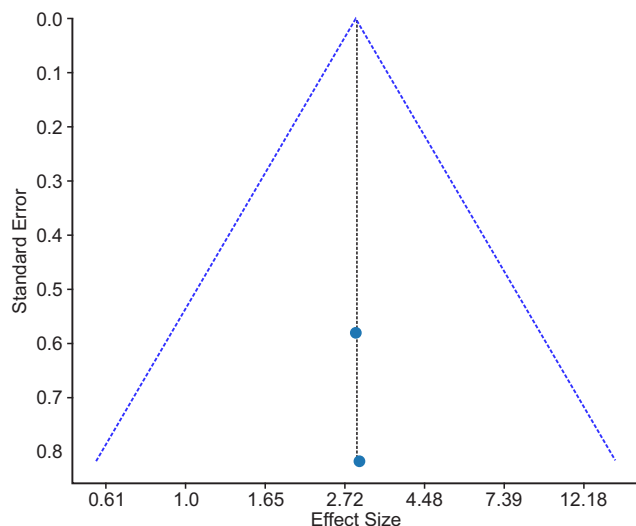


РИС. 4.

Воронкообразный график оценки систематической ошибки публикаций по количеству необходимых повторных операций при вакуум-ассистированной лапаротомии и программных релапаротомиях

FIG. 4.

Funnel plot of evaluation of the systematic error of publications by the number of necessary repeated operations in vacuum-assisted laparotomy and programmed relaparotomy

Study ID	Experiment Group		Control Group	
	event	number	event	number
V.M. Mutaftchyski, 2016	3	49	3	59
A.C. Rodrigues J., 2015	2	17	2	10
Д.В. Черданцев, 2016	4	26	6	30
F. Coccolini, 2017	1	163	1	117
F. Coccolini, 2017	1	47	0	42
I. Pliakos, 2012	4	27	16	31

RR, MH, Fixed

Study ID	n	Effect (95% CI)	Weight (%)
V.M. Mutaftchyski, 2016	108	1.20 [0.25, 5.70]	9.93
A.C. Rodrigues J., 2015	27	0.59 [0.10, 3.55]	9.19
Д.В. Черданцев, 2016	56	0.77 [0.24, 2.43]	20.33
F. Coccolini, 2017	280	0.72 [0.05, 11.36]	4.25
F. Coccolini, 2017	89	2.69 [0.11, 64.25]	1.93
I. Pliakos, 2012	58	0.29 [0.11, 0.75]	54.37
Total	618	0.57 [0.32, 1.01]	100.00

6 studies included (N = 618)

Heterogeneity: $Q = 4.03$ ($p = 0.546$), $I^2 = 0\%$

Overall effect test: $z = 1.94$, $p = 0,053$

РИС. 5.

Форест-график отображения результатов сравнения вакуум-ассистированной лапаротомии и лапаротомии без вакуума по количеству необходимых повторных операций

Симметричный воронкообразный график свидетельствует об отсутствии явных систематических ошибок публикаций (отсутствие предвзятости публикации).

В. Сравнение с другими вариантами лапаротомии без вакуума: 5 исследований [13, 20, 29, 49, 50] – 6 групп сравнения (рис. 5).

Относительный риск составил 0,57 (95% ДИ: 0,32–1,01; $I^2 = 0\%$; модель фиксированных эффектов).

В рассматриваемых исследованиях статистически значимых **отличий по количеству необходимых реопераций при вакуумной лапаротомии и лапаротомии без вакуума не получено** ($p = 0,053$).

2. Сравнение вакуум-ассистированной лапаротомии с другими вариантами лапаротомии без вакуума по количеству пациентов с успешным закрытием брюшной полости (рис. 6).

Относительный риск составил 1,11 (95% ДИ: 0,90–1,36; $I^2 = 67,37\%$; модель случайных эффектов).

В рассматриваемых исследованиях статистически значимых **отличий по количеству пациентов с успешным закрытием брюшной полости после вакуум-ассистированной лапаротомии или других вариантов лапаротомий без вакуума нет** ($p = 0,333$).

3. Сравнение вакуум-ассистированной лапаротомии с другими вариантами многоэтапного лечения по средним срокам окончательного закрытия брюшной полости.

А. Сравнение с релапаротомией «по требованию»: 2 исследования [3, 14].

Проведение сравнения невозможно, так как в одном исследовании приведены данные по одной когорте [3], в другом они отсутствуют [14].

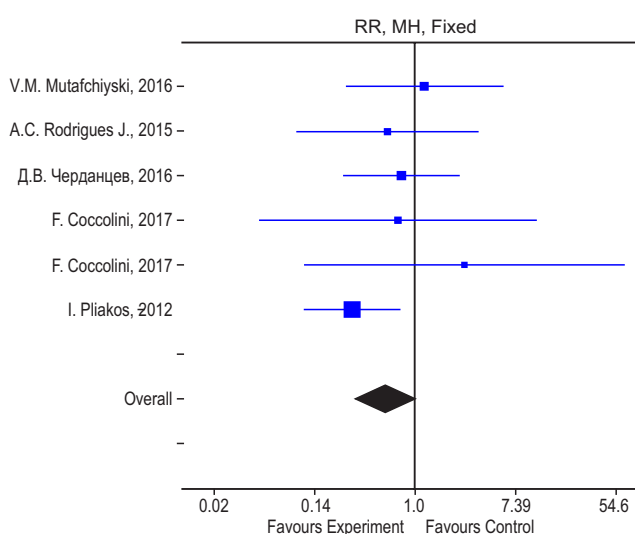


FIG. 5.

Forest plot showing the results of comparing vacuum-assisted laparotomy and laparotomy without vacuum by the number of repeated operations required

Б. Сравнение с программированной релапаротомией: 3 исследования [23, 27, 48].

Проведение сравнения среди отобранных исследований невозможно, так как данная информация в двух исследованиях [23, 27] отсутствует.

В. Сравнение с другими вариантами лапаротомии без вакуума: 4 исследования [9, 20, 29, 50] – 5 групп сравнения (рис. 7).

SMD составляет $-0,17$ (95% ДИ: $-0,43-0,09$; $I^2 = 48,48\%$).

Study ID	Experiment Group		Control Group	
	event	number	event	number
T.K. Bee, 2008	9	31	5	20
N.Y. Patel, 2011	12	15	45	49
A.C. Rodrigues J., 2015	16	17	8	10
F. Coccolini, 2017	140	163	97	117
F. Coccolini, 2017	36	47	33	42
I. Pliakos, 2012	22	27	9	31

RR, MH, Fixed

Study ID	n	Effect (95% CI)	Weight (%)
T.K. Bee, 2008	51	1.16 [0.45, 2.97]	4.13
N.Y. Patel, 2011	64	0.87 [0.67, 1.14]	1.98
A.C. Rodrigues J., 2015	27	1.18 [0.84, 1.64]	16.84
F. Coccolini, 2017	280	1.04 [0.93, 1.15]	27.99
F. Coccolini, 2017	89	0.97 [0.78, 1.22]	22.20
I. Pliakos, 2012	58	2.81 [1.57, 5.01]	8.86
Total	569	1.11 [0.90, 1.36]	100.00

6 studies included (N = 569)

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.036$, $Q = 15.32$ ($p = 0.009$), $I^2 = 67.37\%$

Overall effect test: $z = 0.97$, $p = 0.333$

РИС. 6.

Форест-график отображения результатов сравнения вакуум-ассистированной лапаротомии и лапаротомии без вакуума по количеству пациентов с успешным закрытием брюшной полости

Study ID	Experiment Group			Control Group		
	mean	sd	number	mean	sd	number
V.M. Mutaftchyski, 2016	8.80	8.80	49	10.00	13.70	59
S. Batacchi, 2009	4.40	1.80	35	660	3.70	31
A.C. Rodrigues J., 2015	7.52	9.03	17	10.80	14.46	10
F. Coccolini, 2017	5.00	4.10	163	5.00	4.40	117
F. Coccolini, 2017	6.60	7.20	47	6.60	4.80	42

SMD, IV-Heg, Random

Study ID	n	Effect (95% CI)	Weight (%)
V.M. Mutaftchyski, 2016	51	1.16 [0.45, 2.97]	4.13
S. Batacchi, 2009	64	0.87 [0.67, 1.14]	1.98
A.C. Rodrigues J., 2015	27	1.18 [0.84, 1.64]	16.84
F. Coccolini, 2017	280	1.04 [0.93, 1.15]	27.99
F. Coccolini, 2017	89	0.97 [0.78, 1.22]	22.20
Total	570	-0.17 [-0.43, 0.09]	100.00

5 studies included (N = 570)

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.040$, $Q = 7.76$ ($p = 0.101$), $I^2 = 48.48\%$

Overall effect test: $z = 1.31$, $p = 0.192$

РИС. 7.

Форест-график отображения результатов сравнения вакуум-ассистированной лапаротомии и других вариантов лапаротомии без вакуума по средним срокам окончательного закрытия брюшной полости

В ходе обобщающих расчётов приведённых исследований (I^2 статистика – 48,48 %; модель случайных эффектов) выявлено, что **средние сроки окончательного закрытия брюшной полости после вакуум-ассистированной лапаротомии и других вариантов лапаротомии без вакуума статистически значимо не отличаются** ($p = 0,192$).

4. Сравнение вакуум-ассистированной лапаротомии с другими вариантами многоэтапного лечения по послеоперационным осложнениям.

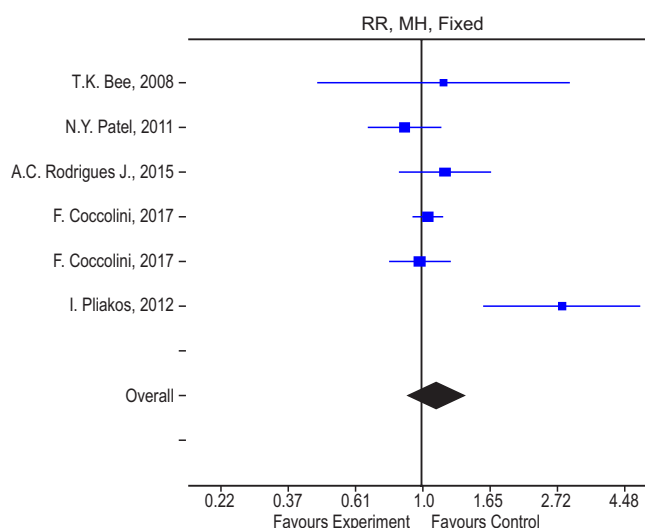


FIG. 6.

Forest plot showing the results of comparing vacuum-assisted laparoscopy and laparoscopy without vacuum by the number of patients with successful closure of the abdominal cavity

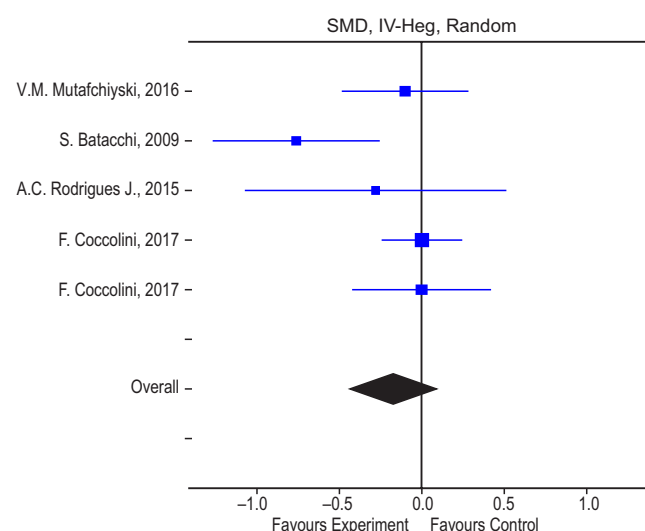


FIG. 7.

Forest plot showing the results of comparing vacuum-assisted laparoscopy and other variants of laparoscopy without vacuum according to the average timing of the final closure of the abdominal cavity

А. Сравнение с релапаротомией «по требованию»: 2 исследования [3, 14].

В представленных исследованиях сравнение по послеоперационным осложнениям невозможно, так как в одном исследовании не приведена их характеристика, а во втором данные отсутствуют.

Б. Сравнение с программированной релапаротомией: 3 исследования.

В представленных исследованиях [23, 27, 48] сравнение по послеоперационным осложнениям невозможно, так как данные по сравниваемым когортам отсутствуют.

В. Сравнение с другими вариантами лапаротомии без вакуума: 4 исследования [20, 29, 47, 49] – 5 групп сравнения.

Study ID	Experiment Group		Control Group	
	event	number	event	number
V.M. Mutaftchiyski, 2016	4	49	11	59
T.K. Bee, 2008	6	31	1	20
F. Coccolini, 2017	22	163	9	117
F. Coccolini, 2017	1	47	7	42
I. Pliakos, 2012	0	27	17	31

RR, MH, Fixed

Study ID	n	Effect (95% CI)	Weight (%)
V.M. Mutaftchiyski, 2016	108	0.44 [0.15, 1.29]	24.53
T.K. Bee, 2008	51	3.87 [0.50, 29.80]	17.74
F. Coccolini, 2017	280	1.75 [0.84, 3.67]	26.63
F. Coccolini, 2017	89	0.13 [0.02, 1.00]	17.66
I. Pliakos, 2012	58	0.03 [0.00, 0.52]	13.44
Total	586	0.53 [0.13, 2.12]	100.00

5 studies included (N = 586)

Heterogeneity: $\tau^2 = 1.740$, $Q = 17.48$ ($p = 0.002$), $I^2 = 77.12\%$

Overall effect test: $z = 0.90$, $p = 0.371$

РИС. 8.

Форест-график отображения результатов сравнения вакуум-ассистированной лапаротомии и лапаротомии без вакуума по частоте возникновения наружных кишечных свищей

Study ID	Experiment Group		Control Group	
	event	number	event	number
V.M. Mutaftchiyski, 2016	5	49	19	59
T.K. Bee, 2008	12	31	9	20

RR, MH, Fixed

Study ID	n	Effect (95% CI)	Weight (%)
V.M. Mutaftchiyski, 2016	108	0.32 [0.13, 0.79]	45.28
T.K. Bee, 2008	51	0.86 [0.45, 1.66]	54.72
Total	159	0.55 [0.20, 1.52]	100.00

2 studies included (N = 159)

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.382$, $Q = 3.34$ ($p = 0.068$), $I^2 = 70.02\%$

Overall effect test: $z = 1.16$, $p = 0.250$

РИС. 9.

Форест-график отображения результатов сравнения вакуум-ассистированной лапаротомии и лапаротомии без вакуума по частоте возникновения интраабдоминальных абсцессов

В представленных исследованиях возможно сравнение по наружным кишечным свищам (рис. 8):

Относительный риск составил 0,53 (95% ДИ: 0,13–2,12; $I^2 = 77,12\%$; модель случайных эффектов).

В рассматриваемых исследованиях статистически значимых **отличий между вакуум-ассистированной лапаротомией и другими вариантами лапаротомии без вакуума по частоте возникновения наружных кишечных свищей нет** ($p = 0,371$).

Г. Сравнение по частоте возникновения интраабдоминальных абсцессов: 2 исследования [20, 47] (рис. 9).

Относительный риск составил 0,55 (95% ДИ: 0,20–1,52; $I^2 = 70,02\%$; модель случайных эффектов).

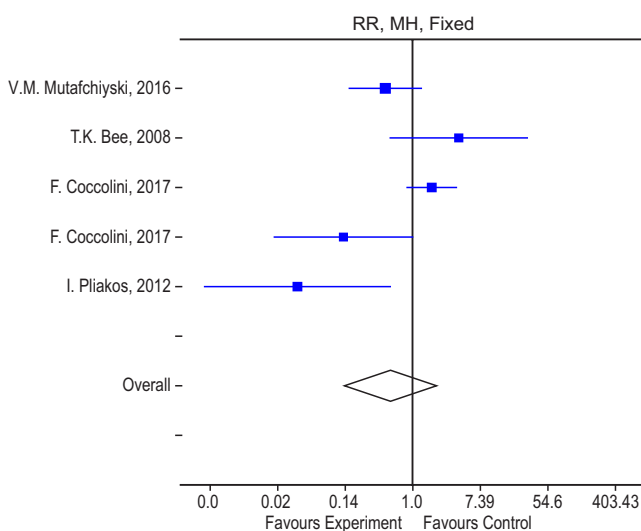


FIG. 8.

Forest plot showing the results of comparing vacuum-assisted laparostomy and laparostomy without vacuum by the frequency of development of enterocutaneous fistulas

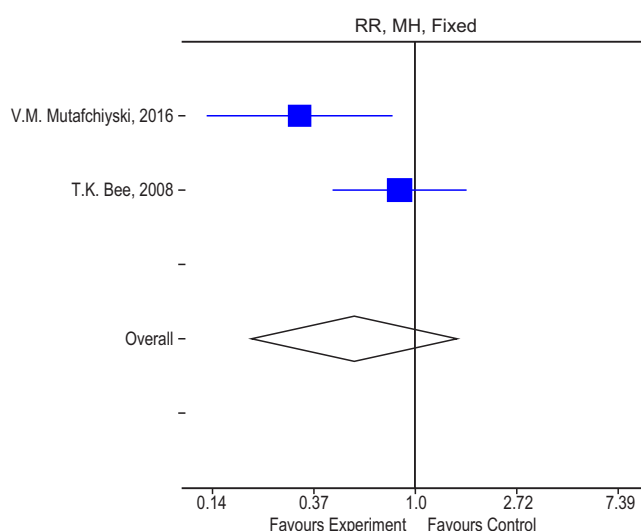


FIG. 9.

Forest plot showing the results of comparing vacuum-assisted laparostomy and laparostomy without vacuum by the frequency of intraabdominal abscesses

В рассматриваемых исследованиях статистически значимых **различий между вакуум-ассистированной лапаростомией и другими вариантами лапаростомии без вакуума по частоте возникновения интраабдоминальных абсцессов нет** ($p = 0,250$).

5. Сравнение вакуум-ассистированной лапаростомии с другими вариантами многоэтапного лечения по средней продолжительности нахождения пациентов в ОРИТ.

А. Сравнение с релапаротомией «по требованию»: 2 исследования [3, 14] (рис. 10).

Study ID	Experiment Group			Control Group		
	mean	sd	number	mean	sd	number
И.Б. Уваров, 2022	9.50	1.50	52	10.00	1.40	78
M.S. Bleszynski, 2016	15.30	16.00	136	10.20	11.00	75

SMD, IV-Heg, Random

Study ID	n	Effect (95% CI)	Weight (%)
И.Б. Уваров, 2022	130	-0.48 [-0.84, -0.13]	49.14
M.S. Bleszynski, 2016	211	0.35 [0.07, 0.64]	50.86
Total	341	-0.06 [-0.88, 0.76]	100.00

2 studies included (N = 341)

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.322$, $Q = 12.93$ ($p = 0.001$), $I^2 = 92.26\%$

Overall effect test: $z = 0.14$, $p = 0.889$

SMD составляет $-0,06$ (95% ДИ: $-0,88-0,76$; $I^2 = 92,26\%$).

В ходе обобщающих расчётов приведённых исследований (I^2 статистика – $92,26\%$; модель случайных эффектов) выявлено, что **средняя продолжительность нахождения в ОРИТ после вакуум-ассистированной лапаростомии и релапаротомии «по требованию» статистически значимо не отличается** ($p = 0,889$).

Б. Сравнение с программированной релапаротомией: 3 исследования [23, 27, 48].

Среди отобранных исследований сравнение невозможно, так как данная информация отсутствует.

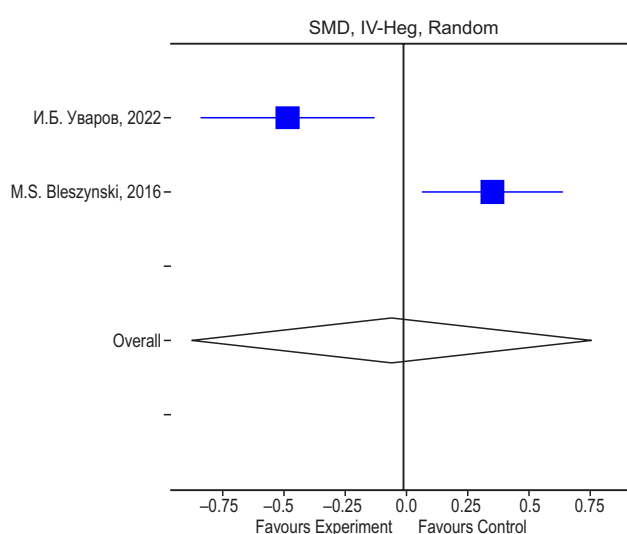


РИС. 10.

Форест-график отображения результатов сравнения вакуум-ассистированной лапаростомии и релапаротомии «по требованию» по средней продолжительности лечения в ОРИТ

FIG. 10.

Forest plot showing the results of comparing vacuum-assisted laparoscopy and relaparotomy «on demand» by the average length of treatment in the ICU

Study ID	Experiment Group			Control Group		
	mean	sd	number	mean	sd	number
V.M. Mutaftchiyski, 2016	6.10	6.31	49	10.60	8.43	59
S. Batacchi, 2009	13.30	5.20	35	19.20	9.60	31

SMD, IV-Heg, Fixed

Study ID	n	Effect (95% CI)	Weight (%)
V.M. Mutaftchiyski, 2016	108	-0.59 [-0.98, -0.20]	62.69
S. Batacchi, 2009	66	-0.77 [-1.27, -0.27]	37.31
Total	174	-0.66 [-0.96, -0.35]	100.00

2 studies included (N = 174)

Heterogeneity: $Q = 0.30$ ($p = 0.588$), $I^2 = 0\%$

Overall effect test: $z = 4.21$, $p = 0,000$

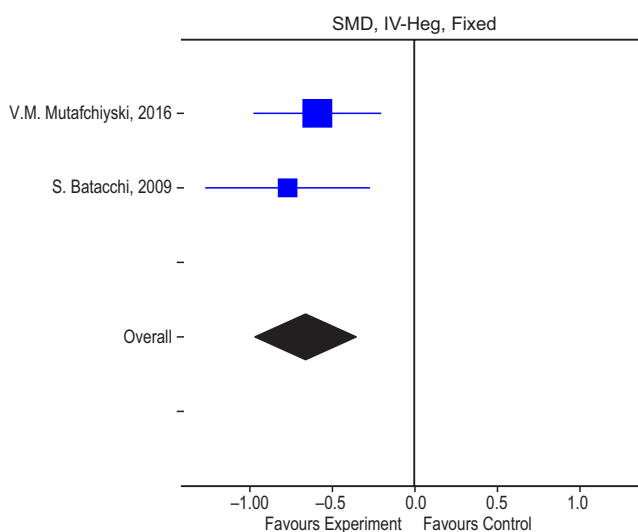


РИС. 11.

Форест-график отображения результатов сравнения вакуум-ассистированной лапаростомии и других вариантов лапаростомии без вакуума по средней продолжительности лечения в ОРИТ

FIG. 11.

Forest plot showing the results of comparing vacuum-assisted laparoscopy and other variants of laparoscopy without vacuum by the average length of treatment in the ICU

В. Сравнение с другими вариантами лапароскопии без вакуума: 2 исследования [9, 20] (рис. 11, 12).

SMD составляет $-0,66$ (95% ДИ: $-0,96 \div -0,35$; $I^2 = 0\%$).

В ходе обобщающих расчётов приведённых исследований (I^2 статистика – 0% ; модель фиксированных эффектов) выявлено, что **средняя продолжительность лечения в ОРИТ после вакуум-ассистированной лапароскопии статистически значимо меньше, чем при других вариантах лапароскопии без вакуума** ($p = 0,000$).

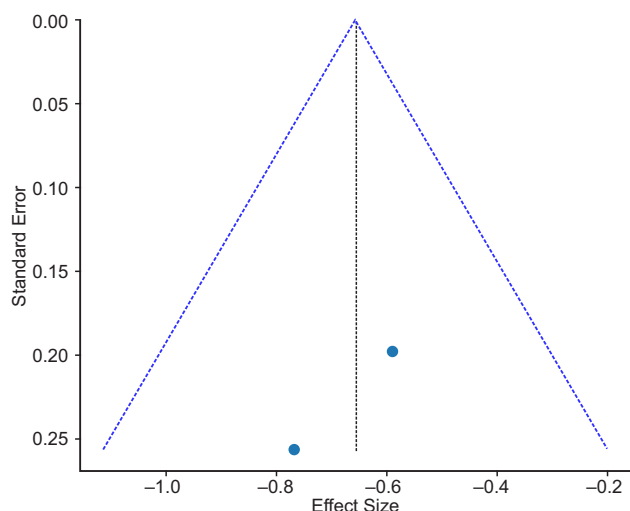


РИС. 12.

Воронкообразный график оценки систематической ошибки публикаций по средней продолжительности лечения в ОРИТ после вакуум-ассистированной лапароскопии и других вариантов лапароскопии без вакуума

FIG. 12.

Funnel plot of evaluation of the systematic error of publications by the average duration of treatment in the ICU after vacuum-assisted laparoscopy and other variants of laparoscopy without vacuum

Study ID	Experiment Group			Control Group		
	mean	sd	number	mean	sd	number
И.Б. Уваров, 2022	30.10	10.30	52	32.70	11.90	78
M.S. Bleszynski, 2016	6180	57.00	136	40.80	33.00	75

SMD, IV-Heg, Random

Study ID	n	Effect (95% CI)	Weight (%)
И.Б. Уваров, 2022	130	$-0.23 [-0.58, 0.12]$	48.68
M.S. Bleszynski, 2016	211	$0.42 [0.14, 0.70]$	51.32
Total	341	$0.10 [-0.53, 0.74]$	100.00

2 studies included (N = 341)

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.184$, $Q = 7.89$ ($p = 0.005$), $I^2 = 87.32\%$

Overall effect test: $z = 0.32$, $p = 0,749$

РИС. 13.

Форест-график отображения результатов сравнения вакуум-ассистированной лапароскопии и релапаротомии «по требованию» по средней продолжительности стационарного лечения

Симметричный воронкообразный график свидетельствует об отсутствии явных систематических ошибок публикаций (отсутствие предвзятости публикации).

6. Сравнение вакуум-ассистированной лапароскопии с другими вариантами многоэтапного лечения по средней продолжительности нахождения в стационаре.

А. Сравнение с релапаротомией «по требованию»: 2 исследования [3, 14] (рис. 13).

SMD составляет $0,10$ (95% ДИ: $-0,53 \div 0,74$; $I^2 = 87,32\%$).

В ходе обобщающих расчётов приведённых исследований (I^2 статистика – $87,32\%$; модель случайных эффектов) выявлено, что **средняя продолжительность стационарного лечения после вакуум-ассистированной лапароскопии и релапаротомии «по требованию» статистически значимо не отличается** ($p = 0,749$).

Б. Сравнение с программированной релапаротомией: 3 исследования.

Сравнение среди отобранных исследований невозможно, так как только в одном из них приведена средняя продолжительность стационарного лечения и среднее квадратическое стандартное отклонение [27], в другом – медиана с максимальным и минимальным сроком лечения [48], а третьем информация вообще отсутствует [23].

В. Сравнение с другими вариантами лапароскопии без вакуума: 2 исследования [9, 20]),

В исследовании [48] приведены медиана с максимальным и минимальным сроком лечения (рис. 14, 15).

SMD составляет $-0,74$ (95% ДИ: $-1,05 \div -0,43$; $I^2 = 0\%$).

В ходе обобщающих расчётов приведённых исследований (I^2 статистика – 0% ; модель фиксированных эффектов)

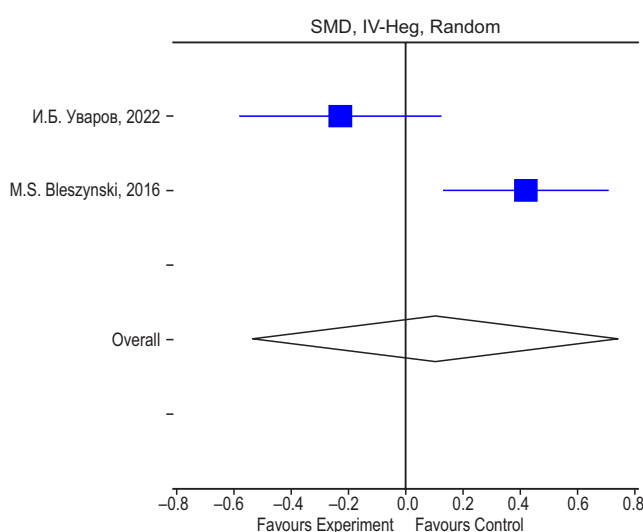


FIG. 13.

Forest plot showing the results of comparing vacuum-assisted laparoscopy and relaparotomy «on demand» by the average duration of inpatient treatment

Study ID	Experiment Group			Control Group		
	mean	sd	number	mean	sd	number
V.M. Mutafchiyski, 2016	15.10	11.85	49	25.90	20.00	59
S. Batacchi, 2009	28.50	4.70	35	34.90	8.80	31

SMD, IV-Heg, Fixed

Study ID	n	Effect (95% CI)	Weight (%)
V.M. Mutafchiyski, 2016	108	-0.64 [-1.03, -0.25]	63.21
S. Batacchi, 2009	66	-0.91 [-1.42, -0.40]	36.79
Total	174	-0.74 [-1.05, -0.43]	100.00

2 studies included (N = 174)

Heterogeneity: $Q = 0.71$ ($p = 0.401$), $I^2 = 0\%$

Overall effect test: $z = 4.69$, $p = 0.000$

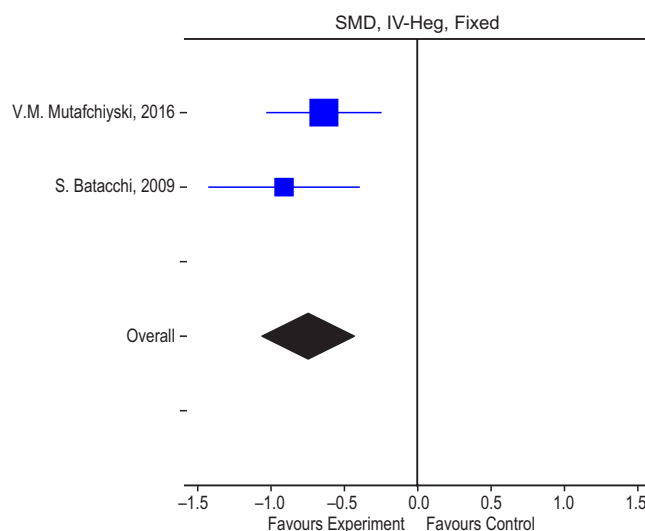


РИС. 14.

Форест-график отображения результатов сравнения вакуум-ассистированной лапаростомии и других вариантов лапаростомии без вакуума по средней продолжительности стационарного лечения

FIG. 14.

Forest plot showing the results of comparing vacuum-assisted laparostomy and other variants of laparostomy without vacuum by the average duration of inpatient treatment

фектов) выявлено, что **средняя продолжительность стационарного лечения после вакуум-ассистированной лапаростомии** статистически значимо **меньше, чем при других вариантах лапаростомии без вакуума** ($p = 0,000$).

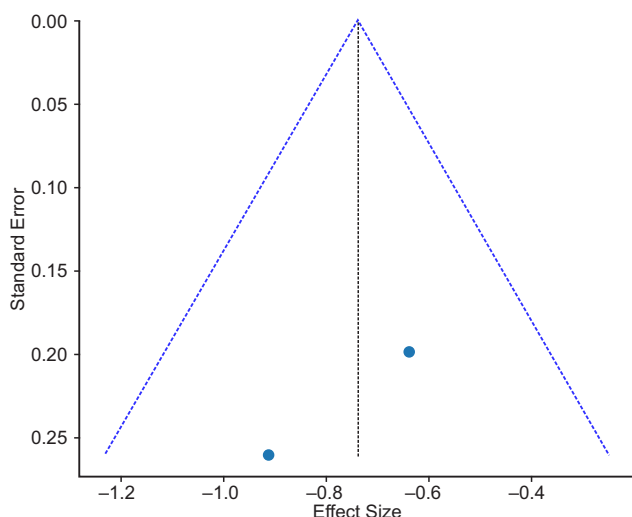


РИС. 15.

Воронкообразный график оценки систематической ошибки публикаций по средней продолжительности стационарного лечения после вакуум-ассистированной лапаростомии и других вариантов лапаростомии без вакуума

FIG. 15.

Funnel plot of evaluation of the systematic error of publications by the average duration of inpatient treatment after vacuum-assisted laparostomy and other variants of laparostomy without vacuum

Симметричный воронкообразный график свидетельствует об отсутствии явных систематических ошибок публикаций (отсутствие предвзятости публикации).

7. Сравнение вакуум-ассистированной лапаростомии с другими вариантами многоэтапного лечения по послеоперационной летальности.

А. Сравнение с релапаротомией «по требованию»: 2 исследования [3, 14] (рис. 16).

В представленных исследованиях летальность после вакуум-ассистированной лапаростомии составляет 18,1 % (34/188) (95% ДИ: 13,2–24,24 %), после релапаротомий «по требованию» – 34,64 % (53/153) (95% ДИ: 27,55–42,48 %).

Относительный риск составил 0,37 (95% ДИ: 0,12–1,19; $I^2 = 73,5\%$; модель случайных эффектов).

В рассматриваемых исследованиях **послеоперационная летальность после вакуум-ассистированной лапаростомии** статистически значимо **не отличается от таковой после релапаротомий «по требованию»** ($p = 0,097$).

Б. Сравнение с программированной релапаротомией: 2 исследования (рис. 17).

В представленных исследованиях [23, 27] послеоперационная летальность после вакуум-ассистированной лапаростомии составляет 41,66 % (5/12) (95% ДИ: 19,26–68,11 %), после программированных релапаротомий – 34,61 % (9/26) (95% ДИ: 19,31–53,88 %).

В исследовании N.Y. Patel и соавт. [48] информация по послеоперационной летальности отсутствует.

Относительный риск составил 1,58 (95% ДИ: 0,18–13,83; $I^2 = 55,68\%$; модель случайных эффектов).

Study ID	Experiment Group		Control Group	
	event	number	event	number
И.Б. Уваров, 2022	3	52	24	78
M.S. Bleszynski, 2016	31	136	29	75

RR, MH, Random

Study ID	n	Effect (95% CI)	Weight (%)
И.Б. Уваров, 2022	130	0.19 [0.06, 0.59]	39.89
M.S. Bleszynski, 2016	211	0.59 [0.39, 0.90]	60.11
Total	341	0.37 [0.12, 1.19]	100.00

2 studies included (N = 341)

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.540$, $Q = 3.77$ ($p = 0.052$), $I^2 = 73.5\%$

Overall effect test: $z = 1.66$, $p = 0.097$

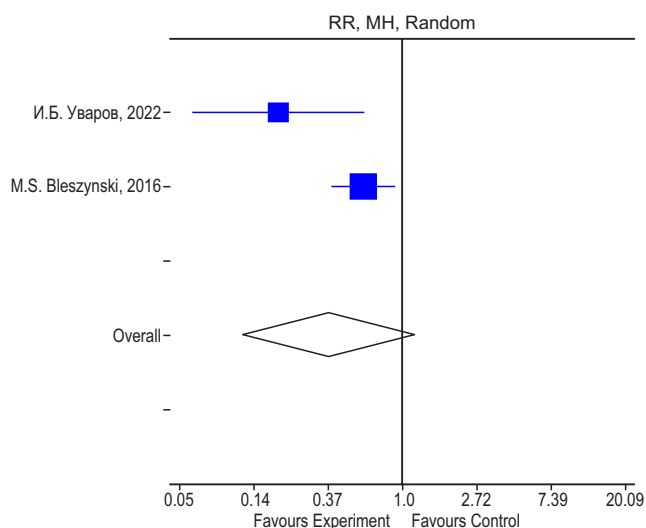


РИС. 16.

Форест-график отображения результатов сравнения вакуум-ассистированной лапаростомии и релапаротомии «по требованию» по послеоперационной летальности

FIG. 16.

Forest plot showing the results of comparing vacuum-assisted laparostomy and relaparotomy «on demand» by postoperative mortality

Study ID	Experiment Group		Control Group	
	event	number	event	number
А.Ю. Анисимов, 2017	4	8	9	14
М.В. Погорелов, 2020	1	4	0	12

RR, MH, Random

Study ID	n	Effect (95% CI)	Weight (%)
А.Ю. Анисимов, 2017	22	0.78 [0.35, 1.72]	69.30
М.В. Погорелов, 2020	16	7.80 [0.38, 161.43]	30.70
Total	38	1.58 [0.18, 13.83]	100.00

2 studies included (N = 38)

Heterogeneity: $\tau^2 = 1.604$, $Q = 2.26$ ($p = 0.142$), $I^2 = 55.68\%$

Overall effect test: $z = 0.41$, $p = 0.681$

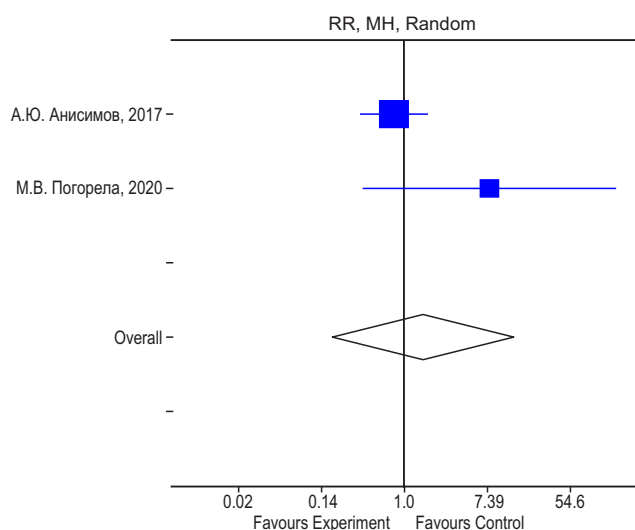


РИС. 17.

Форест-график отображения результатов сравнения вакуум-ассистированной лапаростомии и программированной релапаротомии по послеоперационной летальности

FIG. 17.

Forest plot showing the results of comparing vacuum-assisted laparostomy and programmed relaparotomy by postoperative mortality

В рассматриваемых исследованиях **послеоперационная летальность после вакуум-ассистированной лапаростомии** статистически значимо **не отличается от таковой после программированных релапаротомий** ($p = 0,681$).

В. Сравнение с другими вариантами лапаростомии без вакуума: 6 исследований [9, 13, 20, 29, 47, 49] – 7 групп сравнения (рис. 18, 19).

В представленных исследованиях послеоперационная летальность после вакуум-ассистированной ла-

паростомии составляет 21,16 % (80/378) (95% ДИ: 17,34–25,57 %), после других вариантов лапаростомий без вакуума – 31,51 % (104/330) (95% ДИ: 26,74–36,72 %).

Относительный риск составил 0,72 (95% ДИ: 0,56–0,93; $I^2 = 0\%$; модель фиксированных эффектов).

В рассматриваемых исследованиях **послеоперационная летальность** статистически значимо **ниже после вакуум-ассистированной лапаростомии в сравнении с другими вариантами лапаростомий без вакуума** ($p = 0,012$).

Study ID	Experiment Group		Control Group	
	event	number	event	number
V.M. Mutaftchiyski, 2016	14	49	31	59
T.K. Bee, 2008	8	31	5	20
S. Batacchi, 2009	8	35	11	31
Д.В. Черданцев, 2016	6	26	14	30
F. Coccolini, 2017	23	163	20	117
F. Coccolini, 2017	11	47	9	42
I. Pliakos, 2012	10	27	14	31

RR, MH, Fixed

Study ID	n	Effect (95% CI)	Weight (%)
V.M. Mutaftchiyski, 2016	108	0.54 [0.33, 0.90]	26.87
T.K. Bee, 2008	51	1.03 [0.39, 2.71]	5.81
S. Batacchi, 2009	66	0.64 [0.30, 1.39]	11.14
Д.В. Черданцев, 2016	56	0.49 [0.22, 1.10]	12.42
F. Coccolini, 2017	280	0.83 [0.48, 1.43]	22.24
F. Coccolini, 2017	89	1.09 [0.50, 2.37]	9.08
I. Pliakos, 2012	58	0.82 [0.44, 1.53]	12.45
Total	708	0.72 [0.56, 0.93]	100.00

7 studies included (N = 708)

Heterogeneity: $Q = 4.16$ ($p = 0.655$), $I^2 = 0\%$

Overall effect test: $z = 2.52$, $p = 0.012$

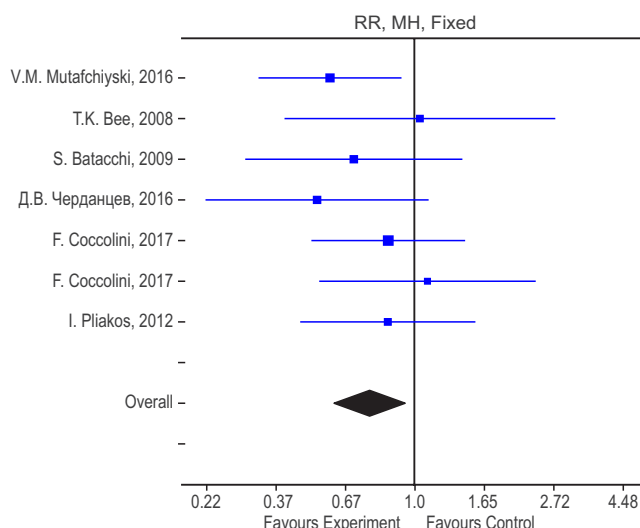


РИС. 18.

Форест-график отображения результатов сравнения вакуум-ассистированной лапаростомии и лапаростомии без вакуума по послеоперационной летальности

FIG. 18.

Forest plot showing the results of comparing vacuum-assisted laparostomy and laparostomy without vacuum by postoperative mortality

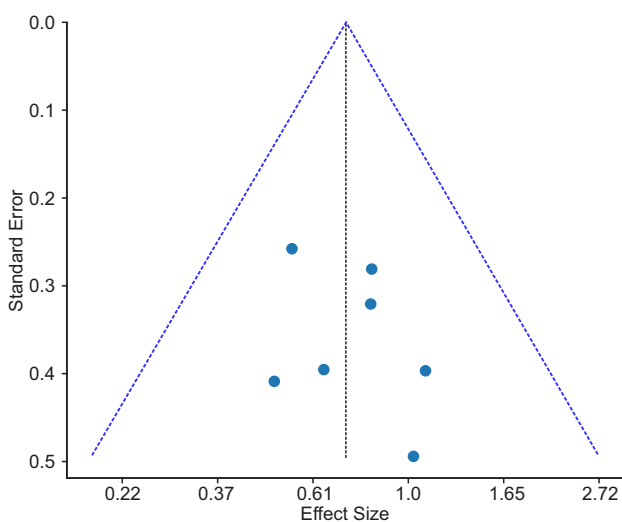


РИС. 19.

Воронкообразный график оценки систематической ошибки публикации по послеоперационной летальности после вакуум-ассистированной лапаростомии и других вариантов лапаростомии без вакуума

FIG. 19.

Funnel plot of evaluation of the systematic error of publications by postoperative mortality after vacuum-assisted laparostomy and other variants of laparostomy without vacuum

Симметричный воронкообразный график свидетельствует об отсутствии явных систематических ошибок публикаций (отсутствие предвзятости публикаций).

ОБСУЖДЕНИЕ

Трудно не согласиться с заключением, сделанным А.В. Сажиним и соавт. (2020) в своей статье [7]: «...На сегодняшний день чётких критериев, позволяющих практическому хирургу определить тактику хирургического лечения распространённого перитонита у конкретного пациента, по-прежнему не существует. Разнообразие источников воспаления брюшины, клинических вариантов течения распространённого перитонита и клинико-лабораторных изменений, в сочетании с часто возникающей необходимостью использования комбинаций различных методов лечения во время операции и в послеоперационном периоде, объясняют необходимость проведения комплексных исследований, позволяющих объективно оценить результаты того или иного варианта хирургического лечения перитонита». Правильный выбор режима этапного хирургического лечения у тяжёлых и гемодинамически нестабильных пациентов с распространённым перитонитом, травмой живота в сочетании с компартмент-синдромом, перитонитом, сепсисом может существенно улучшить результаты их лечения [1, 2].

В нашем исследовании мы попытались сравнить все три методики многоэтапного ведения таких пациентов, учитывая, что таких исследований раньше не проводилось. До сих пор чётко не даны показания к тому или иному методу повторного хирургического вмешательства. Считается, что релапаротомия «по требованию» показана в случае развития осложнения, требующего операции, при отрицательной динамике у того пациента, для которого во время первичной операции по поводу перитонита или травмы живота было констатировано

отсутствие необходимости повторных запланированных вмешательств на брюшной полости. В случае выбора режима программированных этапных реопераций в рамках стратегий *source control* или *damage control* ввиду тяжести перитонита, травмы живота или тяжести состояния самого пациента хирург во время первого вмешательства определяет необходимость повторных операций через определённый интервал времени. Методика же лапаротомии или «открытого живота» подразумевает отрицательную динамику в состоянии пациента в виде повышения интраабдоминального давления при попытке сведения краёв апоневроза и кожи и поэтому требует временного закрытия лапаротомной раны другими способами. Во многом показания к программированной релапаротомии и лапаротомии схожи, но именно наличие СИАГ требует выполнения методики «открытого живота». Перспективной, но не лишённой недостатков является методика вакуум-ассистированной лапаротомии. Продолжаются дискуссии о сроках лапаротомии, особенно у тяжело травмированных пациентов и пациентов с перитонитом, панкреонекрозом, о том, как избежать образования «замороженного живота», о методиках окончательного закрытия раны, об осложнениях, связанных с возможным использованием вакуума, о преимуществах и недостатках той или иной методики лапаротомии, о целесообразности и способе реаппроксимации (медиализации) краёв лапаротомной раны, ну и, конечно, о летальности.

В 2015 г. в статье F. Coccolini *и соавт.* [10] «The open abdomen, indications, management and definitive closure», опубликованной в *World Journal of Emergency Surgery*, отмечалось, что первичное закрытие лапаротомной раны при лапаротомии наиболее целесообразно в первые 7–8 суток после начала использования данной методики, а затем, в 2017 г., F. Coccolini и соавт. [28] уточняют, что это показано в случае устранения источника перитонита, гипоперфузии, при гемодинамической стабильности пациента и при отсутствии риска развития или прогрессирования СИАГ. В дальнейшем возрастает вероятность как гнойно-септических осложнений, так и осложнений, связанных с интраабдоминальной гипертензией, и либо это требует применения имплантатов для закрытия дефекта передней брюшной стенки, либо заживление проходит вторичным натяжением с ожидаемым формированием послеоперационной грыжи и последующим оперативным её лечением [19, 29].

J.J. Atama и соавт. (2015) [51] в своём систематическом обзоре и метаанализе по «открытому животу» у нетравмированных пациентов (74 исследования, 1 РКИ, 4358 пациентов). МИП составлял в среднем 24–34 балла, АРАСН II – 12–30 баллов, средняя частота успешного мышечно-апоневротического закрытия – 50,2 % (95% ДИ: 43,4–57,0 %; p (χ^2) < 0,001; I^2 = 90 %), при этом статистически значимо чаще успешное закрытие наблюдалось при применении технологий для медиализации лапаротомной раны и вакуума, реже – при использовании сетки без вакуума и молнии-«застёжки». Средняя частота образования наружных кишечных свищей составила 12,1 % (95% ДИ: 10,1–14,4 %; p (χ^2) < 0,001; I^2 = 67 %); са-

мый высокий показатель (17,2 %) отмечался при использовании сетки, самый низкий (5,7 %) – при вакуумной лапаротомии с медиализацией раны. Летальность составила 30 % (95% ДИ: 27,1–33,0 %; p (χ^2) < 0,001; I^2 = 69 %).

A.E. Sharrock и соавт. (2016) [11] провели систематический обзор и метаанализ по ведению «открытого живота» у травмированных пациентов в рамках тактики *damage control* (26 исследований, 1341 пациент) и получили следующие результаты: тяжесть повреждений по шкале ISS составила от 19 до 37 баллов; летальность составила 6,07 % (95% ДИ: 2,61–9,52 %); средние сроки закрытия лапаротомы – 6,62 дня (95% ДИ: 5,44–7,81); средняя продолжительность нахождения в стационаре – 18,57 дня (95% ДИ: 5,150–31,981); общая частота осложнений – 19,99 % (95% ДИ: 13,49–26,49 %), причём при раннем закрытии брюшной полости частота осложнений составила 16,74 % (95% ДИ: 9,70–23,77 %), а при позднем, с использованием сетки – 40,85 % (95% ДИ: 27,90–53,80 %).

A. Cristaudo и соавт. (2017) [52] провели систематический обзор и метаанализ по анализу осложнений и летальности у пациентов с «открытым животом» (228 исследований, 6 РКИ, 13650 пациентов). Средняя частота успешного мышечно-апоневротического закрытия составила 55 % (95% ДИ: 52–59 %), также это чаще наблюдалось при применении технологий для медиализации лапаротомной раны и вакуума (76 %); летальность – 27 % (95% ДИ: 25–29 %). Средняя частота образования наружных кишечных свищей составила 8,5 % (95% ДИ: 7,4–9,7 %); при сравнении вакуумной лапаротомии и вакуума в сочетании с методиками медиализации раны во втором случае их число было статистически значимо меньше. Частота интраабдоминальных абсцессов – 13 % (95% ДИ: 11–16 %); частота развития послеоперационных грыж – 15 % (95% ДИ: 12–19 %) [52].

F. Coccolini и соавт. (2017) [28] с уровнем убедительности рекомендаций и достоверности доказательств В1 не рекомендовали ведение лапаротомы без терапии отрицательным давлением – только сеткой или «мешком Боготы» [28]. Было проанализировано 3125 пациентов с «открытым животом», у 1942 (62 %) удалось достигнуть раннего (в течение 4–7 дней) мышечно-апоневротического закрытия, что являлось фактором, снижающим летальность (12,3 % против 24,8 %; OR = 0,53; p < 0,0001) и частоту осложнений (OR = 0,68; p < 0,0001) [28]. Пациенты с абдоминальным сепсисом менее склонны к раннему мышечно-апоневротическому закрытию, поэтому попытки закрытия должны быть предприняты как можно раньше после того, как тяжёлый абдоминальный сепсис будет купирован [28].

В совместном исследовании Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург) и Научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург) отмечено, что применение VAC-терапии при лечении вторичного перитонита снизило летальность с 59 % до 14 %, частоту осложнений в виде образования свищей – с 7 % до 2,6 % (цит. по [53]). При СИАГ использование метода позволяет обеспечить первичное мышечно-апоневротическое

закрытие в 78 % случаев по сравнению с 12,5 %, достигаемыми при использовании классических методов лечения (цит. по [53]).

Развитие лапаростомных технологий не стоит на месте. В первом десятилетии XXI века началось широкое применение вакуум-инстилляционной методики ведения лапаростомы, и оценка результатов продолжается и в наши дни [6]. В.А. Шапкина (2017) [6] оценила эффективность применения VAC-лапаростомии в сочетании с фракционной проточно-инстилляционной методикой ($n = 25$) и без неё ($n = 24$) в лечении распространённого перитонита у сопоставимых по исходной тяжести состояния (SAPS ≥ 8), выраженности ПОН (SOFA ≥ 12) и тяжести поражения органов брюшной полости (МИП ≥ 20 ; индекс брюшной полости ≥ 13) групп пациентов. Автором показано более быстрое снижение интоксикации, нормализация состояния брюшной полости, меньшее количество осложнений (52 % против 72 %; свищи – 47 % против 62 %; нагноение послеоперационной раны – 18 % против 23 %) и более низкая летальность (20,8 % против 26 %) в группе вакуум-инстилляционной лапаростомии [6].

В то же время Д.В. Черданцев и соавт. (2018) [54] опубликовали свой опыт использования вакуум-инстилляционной лапаростомии. В исследование вошли 47 больных с распространённым гнойным перитонитом, которых разделили на 2 группы: первая – 23 пациента, у которых была наложена стандартная вакуум-ассистированная лапаростома с применением аппарата VivanoTec (Hartmann, Германия) в режиме постоянного вакуумирования с отрицательным давлением 120 мм рт. ст.; вторая – 24 больных, у которых в периоперационном периоде использовалась вакуум-инстилляционная лапаростомия [54] (цит. по [53]). Были сделаны выводы, что достоверных данных о снижении летальности при использовании вакуум-инстилляционной лапаростомии по сравнению с вакуум-ассистированной лапаростомой не получено [54] (цит. по [53]).

Появление систем и способов для медиализации раны (ABRA system, abdominal reapproximation anchor system; VAWCM, vacuum-assisted wound closure and mesh-mediated fascial traction и др.) улучшило результаты лечения пациентов с «открытым животом» в плане уменьшения сроков и увеличения доли первичного закрытия брюшной полости, уменьшения осложнений, в частности свищей, и, соответственно, летальности [10, 11, 28, 51, 52].

По данным многих авторов, использование VAC-терапии в лечении вторичного перитонита позволяет уменьшить число повторных санационных релапаротомий, сократить сроки закрытия лапаротомной раны, снизить риски возникновения послеоперационных осложнений [28, 29, 53]. В нашем исследовании мы не получили таких данных: наоборот, при использовании тактики программированных релапаротомий получено статистически значимо меньшее количество необходимых повторных вмешательств.

Согласно данным IROA 2017 г., методика VAC-лапаростомии в сравнении с другими видами лапаростом без вакуума отличается самой низкой летальностью [9], но по риску образования наружных кишеч-

ных свищей находится на втором месте [7, 28, 29]. Нами не получено статистически значимых отличий по частоте возникновения наружных кишечных свищей между вакуум-ассистированной лапаростомией и лапаростомией без вакуума. При этом можно утверждать, что по срокам нахождения в реанимации, продолжительности стационарного лечения и, самое главное, по летальности при использовании вакуума получены статистически значимо лучшие показатели, чем при «открытом животе» без вакуума. И если эти отличия не связаны с послеоперационными осложнениями, со сроками окончательного закрытия брюшной полости и с количеством пациентов, которым удалось закрыть брюшную полость, то, скорее всего, это связано с более быстрым купированием СИАГ при использовании вакуума, учитывая, что в сравниваемых когортах пациенты были сопоставимы по тяжести состояния, тяжести перитонита, гемодинамическим показателям.

Конечно, как и всякий метаанализ, и наш имеет существенные ограничения. Нами обнаружено только одно РКИ (невысокого качества), сравнивающее результаты VAC-лапаростомии с другими вариантами лапаростомии без вакуума; остальные представлены проспективными, ретроспективными и комбинированными когортными исследованиями. Было ограничение поиска нерандомизированных исследований с 2007 г., по РКИ таких ограничений не было. Использовались только полнотекстовые статьи без языкового ограничения. Не во всех исследованиях даны чёткие разграничения по подгруппам пациентов с травмой живота, перитонитом, другими интраабдоминальными состояниями, которые послужили причиной перехода к тактике многоэтапного лечения, и, соответственно, выводы в них не разграничивались по данным подгруппам. Мы не ставили целью сравнение разных методик вакуум-ассистированных лапаростомий между собой, а только оценивали возможное наличие преимуществ вакуума перед другими технологиями многоэтапного лечения без вакуумной аспирации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты сравнения VAC-лапаростомии с другими вариантами многоэтапного лечения в ходе нашего метаанализа представлены в таблице 2.

В данном метаанализе получены следующие выводы:

1. Статистически значимых отличий между вакуум-ассистированной лапаростомией и релапаротомиями «по требованию» по количеству необходимых повторных операций нет ($p = 0,319$). Уровень достоверности доказательств (УДД) 2, уровень убедительности рекомендаций (УУР) В в соответствии с рекомендациями ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России [31].

2. Количество требуемых реопераций при программированных релапаротомиях статистически значимо меньше, чем при вакуум-ассистированной лапаростомии (ОР = 2,94 (95% ДИ: 1,16–7,44); $p = 0,023$). УДД 2, УУР В [31].

ТАБЛИЦА 2
РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ VAC-ЛАПАРОСТОМИИ
С ДРУГИМИ ВАРИАНТАМИ МНОГОЭТАПНОГО ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 2
RESULTS OF COMPARISON OF VACUUM-ASSISTED
LAPAROSTOMY WITH OTHER OPTIONS FOR MULTISTAGE
TREATMENT

Методы, сравниваемые с VAC-лапаротомией	Параметры сравнения						
	количество необходимых повторных операций	количество пациентов с успешным закрытием брюшной полости	средние сроки окончательного закрытия брюшной полости	послеоперационные осложнения	средняя продолжительность нахождения пациентов в ОРИТ	средняя продолжительность нахождения в стационаре	послеоперационная летальность
Релапаротомия «по требованию»	$p = 0,319$	нет данных	нет данных	нет данных	$p = 0,889$	$p = 0,749$	$p = 0,097$
Релапаротомия программированная	$p = 0,023$ [23, 27]	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	$p = 0,681$
Лапаротомия без вакуума	$p = 0,053$	$p = 0,333$	$p = 0,192$	$p = 0,371$ $p = 0,250$	$p = 0,000$ [9, 20]	$p = 0,000$ [20, 62]	$p = 0,012$ [9, 13, 20, 29, 47, 49]

3. Статистически значимых отличий по количеству необходимых реопераций при вакуумной лапаротомии и лапаротомии без вакуума не получено ($p = 0,053$). УДД 2, УУР В [31].

4. Статистически значимых отличий по количеству пациентов с успешным закрытием брюшной полости после вакуум-ассистированной лапаротомии или других вариантов лапаротомий без вакуума нет ($p = 0,333$). УДД 1, УУР С [31].

5. Средние сроки окончательного закрытия брюшной полости после вакуум-ассистированной лапаротомии и других вариантов лапаротомии без вакуума статистически значимо не отличаются ($p = 0,192$). УДД 2, УУР В [31].

6. Статистически значимых отличий между вакуум-ассистированной лапаротомией и другими вариантами лапаротомий без вакуума по частоте возникновения наружных кишечных свищей нет ($p = 0,371$). УДД 2, УУР В [31].

7. Статистически значимых различий между вакуум-ассистированной лапаротомией и другими вариантами лапаротомий без вакуума по частоте возникновения интраабдоминальных абсцессов нет ($p = 0,250$). УДД 2, УУР В [31].

8. Средняя продолжительность нахождения в ОРИТ после вакуум-ассистированной лапаротомии и релапаротомии «по требованию» статистически значимо не отличается ($p = 0,889$). УДД 2, УУР В [31].

9. Средняя продолжительность лечения в ОРИТ после вакуум-ассистированной лапаротомии статистически значимо меньше, чем при лапаротомии без вакуу-

ма (SMD = $-0,66$ (95% ДИ: $-0,96 \div -0,35$); $p = 0,000$). УДД 2, УУР В [31].

10. Средняя продолжительность стационарного лечения после вакуум-ассистированной лапаротомии и релапаротомии «по требованию» статистически значимо не отличается ($p = 0,749$). УДД 2, УУР В [31].

11. Средняя продолжительность стационарного лечения после вакуум-ассистированной лапаротомии статистически значимо меньше, чем при лапаротомии без вакуума (SMD = $-0,74$ (95% ДИ: $-1,05 \div -0,43$); $p = 0,000$). УДД 2, УУР В [31].

12. Послеоперационная летальность после вакуум-ассистированной лапаротомии статистически значимо не отличается от таковой после релапаротомии «по требованию» ($p = 0,097$). УДД 2, УУР В [31].

13. Послеоперационная летальность после вакуум-ассистированной лапаротомии статистически значимо не отличается от таковой после программированных релапаротомий ($p = 0,681$). УДД 2, УУР В [31].

14. Летальность после вакуум-ассистированной лапаротомии статистически значимо ниже в сравнении с другими видами лапаротомий без вакуума (OR = $0,72$ (95% ДИ: $0,56 \div 0,93$); $p = 0,012$). УДД 1, УУР С [31].

ВЫВОДЫ

Основываясь на результатах отечественных и международных исследований, нашего метаанализа, можно говорить об обоснованности и эффективности применения вакуум-ассистированной лапаротомии в лечении

тяжёлой абдоминальной травмы и ургентной абдоминальной патологии с компартмент-синдромом, перитонитом и сепсисом. Методика обладает рядом преимуществ перед другими видами лапаростомий без вакуума. Также хотим подчеркнуть целесообразность дальнейшего использования релапаротомий «по требованию» и программированных релапаротомий при наличии соответствующих показаний.

Для получения данных более высокого уровня достоверности доказательств и убедительности рекомендаций необходимо дальнейшее проведение систематических обзоров и метаанализов на основе рандомизированных клинических исследований с хорошо продуманной моделью и высоким качеством методологии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи декларируют отсутствие конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовом обеспечении за счёт средств гранта ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России «Оптимизация способов временного закрытия брюшной полости у пациентов с тяжёлым абдоминальным сепсисом» (приказ от 06.12.2021 № 1613-КО).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд Б.Р., Кириенко А.И., Хачатрян Н.Н. *Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации*; 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2018.
2. Земляков Д.С., Арутюнян А.Г., Гольбрайх В.А. Хирургическая тактика при многочисленных реоперациях у больных с разлитым гнойным перитонитом. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2016; 1-2: 139-144.
3. Уваров И.Б., Сичинава Д.Д., Мануйлов А.М. Вакуум-ассистированная лапаростомия с этапными санациями в лечении вторичного распространённого послеоперационного перитонита: проспективное сравнительное нерандомизированное клиническое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(1): 62-76. doi: 10.25207/1608-6228-2022-29-1-62-76
4. Земляной В.П., Сигуа Б.В., Петров С.В., Игнатенко В.А., Котков П.А. Хирургические подходы к лечению пациентов с третичным перитонитом. *Новости хирургии*. 2019; 27(4): 453-460. doi: 10.18484/2305-0047.2019.4.453
5. Schmelzle M, Alldinger I, Matthaehi H, Aydin F, Wallert I, Eisenberger CF, et al. Long-term vacuum-assisted closure in open abdomen due to secondary peritonitis: A retrospective evaluation of a selected group of patients. *Dig Surg*. 2010; 27: 272-278. doi: 10.1159/000314609
6. Шапкина В.А. Опыт применения вакуум-ассистированной лапаростомы в сочетании с фракционной проточно-инстилляционной методикой в лечении распространённого перитонита. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017; 19(10): 137-142.
7. Сажин А.В., Ивахов Г.Б., Теплых А.В., Калинина А.А. Вакуум-ассистированная лапаростомия в комплексном лечении распространённого перитонита (обзор литературы). *Московский хирургический журнал*. 2020; 4(74): 65-74. doi: 10.17238/issn2072-3180.2020.4.65-74
8. Müller V, Piper SK, Pratschke J, Raue W. Intraabdominal continuous negative pressure therapy for secondary peritonitis: An observational trial in a maximum care center. *Acta Chir Belg*. 2020; 120(3): 179-185. doi: 10.1080/00015458.2019.1576448
9. Batacchi S, Matano S, Nella A, Zagli G, Bonizzoli M, Pasquini A, et al. Vacuum-assisted closure device enhances recovery of critically ill patients following emergency surgical procedures. *Crit Care*. 2009; 13(6): R194. doi: 10.1186/cc8193
10. Cocolini F, Biffi W, Catena F, Ceresoli M, Chiara O, Cimbassassi S, et al. The open abdomen, indications, management and definitive closure. *World J Emerg Surg*. 2015; 10: 32. doi: 10.1186/s13017-015-0026-5
11. Sharrock AE, Barker T, Yuen HM, Rickard R, Tai N. Management and closure of the open abdomen after damage control laparotomy for trauma. A systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2016; 47(2): 296-306. doi: 10.1016/j.injury.2015.09.008
12. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Bala M, Beltrán MA, Biffi WL, et al. The role of the open abdomen procedure in managing severe abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg*. 2015; 12(10): 35. doi: 10.1186/s13017-015-0032-7
13. Черданцев Д.В., Первова О.В., Шапкина В.А., Дятлов В.Ю., Трофимович Ю.Г., Борисов А.Г., и др. Концепция комплексного подхода в ведении пациентов с тяжёлыми формами распространённого гнойного перитонита. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 12(3): 498-503.
14. Bleszynski MS, Chan T, Buczkowski AK. Open abdomen with negative pressure device vs primary abdominal closure for the management of surgical abdominal sepsis: A retrospective review. *The American Journal of Surgery*. 2016; 211(5): 926-932. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.01.012
15. Robledo FA, Luque-de-León E, Suárez R, Sánchez P, de-la-Fuente M, Vargas A, et al. Open versus closed management of the abdomen in the surgical treatment of severe secondary peritonitis: A randomized clinical trial. *Surg Infect (Larchmt)*. 2007; 8: 63-72. doi: 10.1089/sur.2006.8.016
16. van Ruler O, Mahler CW, Boer KR, Reuland EA, Gooszen HG, Opmeer BC, et al. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: A randomized trial. *JAMA*. 2007; 298(8): 865-872. doi: 10.1001/jama.298.8.865
17. Amin AI, Shaikh IA. Topical negative pressure in managing severe peritonitis: A positive contribution? *World J Gastroenterol*. 2009; 15(27): 3394-3397. doi: 10.3748/wjg.15.3394
18. Российское общество хирургов. *Острый перитонит. Клинические рекомендации*. М.; 2017.
19. Баранов А.И., Лещинин Я.М., Атаманов К.В., Мартынов А.А., Потехин К.В. Лапаростомия: история развития и технические аспекты выполнения. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018; (3): 34-42. doi: 10.20333/2500136-2018-3-34-42.20
20. Mutafchiyski VM, Popivanov GI, Kjossev KT, Chipeva S. Open abdomen and VAC® in severe diffuse peritonitis. *J R Army Med Corps*. 2016; 162(1): 30-34. doi: 10.1136/jramc-2014-000386
21. Sibaja P, Sanchez A, Villegas G, Apestegui A, Mora E. Management of the open abdomen using negative pressure wound

therapy with instillation in severe abdominal sepsis: A review of 48 cases in Hospital Mexico, Costa Rica. *Int J Surg Case Rep.* 2017; 30: 26-30. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.11.024

22. Поленок П.В. Способы временного закрытия брюшной полости. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2016; 1(156): 112-115.

23. Погорелов М.В., Богданов С.Г., Климова С.В., Маркина А.В., Тимачев В.М. Опыт лечения распространенного гнойного перитонита у детей с использованием отрицательного давления. *Педиатрический вестник Южного Урала.* 2020; 2: 47-53. doi: 10.34710/Chel.2020.45.59.00524

24. Roberts DJ, Zygun DA, Grendar J, Ball CG, Robertson HL, Ouellet J-F, et al. Negative-pressure wound therapy for critically ill adults with open abdominal wounds: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73(3): 629-639. doi: 10.1097/TA.0b013e31825c130e

25. Оболенский В.Н., Ермолов А.А., Оганесян К.С., Аронов Л.С. Вакуум-ассистированная лапаростома в комплексном лечении больного с перитонитом и внутренним желчным свищом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2013; 12: 91-94.

26. Mintziras I, Miligkos M, Bartsch DK. High risk of fistula formation in vacuum-assisted closure therapy in patients with open abdomen due to secondary peritonitis – a retrospective analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2016; 401(5): 619-625. doi: 10.1007/s00423-016-1443-y

27. Анисимов А.Ю., Якубов Р.А., Бекетов Д.А., Халтурин И.В. Терапия отрицательным переменным давлением в комплексной лечебной программе панкреатогенного сепсиса. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2017; 6(3): 228-232. doi: 10.23934/2223-9022-2017-6-3-228-232

28. Coccolini F, Montori G, Ceresoli M, Catena F, Moore EE, Ivatury R, et al. The role of open abdomen in non-trauma patient: WSES Consensus Paper. *World J Emerg Surg.* 2017; 12(1): 39. doi: 10.1186/s13017-017-0146-1

29. Coccolini F, Montori G, Ceresoli M, Catena F, Ivatury R, Sugrue M, et al. IROA: International Register of Open Abdomen, preliminary results. *World J Emerg Surg.* 2017; 12: 10. doi: 10.1186/s13017-017-0123-8

30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6(7): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097

31. Омеляновский В.В., Сухоруких О.А., Лукьянцева Д.В., Федяева В.К., Журавлева Н.И., Шабашов А.Е., и др. *Методические рекомендации по проведению оценки научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации.* М.: ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России; 2019.

32. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл – Оттава. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2016; 3: 14-19.

33. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 6.3 (updated February 2022).* 2022. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current> [date of access: 23.07.2022].

34. Perez D, Wildi S, Demartines N, Bramkamp M, Koehler C, Clavien PA. Prospective evaluation of vacuum-assisted closure in abdominal compartment syndrome and severe abdominal

sepsis. *J Am Coll Surg.* 2007; 205(4): 586-592. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.05.015

35. Rao M, Burke D, Finan PJ, Sagar PM. The use of vacuum-assisted closure of abdominal wounds: A word of caution. *Colorectal Dis.* 2007; 9: 266-268. doi: 10.1111/j.1463-1318.2006.01154.x

36. Barker DE, Green JM, Maxwell RA, Smith PW, Mejia VA, Dart BW, et al. Experience with vacuum-pack temporary abdominal wound closure in 258 trauma and general and vascular surgical patients. *J Am Coll Surg.* 2007; 204(5): 784-792; discussion 792-793. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.12.039

37. Wondberg D, Larusson HJ, Metzger U, Platz A, Zingg U. Treatment of the open abdomen with the commercially available vacuum-assisted closure system in patients with abdominal sepsis: Low primary closure rate. *World J Surg.* 2008; 32(12): 2724-2729. doi: 10.1007/s00268-008-9762-y

38. Horwood J, Maw A. Initial experience of laparostomy with immediate vacuum therapy in patients with severe peritonitis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2009; 91(8): 681-687. doi: 10.1308/003588409X12486167520993

39. López-Quintero L, Evaristo-Méndez G, Fuentes-Flores F, Ventura-González F, Sepúlveda-Castro R. Tratamiento de abdomen abierto con el sistema de vacuum pack en pacientes con sepsis abdominal [Treatment of open abdomen in patients with abdominal sepsis using the vacuum pack system]. *Cir Cir.* 2010; 78(4): 322-326.

40. Kafka-Ritsch R, Zitt M, Schorn N, Stroemmer S, Schneeberger S, Pratschke J, et al. Open abdomen treatment with dynamic sutures and topical negative pressure resulting in a high primary fascia closure rate. *World J Surg.* 2012; 36(8): 1765-1771. doi: 10.1007/s00268-012-1586-0

41. Pérez Domínguez L, Pardellas Rivera H, Cáceres Alvarado N, López Saco A, Rivo Vázquez A, Casal Núñez E. Vacuum assisted closure: utilidad en el abdomen abierto y cierre diferido. Experiencia en 23 pacientes [Vacuum assisted closure in open abdomen and deferred closure: Experience in 23 patients]. *Cir Esp.* 2012; 90(8): 506-512. doi: 10.1016/j.ciresp.2012.03.009

42. Hougaard HT, Ellebaek M, Holst UT, Qvist N. The open abdomen: Temporary closure with a modified negative pressure therapy technique. *Int Wound J.* 2014; 11 (Suppl 1): 13-16. doi: 10.1111/iwj.12281

43. Первова О.В., Черданцев Д.В., Курбанов Д.Ш., Строев А.В., Дятлов В.Ю., Беляев К.Ю. Клинический случай успешного лечения пациентки с тяжелым инфицированным панкреонекрозом. *Сибирское медицинское обозрение.* 2016; 6(102): 91-99.

44. Анисимова К.А., Василевский Д.И., Корольков А.Ю., Баландов С.Г., Лапшин А.С., Киселева Е.В., и др. Опыт успешного применения вакуумной терапии в лечении несостоятельности культи желудка после лапароскопической продольной резекции: клиническое наблюдение. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* 2018; 25(2): 69-74. doi: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-69-74

45. Сичинава Д.Д., Уваров И.Б., Мануйлов А.М. Терапия отрицательным давлением при вторичном распространенном перитоните, осложненном билиодигестивным свищом (клинический случай). *Вестник хирургической гастроэнтерологии.* 2020; 2: 47-54.

46. Уваров И.Б., Мануйлов А.М., Сичинава Д.Д. Интра-абдоминальное и трансанальное вакуумное дренирование при лечении несостоятельности колоректального анастомоза

(клинический случай). *Коллопроктология*. 2021; 20(1): 100-106. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-4-100-106

47. Bee TK, Croce MA, Magnotti LJ, Zarzaur BL, Maish GO 3rd, Minard G, et al. Temporary abdominal closure techniques: A prospective randomized trial comparing polyglactin 910 mesh and vacuum-assisted closure. *J Trauma*. 2008; 65(2): 337-342; discussion 342-344. doi: 10.1097/TA.0b013e31817fa451

48. Patel NY, Cogbill TH, Kallies KJ, Mathiason MA. Temporary abdominal closure: Long-term outcomes. *J Trauma*. 2011; 70(4): 769-774. doi: 10.1097/TA.0b013e318212785e

49. Pliakos I, Papavramidis TS, Michalopoulos N, Deligianidis N, Kesisoglou I, Sapalidis K, et al. The value of vacuum-assisted closure in septic patients treated with laparostomy. *Am Surg*. 2012; 78(9): 957-961.

50. Rodrigues Jr AC, Novo F da C, Arouca R de C, Silva F de S, Montero EF, Utiyama EM. Open abdomen management: Single institution experience. *Rev Col Bras Cir*. 2015; 42(2): 93-96. doi: 10.1590/0100-69912015002005

51. Atema JJ, Gans SL, Boermeester MA. Systematic review and meta-analysis of the open abdomen and temporary abdominal closure techniques in non-trauma patients. *World J Surg*. 2015; 39: 912-925. doi: 10.1007/s00268-014-2883-6

52. Cristaudo A, Jennings S, Gunnarsson R, Decosta A. Complications and mortality associated with temporary abdominal closure techniques: A systematic review and meta-analysis. *The American Surgeon*. 2017; 83(2): 191-216. doi: 10.1177/000313481708300220

53. Федюшкин В.В., Барышев А.Г. Вакуумная терапия в лечении ран различной этиологии: систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(6): 117-132. doi: 10.25207/1608-6228-2021-28-6-117-132

54. Черданцев Д.В., Первова О.В., Трофимович Ю.Г., Попов А.Е., Шапкина В.А., Тахтобин Е.Г., и др. Возможности повышения эффективности периоперационной санации брюшной полости при перитоните. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018; 1: 20-26. doi: 10.20333/2500136-2018-1-20-26

REFERENCES

1. Gelfand BR, Kirienko AI, Khachatryan NN. *Abdominal surgical infection: Russian national guidelines*; 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2018. (In Russ.).

2. Zemlyakov DS, Arutunyan AG, Golbrach VA. Surgical tactics on numerous relaparotomy on patients with general purulent peritonitis. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2016; 1-2: 139-144. (In Russ.).

3. Uvarov IB, Sichinava DD, Manuilov AM. Vacuum-assisted laparostomy with staged peritoneal lavage in management of secondary postoperative diffuse peritonitis: A prospective comparative non-randomised clinical trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(1): 62-76. (In Russ.). doi: 10.25207/1608-6228-2022-29-1-62-76

4. Zemlianoi VP, Sigua BV, Petrov SV, Ignatenko VA, Kotkov PA. Surgical treatment of patients with tertiary peritonitis. *Novosti khirurgii*. 2019; 27(4): 453-460. (In Russ.). doi: 10.18484/2305-0047.2019.4.453

5. Schmelzle M, Alldinger I, Matthaei H, Aydin F, Wallert I, Eisenberger CF, et al. Long-term vacuum-assisted closure in open abdomen due to secondary peritonitis: A retrospective evalua-

tion of a selected group of patients. *Dig Surg*. 2010; 27: 272-278. doi: 10.1159/000314609

6. Shapkina VA. Our experience on usage of vacuum-assisted closure with fractional flow-instillation method of the open abdomen in diffuse peritonitis treatment. *Millenium Health & Education*. 2017; 19(10): 137-142. (In Russ.).

7. Sazhin AV, Ivakhov GB, Teplykh AV, Kalinina AA. Vacuum-assisted laparostomy for the complex treatment of diffuse peritonitis (literature review). *Moscow Surgical Journal*. 2020; 4(74): 65-74. (In Russ.). doi: 10.17238/issn2072-3180.2020.4.65-74

8. Müller V, Piper SK, Pratschke J, Raue W. Intraabdominal continuous negative pressure therapy for secondary peritonitis: An observational trial in a maximum care center. *Acta Chir Belg*. 2020; 120(3): 179-185. doi: 10.1080/00015458.2019.1576448

9. Batacchi S, Matano S, Nella A, Zagli G, Bonizzoli M, Pasquini A, et al. Vacuum-assisted closure device enhances recovery of critically ill patients following emergency surgical procedures. *Crit Care*. 2009; 13(6): R194. doi: 10.1186/cc8193

10. Coccolini F, Biffi W, Catena F, Ceresoli M, Chiara O, Cimbassani S, et al. The open abdomen, indications, management and definitive closure. *World J Emerg Surg*. 2015; 10: 32. doi: 10.1186/s13017-015-0026-5

11. Sharrock AE, Barker T, Yuen HM, Rickard R, Tai N. Management and closure of the open abdomen after damage control laparotomy for trauma. A systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2016; 47(2): 296-306. doi: 10.1016/j.injury.2015.09.008

12. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Bala M, Beltrán MA, Biffi WL, et al. The role of the open abdomen procedure in managing severe abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg*. 2015; 12(10): 35. doi: 10.1186/s13017-015-0032-7

13. Cherdancev DV, Pervova OV, Shapkina VA, Diatlov Vlu, Trofimovich JuG, Borisov AG, et al. The concept of integrated approach in the management of patients with diffuse purulent peritonitis. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016; 12(3): 498-503. (In Russ.).

14. Bleszynski MS, Chan T, Buczkowski AK. Open abdomen with negative pressure device vs primary abdominal closure for the management of surgical abdominal sepsis: A retrospective review. *The American Journal of Surgery*. 2016; 211(5): 926-932. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.01.012

15. Robledo FA, Luque-de-León E, Suárez R, Sánchez P, de-la-Fuente M, Vargas A, et al. Open versus closed management of the abdomen in the surgical treatment of severe secondary peritonitis: A randomized clinical trial. *Surg Infect (Larchmt)*. 2007; 8: 63-72. doi: 10.1089/sur.2006.8.016

16. van Ruler O, Mahler CW, Boer KR, Reuland EA, Gooszen HG, Opmeer BC, et al. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: A randomized trial. *JAMA*. 2007; 298(8): 865-872. doi: 10.1001/jama.298.8.865

17. Amin AI, Shaikh IA. Topical negative pressure in managing severe peritonitis: A positive contribution? *World J Gastroenterol*. 2009; 15(27): 3394-3397. doi: 10.3748/wjg.15.3394

18. Russian Society of Surgeons. *Acute peritonitis. Clinical guidelines*. Moscow; 2017. (In Russ.).

19. Baranov AI, Leshchishin YM, Atamanov KV, Martynov AA, Potehin KV. Laparostomia: History of development and technical aspects of implementation. *Siberian Medical Review*. 2018; (3): 34-42. (In Russ.). doi: 10.20333/2500136-2018-3-34-42.20

20. Mutafchiyski VM, Popivanov GI, Kjoshev KT, Chipeva S. Open abdomen and VAC® in severe diffuse peritonitis. *J R Army Med Corps*. 2016; 162(1): 30-34. doi: 10.1136/jramc-2014-000386
21. Sibaja P, Sanchez A, Villegas G, Apestegui A, Mora E. Management of the open abdomen using negative pressure wound therapy with instillation in severe abdominal sepsis: A review of 48 cases in Hospital Mexico, Costa Rica. *Int J Surg Case Rep*. 2017; 30: 26-30. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.11.024
22. Polenok PV. Temporary closure of the abdominal cavity. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016; 1(156): 112-115. (In Russ.).
23. Pogorelov MV, Bogdanov SG, Klimova SV, Markina AV, Timachev VM. Experience in the treatment of generalized purulent peritonitis in children using the technique of negative pressure. *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2020; 2: 47-53. (In Russ.). doi: 10.34710/Chel.2020.45.59.00524
24. Roberts DJ, Zygun DA, Grendar J, Ball CG, Robertson HL, Ouellet J-F, et al. Negative-pressure wound therapy for critically ill adults with open abdominal wounds: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012; 73(3): 629-639. doi: 10.1097/TA.0b013e31825c130e
25. Obolenskii VN, Ermolov AA, Oganessian KS, Aronov LS. Vacuum-assisted laparostomy in complex treatment of patient with peritonitis and internal biliary fistula. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2013; 12: 91-94. (In Russ.).
26. Mintziras I, Miligkos M, Bartsch DK. High risk of fistula formation in vacuum-assisted closure therapy in patients with open abdomen due to secondary peritonitis – a retrospective analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2016; 401(5): 619-625. doi: 10.1007/s00423-016-1443-y
27. Anisimov AY, Yakubov RA, Beketov DA, Halturin IV. Negative pressure therapy in complex program for treatment of pancreatogenic sepsis. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2017; 6(3): 228-232. (In Russ.). doi: 10.23934/2223-9022-2017-6-3-228-232
28. Coccolini F, Montori G, Ceresoli M, Catena F, Moore EE, Ivatury R, et al. The role of open abdomen in non-trauma patient: WSES Consensus Paper. *World J Emerg Surg*. 2017; 12(1): 39. doi: 10.1186/s13017-017-0146-1
29. Coccolini F, Montori G, Ceresoli M, Catena F, Ivatury R, Sugrue M, et al. IROA: International Register of Open Abdomen, preliminary results. *World J Emerg Surg*. 2017; 12: 10. doi: 10.1186/s13017-017-0123-8
30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009; 6(7): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
31. Omelyanovsky VV, Sukhorukikh OA, Lukiyanova DV, Fedyaeva VK, Zhuravleva NI, Shabashov AE, et al. *Guidelines for assessing the scientific validity of the information included in clinical recommendations*. Moscow; 2019. (In Russ.).
32. Rebrova OYu, Fedyaeva VK. The questionnaire to assess the risk of systematic bias in non-randomized comparative studies: The Russian-language version of the Newcastle – Ottawa scale. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2016; 3: 14-19. (In Russ.).
33. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 6.3 (updated February 2022)*. 2022. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current> [date of access: 23.07.2022].
34. Perez D, Wildi S, Demartines N, Bramkamp M, Koehler C, Clavien PA. Prospective evaluation of vacuum-assisted closure in abdominal compartment syndrome and severe abdominal sepsis. *J Am Coll Surg*. 2007; 205(4): 586-592. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.05.015
35. Rao M, Burke D, Finan PJ, Sagar PM. The use of vacuum-assisted closure of abdominal wounds: A word of caution. *Colorectal Dis*. 2007; 9: 266-268. doi: 10.1111/j.1463-1318.2006.01154.x
36. Barker DE, Green JM, Maxwell RA, Smith PW, Mejia VA, Dart BW, et al. Experience with vacuum-pack temporary abdominal wound closure in 258 trauma and general and vascular surgical patients. *J Am Coll Surg*. 2007; 204(5): 784-792; discussion 792-793. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.12.039
37. Wondberg D, Larsson HJ, Metzger U, Platz A, Zingg U. Treatment of the open abdomen with the commercially available vacuum-assisted closure system in patients with abdominal sepsis: Low primary closure rate. *World J Surg*. 2008; 32(12): 2724-2729. doi: 10.1007/s00268-008-9762-y
38. Horwood J, Maw A. Initial experience of laparostomy with immediate vacuum therapy in patients with severe peritonitis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2009; 91(8): 681-687. doi: 10.1308/003588409X12486167520993
39. López-Quintero L, Evaristo-Méndez G, Fuentes-Flores F, Ventura-González F, Sepúlveda-Castro R. Tratamiento de abdomen abierto con el sistema de vacuum pack en pacientes con sepsis abdominal [Treatment of open abdomen in patients with abdominal sepsis using the vacuum pack system]. *Cir Cir*. 2010; 78(4): 322-326.
40. Kafka-Ritsch R, Zitt M, Schorn N, Stroemmer S, Schneeberger S, Pratschke J, et al. Open abdomen treatment with dynamic sutures and topical negative pressure resulting in a high primary fascia closure rate. *World J Surg*. 2012; 36(8): 1765-1771. doi: 10.1007/s00268-012-1586-0
41. Pérez Domínguez L, Pardellas Rivera H, Cáceres Alvarado N, López Saco A, Rivo Vázquez A, Casal Núñez E. Vacuum assisted closure: utilidad en el abdomen abierto y cierre diferido. Experiencia en 23 pacientes [Vacuum assisted closure in open abdomen and deferred closure: Experience in 23 patients]. *Cir Esp*. 2012; 90(8): 506-512. doi: 10.1016/j.ciresp.2012.03.009
42. Hougaard HT, Ellebaek M, Holst UT, Qvist N. The open abdomen: Temporary closure with a modified negative pressure therapy technique. *Int Wound J*. 2014; 11 (Suppl 1): 13-16. doi: 10.1111/iwj.12281
43. Pervova OV, Cherdantsev DV, Kurbanov DS, Stroeve VA, Dyatlov VYu. Clinical case of successful treatment of patients with severe infected pancreatic necrosis. *Siberian Medical Review*. 2016; 6(102): 91-99. (In Russ.).
44. Anisimova KA, Vasilevskii DI, Korolkov AJ, Balandov SG, Lapshin AS, Kiseleva EV, et al. Experience of the successful using of vacuum therapy in the treatment of gastric leak after laparoscopic sleeve gastrectomy: Case report. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2018; 25(2): 69-74. (In Russ.). doi: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-69-74
45. Sichinava DD, Uvarov IB, Manuylov AM. Negative pressure therapy for severe peritonitis, complicated by biliodigestive fistula (clinical case) *Herald of Surgical Gastroenterology*. 2020; 2: 47-54. (In Russ.).
46. Uvarov IB, Manuylov AM, Sichinava DD. Intraabdominal and transanal vacuum drainage for colorectal anastomosis leak-

age (case report). *Koloproktologia*. 2021; 20(1): 100-106. (In Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-4-100-106

47. Bee TK, Croce MA, Magnotti LJ, Zarza BL, Maish GO 3rd, Minard G, et al. Temporary abdominal closure techniques: A prospective randomized trial comparing polyglactin 910 mesh and vacuum-assisted closure. *J Trauma*. 2008; 65(2): 337-342; discussion 342-344. doi: 10.1097/TA.0b013e31817fa451

48. Patel NY, Cogbill TH, Kallies KJ, Mathiason MA. Temporary abdominal closure: Long-term outcomes. *J Trauma*. 2011; 70(4): 769-774. doi: 10.1097/TA.0b013e318212785e

49. Pliakos I, Papavramidis TS, Michalopoulos N, Deligianidis N, Kesisoglou I, Sapalidis K, et al. The value of vacuum-assisted closure in septic patients treated with laparostomy. *Am Surg*. 2012; 78(9): 957-961.

50. Rodrigues Jr AC, Novo F da C, Arouca R de C, Silva F de S, Montero EF, Utiyama EM. Open abdomen management: Single institution experience. *Rev Col Bras Cir*. 2015; 42(2): 93-96. doi: 10.1590/0100-69912015002005

51. Atema JJ, Gans SL, Boermeester MA. Systematic review and meta-analysis of the open abdomen and temporary abdominal closure techniques in non-trauma patients. *World J Surg*. 2015; 39: 912-925. doi: 10.1007/s00268-014-2883-6

52. Cristaudo A, Jennings S, Gunnarsson R, Decosta A. Complications and mortality associated with temporary abdominal closure techniques: A systematic review and meta-analysis. *The American Surgeon*. 2017; 83(2): 191-216. doi: 10.1177/000313481708300220

53. Fedushkin VV, Barishev AG. Vacuum-assisted healing of various aetiology wounds: A systematic review. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021; 28(6): 117-132. (In Russ.). doi: 10.25207/1608-6228-2021-28-6-117-132

54. Cherdantsev DV, Pervova OV, Trofimovich YuG, Popov AE, Shapkina VA, Takhtobin EG, et al. Possibilities of improving the efficiency of perioperative sanitation of abdominal cavity at peritonitis. *Siberian Medical Review*. 2018; 1: 20-26. (In Russ.). doi: 10.20333/2500136-2018-1-20-26

Сведения об авторах

Маскин Сергей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: maskins@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5275-4213>

Александров Василий Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: 79178304989@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8364-8934>

Матюхин Виктор Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: victor.matyukhin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8195-6172>

Дербенцева Татьяна Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: tatyana-derbentseva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5735-9557>

Рашид Азид – соискатель кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: azad92rasheed@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8294-3795>

Сигаев Сергей Михайлович – соискатель кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: sersigaev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2481-6608>

Бирюлев Дмитрий Сергеевич – соискатель кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: Kotovo111083@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0631-1008>

Information about the authors

Sergey S. Maskin – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Advanced Level Surgery, Volgograd State Medical University, e-mail: maskins@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5275-4213>

Vasily V. Aleksandrov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Advanced Level Surgery, Volgograd State Medical University, e-mail: 79178304989@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8364-8934>

Viktor V. Matyukhin – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Advanced Level Surgery, Volgograd State Medical University, e-mail: victor.matyukhin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8195-6172>

Tatyana V. Derbentseva – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Advanced Level Surgery, Volgograd State Medical University, e-mail: tatyana-derbentseva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5735-9557>

Azad Rachid – Doctoral Candidate at the Department of Advanced Level Surgery, Volgograd State Medical University, e-mail: azad92rasheed@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8294-3795>

Sergey M. Sigaev – Doctoral Candidate at the Department of Advanced Level Surgery, Volgograd State Medical University, e-mail: sersigaev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2481-6608>

Dmitriy S. Biriulev – Doctoral Candidate at the Department of Advanced Level Surgery, Volgograd State Medical University, e-mail: Kotovo111083@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0631-1008>

Вклад авторов

Маскин С.С. – 20 %: концепция и дизайн исследования; редактирование.

Александров В.В. – 20 %: концепция и дизайн исследования; сбор и обработка материала; написание текста.

Матюхин В.В. – 15 %: сбор и обработка материала; написание текста.

Дербенцева Т.В. – 15 %: сбор и обработка материала; написание текста.

Рашид А. – 10 %: сбор и обработка материала.

Сигаев С.М. – 10 %: сбор и обработка материала.

Бирюлев Д.С. – 10 %: сбор и обработка материала.

ВИДЕОЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ УЩЕMLЁННОЙ ПАРАЗЗОФАГЕАЛЬНОЙ ГРЫЖИ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Ганков В.А.^{1,2},
Шестаков Д.Ю.^{1,2},
Андреасян А.Р.^{1,2},
Цеймах Е.А.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40, Россия)

² КГБУЗ «Городская больница № 12» (656050, г. Барнаул, ул. Малахова, 53, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Шестаков Дмитрий Юрьевич,
e-mail: shestago@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Параззофагеальные грыжи пищевода отверстия диафрагмы встречаются значительно реже других типов диафрагмальных грыж. Риск ущемления при этой патологии составляет около 21 %. Зачастую очень сложно своевременно установить верный диагноз, поскольку пациенты поступают с нетипичной клиникой острой кардиологической или пульмонологической патологии. Как правило верный диагноз устанавливается только на 4-е сутки. Из-за поздней диагностики возникают некрозы и перфорации ущемленного органа, что вызывает высокую летальность. Иногда правильный диагноз устанавливается только при патологоанатомическом вскрытии.

Клиническое наблюдение. Пациентка поступила в хирургическое отделение в экстренном порядке с жалобами на интенсивные боли в нижних отделах грудной клетки и эпигастриальной области, рвоту съеденной пищей. Из анамнеза известно, что около года назад стали беспокоить периодические тошнота и рвота съеденной пищей. Последние 12 часов до поступления в стационар усилились боли в грудной клетке и эпигастрии, вся съеденная пища вышла со рвотой. Рентгенологически диагностирована ущемленная параззофагеальная грыжа пищевода отверстия диафрагмы. При фиброэзогастродуоденоскопии пройти в дистальные отделы желудка невозможно, в зоне ущемления определяется гиперемия и петехиальные кровоизлияния. В экстренном порядке выполнено видеолапароскопическое вправление грыжевого содержимого, резекция грыжевого мешка и передняя диафрагмо-крурорафия. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Представленное клиническое наблюдение указывает на перспективность использования видеоэндоскопических технологий в диагностике и лечении ущемленных диафрагмальных грыж. Ключевым моментом успеха является своевременная постановка верного диагноза. Считаем нецелесообразным одномоментное выполнение антирефлюксного вмешательства в условиях острого воспалительного перипроцесса.

Ключевые слова: ущемленная параззофагеальная грыжа, видеолапароскопическая хирургия, грыжа пищевода отверстия диафрагмы, диафрагмо-крурорафия

Статья получена: 20.01.2022

Статья принята: 27.12.2022

Статья опубликована: 02.03.2023

Для цитирования: Ганков В.А., Шестаков Д.Ю., Андреасян А.Р., Цеймах Е.А. Видеолапароскопическое оперативное лечение ущемленной параззофагеальной грыжи пищевода отверстия диафрагмы (клиническое наблюдение). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 204-210. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.20

VIDEOLAPAROSCOPIC SURGICAL TREATMENT OF STRANGULATED PARAESOPHAGEAL HIATAL HERNIA (CLINICAL OBSERVATION)

Gankov V.A.^{1,2},
 Shestakov D.Yu.^{1,2},
 Andreasyan A.R.^{1,2},
 Tseymakh E.A.^{1,2}

¹ Altai State Medical University
 (Lenina ave. 40, Barnaul 656038,
 Russian Federation)

² Barnaul City Hospital No 12
 (Malakhova str. 53, Barnaul 656050,
 Russian Federation)

Corresponding author:
 Dmitry Yu. Shestakov,
 e-mail: shestago@gmail.com

ABSTRACT

Relevance. Paraesophageal hiatal hernias are much less common than other types of diaphragmatic hernias. The risk of strangulation in this pathology is about 21 %. It is often very difficult to establish the correct diagnosis in time, because patients are admitted with an atypical clinic of acute cardiological or pulmonary pathology. Usually, the correct diagnosis is established only on the 4th day. Due to late diagnosis, necrosis and perforation of the strangulated organ occur, which causes high mortality; sometimes the correct diagnosis is established only at autopsy.

Clinical observation. The patient was admitted to the surgical department on an emergency basis with complaints of intense pain in the lower chest and epigastric region, vomiting of eaten food. From the anamnesis it is known that about a year ago, periodic nausea and vomiting of food eaten began to bother. The last 12 hours before admission to the hospital, pain in the chest and epigastrium intensified, all eaten food came out with vomiting. X-ray diagnosed strangulated paraesophageal hernia of the esophageal opening of the diaphragm. During esophago-gastroduodenoscopy it was impossible to pass into the distal parts of the stomach; hyperemia and petechial hemorrhages were detected in the zone of strangulation. Video-laparoscopic reduction of the hernial contents, resection of the hernial sac and anterior diaphragm crurorrhaphy were urgently performed. The early postoperative period was uneventful. The presented clinical observation indicates the promise of using video-endoscopic technologies for diagnosis and treatment of strangulated diaphragmatic hernias. The key to success is the timely establishment of the correct diagnosis. We consider it impractical to perform an antireflux intervention simultaneously in conditions of an acute inflammatory process.

Key words: strangulated paraesophageal hernia, video-laparoscopic surgery, hiatal hernia, diaphragm cruraphy

Received: 20.01.2022
 Accepted: 27.12.2022
 Published: 02.03.2023

For citation: Gankov V.A., Shestakov D.Yu., Andreasyan A.R., Tseymakh E.A. Videolaparoscopic surgical treatment of strangulated paraesophageal hiatal hernia (clinical observation). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 204-210. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.20

АКТУАЛЬНОСТЬ

Параэзофагеальные грыжи представляют собой выход органов брюшной полости (желудок, петли тонкой и толстой кишки, большой сальник) через пищеводное отверстие диафрагмы рядом с пищеводом в заднее средостение. По сравнению с другими видами диафрагмальных грыж параэзофагеальные встречаются крайне редко, частота их варьирует от 0,4 до 1,4 % случаев [1]. Риск ущемления при этой патологии составляет около 21 % [2]. Ввиду редкости и сложности диагностики время установления верного диагноза в среднем составляет около 4 дней [3]. Часто пациенты доставляются в приёмный покой с нетипичной клиникой острой кардиологической или пульмонологической патологии [4]. За время, которое тратится на установление верного диагноза, могут развиваться такие грозные осложнения, как перфорация и некроз ущемлённого органа с возникновением острого заднего медиастинита и эмпиемы плевры. В связи с чем смертность при ущемлённых параэзофагеальных грыжах, по данным разных клиник, составляет от 11,1 до 66 % [3, 4, 5]. Иногда диагноз удаётся установить только при патологоанатомическом вскрытии (рис. 1).

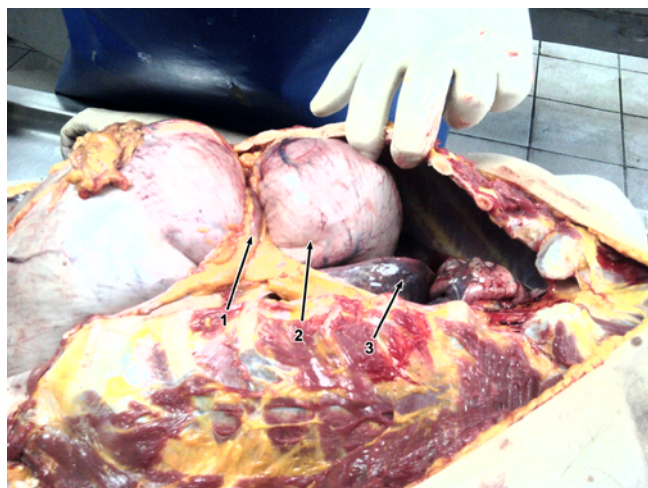


РИС. 1.

Ущемлённая параэзофагеальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, как причина смерти больного, выявленная на патологоанатомическом вскрытии (фото предоставлено Бюро судебно-медицинской экспертизы Алтайского края): 1 – ущемляющее кольцо; 2 – ущемлённые свод и тело желудка; 3 – левое лёгкое

FIG. 1.

Strangulated paraesophageal hiatal hernia, as the cause of death of the patient, revealed at postmortem autopsy (photo courtesy of the Bureau of Forensic Medical Examination of the Altai Territory): 1 – strangulating ring; 2 – strangulated fundus and body of the stomach; 3 – left lung

Имеются единичные наблюдения успешного использования видеоэндоскопических и робот-ассистированных технологий в оперативном лечении ущемлённых параэзофагеальных грыж [2, 4, 6, 7].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 38 лет, доставлена машиной скорой помощи в хирургическое отделение в экстренном порядке с жалобами на интенсивные боли в нижней половине грудной клетки и эпигастрии, тошноту и рвоту съеденной пищей. Из анамнеза известно, что пациентка болеет около года, когда появилась периодическая тошнота и рвота съеденной пищей. В течение последней недели частота этих проявлений нарастала, появились умеренные тупые боли в эпигастрии. Ранее рентгенологическим исследованием диагностирована фиксированная параэзофагеальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Последние 12 часов до поступления в стационар усилились боли в грудной клетке и эпигастрии, вся съеденная пища вышла со рвотой.

Данные физикального обследования

Состояние пациентки при поступлении средней степени тяжести, в сознании, ориентирована в пространстве, времени и себе. Нормостенического телосложения. ИМТ – 28 кг/м² (избыточный вес), температура тела – 36,6 °С. Кожные покровы телесного цвета. Кожа нормогидротирована, тургор и эластичность сохранены. При аускультации по всем лёгочным полям дыхание везикулярное, хрипов не выслушиваются. Число дыхательных движений – 19 в одну минуту. Артериальное давление на плечевых артериях – 120/80 мм рт. ст., слева и справа одинаковое. Пульс – 96 ударов в минуту. При аускультации сердца – тоны ясные, шумов нет. Status localis: язык влажный, обложен налётом белого цвета в области спинки. При осмотре живот правильной формы, участвует в акте дыхания, деформаций передней брюшной стенки нет. Определяется атрофичный рубец по средней линии от пупка до лона (после кесарева сечения). Грыжевых дефектов передней брюшной стенки не определяется. При глубокой пальпации определяется умеренная болезненность в эпигастральной области. Мышечный дефанс отсутствует. При перкуссии размеры печени по Курлову 9-8-7 см. Симптом Щёткина – Блюмберга отрицательный. Аускультативно: перистальтика кишечника активная. Per rectum: опухолей в прямой кишке не пальпируется, на перчатке следы стула коричневого цвета.

Результаты дополнительных методов исследования

Лабораторные показатели в пределах референтных величин (лейкоциты – $5,9 \times 10^9$ /л, гемоглобин – 158 г/л). ЭКГ – синусовый ритм 90 в минуту, усиление электрической активности сердца. Рентгеноскопия пищевода и желудка – в вертикальном положении над диафрагмой располагается кардиальный отдел, свод и тело желудка с выраженным пневматозом и уровнем жидкости над диафрагмой, контраст поступает в антральный отдел мелкими порциями (рис. 2).

Фиброэзогастродуоденоскопия – определяется заброс желудочного содержимого из желудка в пищевод, в желудке небольшое количество пенистой жидкости,

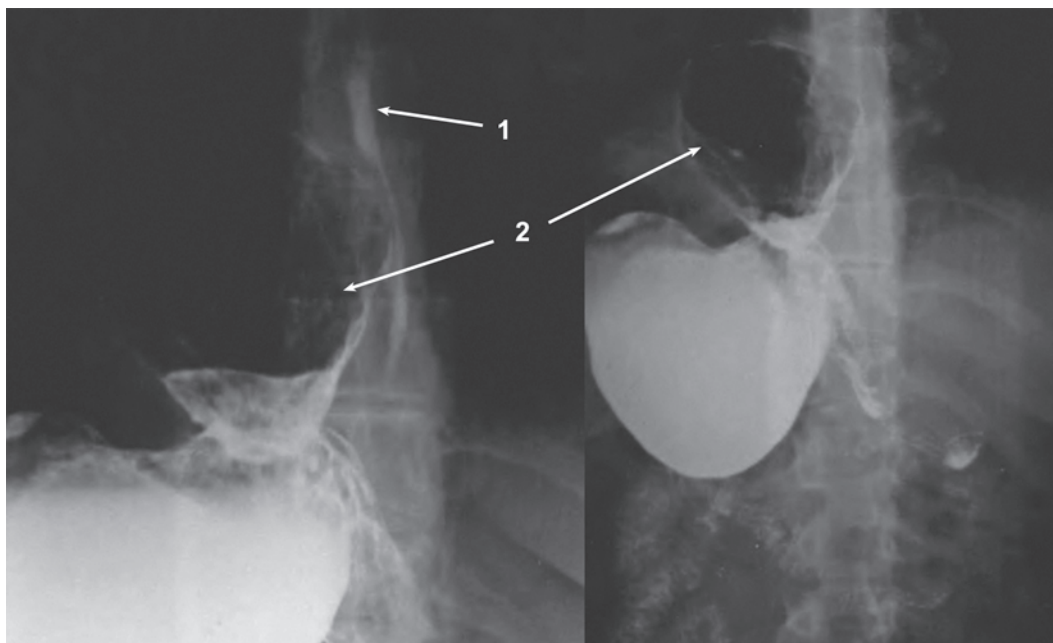


РИС. 2.

Рентгенограмма больной с контрастным исследованием пищевода и желудка при поступлении в клинику (прямая проекция): **1** – пищевод; **2** – ущемлённая часть желудка

FIG. 2.

X-ray of the patient with a contrast examination of the esophagus and stomach after admission to the clinic (direct projection): **1** – esophagus; **2** – strangulated part of the stomach

слизистая дна и тела желудка с разлитой гиперемией и петехиальными кровоизлияниями, в антральный отдел пройти не удалось из-за особенностей анатомического расположения желудка. Учитывая интенсивный болевой синдром, клинику высокой непроходимости желудочно-кишечного тракта, рентгенологическую картину фиксированной параэзофагеальной грыжи, установлен диагноз – ущемлённая параэзофагеальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Лечебная тактика

В экстренном порядке, через 2 часа 30 минут после поступления в стационар, выполнена операция под общей анестезией. В мезогастральной области (на 8 см выше пупка) пункционно установлен 10 мм троакар. Инсуффляция CO_2 до 12 мм рт. ст. В брюшной полости выпота нет, в гипогастрии имеются сальниковые сращения с передней брюшной стенкой, париетальная и висцеральная брюшина гладкая, блестящая. Печень увеличена за счёт левой доли, поверхность её гладкая, краснокоричневого цвета, край закруглён. Желудок не увеличен, видимая часть передней стенки его не изменена. Видимые петли тонкой и толстой кишки без органической патологии. Пищеводное отверстие диафрагмы расширено до 5 см. Свод, тело желудка и прядь большого сальника расположены в заднем средостении (рис. 3).

В подрёберных областях установлены 10 мм (слева) и 5 мм (справа) троакары для введения инструментов оперирующего хирурга; субксефоидально и по левой боковой стенке живота установлено два 5 мм троакара для первого ассистента. Желудок захвачен атравматичным граспером и маятникообразно, этапными движениями с небольшим натяжением низведён в брюшную полость. Ущемлённая часть желудка и сальник умеренно гиперемированы, жизнеспособны. Ткани в области пищеводного отверстия с признаками рубцово-воспалительного процесса (рис. 4).

Ткани в области пищеводного отверстия с признаками рубцово-воспалительного процесса (рис. 4).

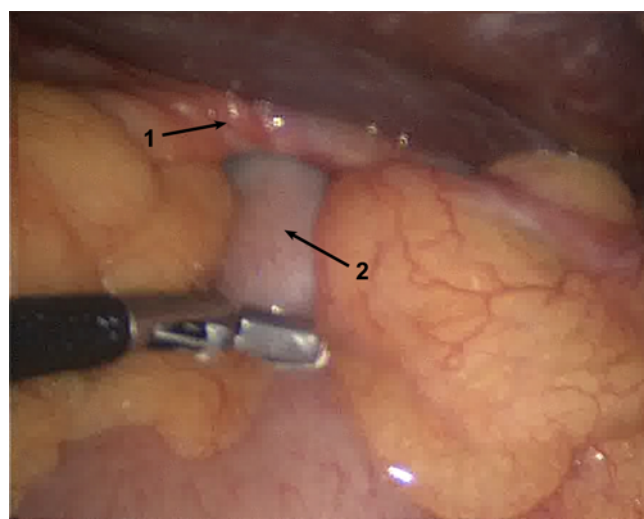


РИС. 3.

Интраоперационная фотография при видеолaparоскопии больной: **1** – пищеводное отверстие диафрагмы; **2** – ущемлённый в заднем средостении желудок

FIG. 3.

Intraoperative photography during video-laparoscopy of the patient: **1** – the esophageal opening of the diaphragm; **2** – the stomach strangulated in the posterior mediastinum

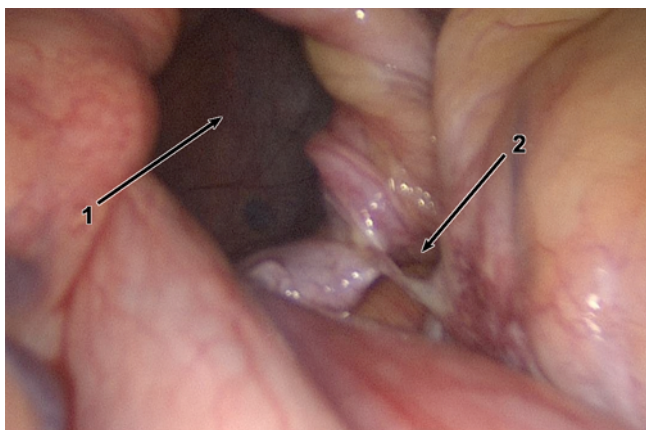


РИС. 4.

Интраоперационная фотография при видеолaparоскопии больной после вправления грыжевого содержимого в брюшную полость: **1** – пищеводное отверстие диафрагмы; **2** – рубцово-воспалительный процесс

FIG. 4.

Intraoperative photography during video-laparoscopy of the patient after repositioning the hernial contents into the abdominal cavity: **1** – esophageal opening of the diaphragm; **2** – scar-inflammatory process

В грыжевом мешке – до 20 мл грыжевой воды бурого цвета, стенки также гиперемированы (рис. 5). Через рот в желудок проведён желудочный зонд 32 F. По зонду скудное желудочное содержимое без примеси крови. С помощью ультразвукового диссектора грыжевой мешок латерально-медиальной диссекцией отсечён по окружности пищеводного отверстия, тупо выделен в заднем средостении, отсечён. Ножки диафрагмы выделены кпереди от пищевода (рис. 6). Область кардии располагается ниже пищеводного отверстия на 2 см. Ножки сшиты перед пищеводом Z-образным швом (рис. 7). Пищеводное отверстие диафрагмы сужено до 2 см. Гемостаз – сухо.

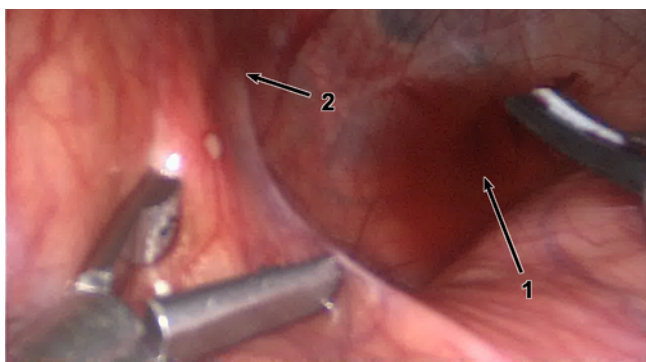


РИС. 5.

Интраоперационная фотография при видеолaparоскопии грыжевого мешка: **1** – грыжевая вода с геморрагическим компонентом; **2** – катаральное воспаление стенок грыжевого мешка

FIG. 5.

Intraoperative photography with video-laparoscopy of the hernial sac: **1** – hernial water with a hemorrhagic component; **2** – catarrhal inflammation of the walls of the hernial sac

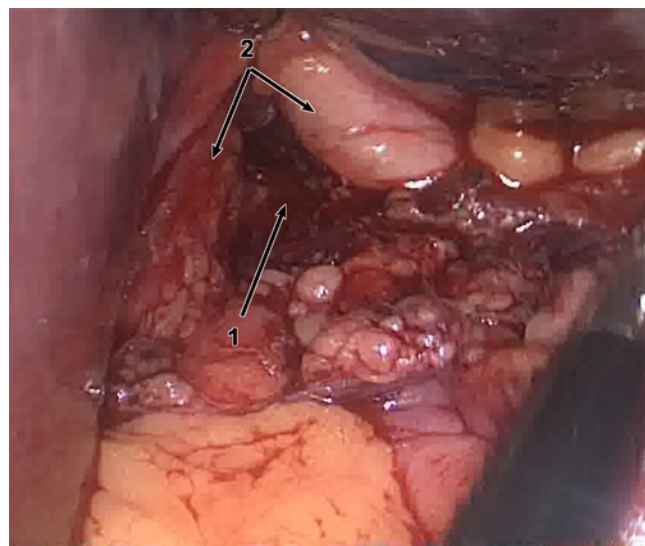


РИС. 6.

Интраоперационная фотография при видеолaparоскопии больной после выделения ножек диафрагмы: **1** – пищевод; **2** – ножки диафрагмы

FIG. 6.

Intraoperative photography during video-laparoscopy of the patient after exposure of the diaphragm crura: **1** – the esophagus; **2** – the crura of the diaphragm

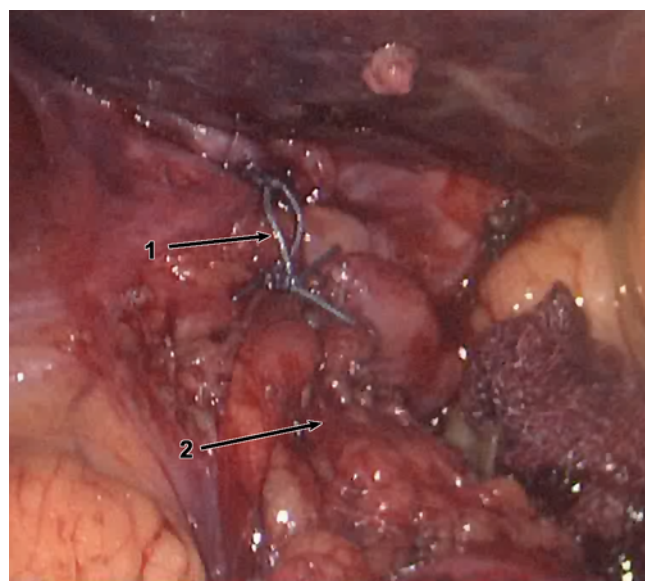


РИС. 7.

Интраоперационная фотография при видеолaparоскопии больной после передней диафрагмокрурографии: **1** – пищевод; **2** – ушитые ножки диафрагмы

FIG. 7.

Intraoperative photography during video-laparoscopy of the patient after anterior diaphragm crurography: **1** – esophagus; **2** – sutured crura of the diaphragm

В левое подпечёночное пространство установлена дренажная латексная трубка. Гистологическое заключение – грыжевой мешок с признаками острого воспаления. Послеоперационный диагноз – паразеофагеаль-

ная гемигастральная желудочно-сальниковая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы II тип, 3-я степень, осложнённая ущемлением.

Исход лечения

После операции пациентка получала инъекции анальгетиков (кетопрофен), антибиотиков (цефтриаксон) и антикоагулянтов (гепарин). Осложнений в раннем послеоперационном периоде не диагностировано. Общий анализ крови после операции без воспалительных изменений (лейкоциты – $6,4 \times 10^9/\text{л}$), незначительное повышение печёночных ферментов (АСТ – 136,3 Ед/л; АЛТ – 76,8 Ед/л) и невыраженная гипербилирубинемия (общий – 22,5 мкмоль/л, непрямой – 14,2 мкмоль/л). Остальные лабораторные показатели без патологических изменений. На 4-й день после операции проведена рентгеноскопия пищевода и желудка – желудок располагается ниже диафрагмы, кардия свободно проходима, затёка контрастного вещества за контур пищевода и желудка не определяется (рис. 8). На 10-е сутки пациентка выписана из стационара, с рекомендацией контрольного осмотра в хирургическом отделении, для решения вопроса о целесообразности проведения эзофагофундопликации в плановом порядке.

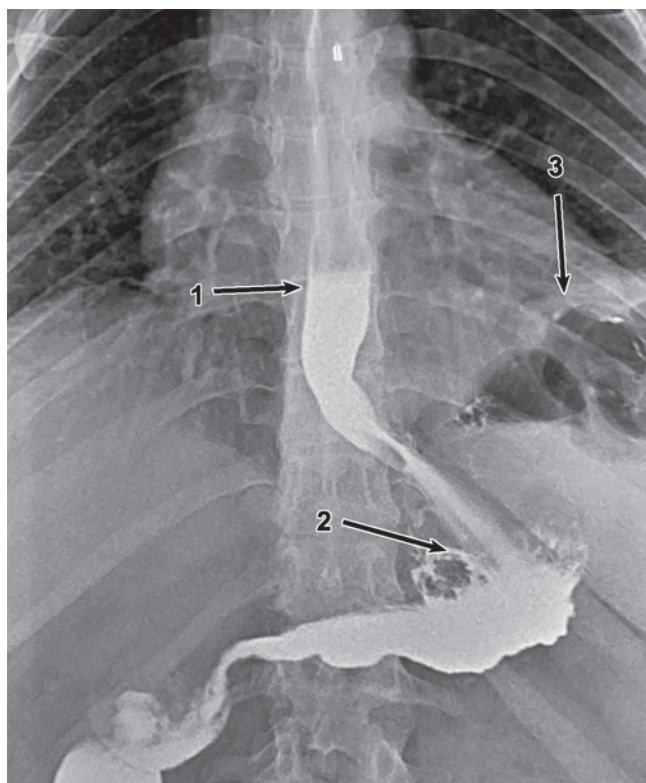


РИС. 8.
Рентгенограмма больной с контрастным исследованием пищевода и желудка на 4-е сутки после операции (прямая проекция): 1 – пищевод; 2 – желудок; 3 – диафрагма

FIG. 8.
X-ray of the patient with contrast examination of the esophagus and stomach on the 4th day after surgery (direct projection): 1 – esophagus; 2 – stomach; 3 – diaphragm

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанное клиническое наблюдение показывает возможность эффективного использования видеоэндоскопических технологий при операциях по поводу ущемлённых параэзофагеальных грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Ключевым элементом успеха, на наш взгляд, послужила своевременная диагностика, которая оказалась возможной благодаря данным анамнеза. Ограничение объёма операции выполнением вправления грыжевого содержимого с резекцией мешка и передней крурорафией обусловлено наличием воспалительных изменений в стенке желудка и, соответственно, повышенным риском осложнений.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Кочуков В.П., Кирпичев А.Г., Ложкевич А.А., Казьмин И.А., Островерхова Е.Г., Бачурина Е.М. Тотальная желудочная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. *Хирургическая практика*. 2011; 2: 10-13.
2. Кочуков В.П., Бунин И.В. Клиническое наблюдение успешного лечения ущемлённой диафрагмальной грыжи. *Хирургическая практика*. 2014; 4: 38-40.
3. Мазурин В.С., Прищепо М.И., Титов А.Г., Кригер П.А., Шестаковская Е.Е., Фролов А.В., и др. Лечение ущемлённых диафрагмальных грыж. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 2(102): 48.
4. Кубачев К.Г., Кукушкин А.В., Зайцев Д.А. Диагностика и хирургическое лечение ущемлённых диафрагмальных грыж. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2012; 1: 89-97.
5. Павоне Д., Тарталья Н., Ди Лашиа А., Вовола Ф., Маддалена Ф., Ферзини А., и др. Ущемление грыжи пищеводного отверстия – сложная проблема неотложной хирургии: обзор литературы и клинический опыт авторов. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2020; 8(2): 51-57. doi: 10.33029/2308-1198-2020-8-2-51-57
6. Ceccarelli G, Pasculli A, Bugiantella W, De Rosa M, Catena F, Rondelli F, et al. Minimally invasive laparoscopic and robot-assisted emergency treatment of strangulated giant hiatal hernias: Report of five cases and literature review. *World J Emerg Surg*. 2020; 15(1): 37. doi: 10.1186/s13017-020-00316-1
7. Hoff R, Qazi B. The strangulated paraesophageal hiatal hernia. *J Am Osteopath Assoc*. 2018; 118(3): 207. doi: 10.7556/jaoa.2018.042

REFERENCES

1. Kochukov VP, Kirpichev AG, Lozhkevich AA, Kazmin IA, Ostroverkhova EG, Bachurina EM. Total gastric hernia of esophageal hiatus of diaphragm. *Surgical Practice*. 2011; 2: 10-13. (In Russ.).
2. Kochukov VP, Bunin IV. Clinical observation of successful treatment of strangulated diaphragmatic hernia. *Surgical Practice*. 2014; 4: 38-40. (In Russ.).
3. Mazurin VS, Prishchepo MI, Titov AG, Kriger PA, Shestakovskaya EE, Frolov AV, et al. Treatment of strangulated diaphragmatic hernias. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2014; 2(102): 48. (In Russ.).
4. Kubachev KG, Kukushkin AV, Zaytsev DA. Diagnostics and surgical treatment of strangulated diaphragmatic hernias. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2012; 1: 89-97. (In Russ.).
5. Pavone G, Tartaglia N, Di Lascia A, Vovola F, Maddalena F, Fersini A, et al. Strangulated hiatal hernia remains a challenge in surgical emergency: Literature review and our experience. *Clin Experiment Surg. Petrovsky J*. 2020; 8(2): 51-57. (In Russ.). doi: 10.33029/2308-1198-2020-8-2-51-57
6. Ceccarelli G, Pasculli A, Bugiantella W, De Rosa M, Catena F, Rondelli F, et al. Minimally invasive laparoscopic and robot-assisted emergency treatment of strangulated giant hiatal hernias: Report of five cases and literature review. *World J Emerg Surg*. 2020; 15(1): 37. doi: 10.1186/s13017-020-00316-1
7. Hoff R, Qazi B. The strangulated paraesophageal hiatal hernia. *J Am Osteopath Assoc*. 2018; 118(3): 207. doi: 10.7556/jaoa.2018.042

Сведения об авторах

Ганков Виктор Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий специалист по хирургии, КГБУЗ «Городская больница № 12», e-mail: viktorgankov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9314-7180>

Шестаков Дмитрий Юрьевич – ассистент кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-хирург отделения общей хирургии, КГБУЗ «Городская больница № 12», e-mail: shestago@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9861-3697>

Андреасян Армен Ромикович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-хирург отделения общей хирургии, КГБУЗ «Городская больница № 12», e-mail: andreasyanarm@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3113-8734>

Цеймах Евгений Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; торакальный хирург отделения общей хирургии, КГБУЗ «Городская больница № 12», e-mail: yea220257@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0628-8688>

Information about the authors

Victor A. Gankov – Dr. Sc. (Med.), Docent, Professor at the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Altai State Medical University; Leading Specialist in Surgery, City Hospital No 12, e-mail: viktorgankov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9314-7180>

Dmitry Yu. Shestakov – Teaching Assistant at the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Altai State Medical University; Surgeon at the Department of General Surgery, Barnaul City Hospital No 12, e-mail: shestago@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9861-3697>

Armen R. Andreasyan – Cand. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Altai State Medical University; Surgeon at the Department of General Surgery, City Hospital No 12, e-mail: andreasyanarm@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3113-8734>

Evgeniy A. Tseimakh – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy; Altai State Medical University; Thoracic Surgeon at the Department of General Surgery, City Hospital No 12, e-mail: yea220257@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0628-8688>

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И НАРУШЕНИЕМ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ REGISTRY-BASED ИССЛЕДОВАНИЕ

РЕЗЮМЕ

Колядко П.В.¹,
Деговцов Е.Н.²,
Колядко В.П.¹,
Никитина Ю.П.¹,
Сатинов А.В.¹

¹ БУ «Нижевартовская окружная
клиническая больница» (628614,
г. Нижневартовск, Ханты-Мансийский
автономный округ, ул. Ленина, 18, Россия)

² ФГБОУ ВО «Омский государственный
медицинский университет» Минздрава
России (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Колядко Павел Васильевич,
e-mail: SuperLancet@yandex.ru

Обоснование. В доступной литературе всё чаще встречаются данные о положительных эффектах продольной резекции желудка в отношении сахарного диабета (СД) 2-го типа и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), однако они разнородны и не всегда однозначны.

Цель исследования. Анализ собственных результатов лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе, которым выполнена продольная резекция желудка.

Методы. Дизайн – ретроспективное когортное registry-based исследование. За период с 2016 г. по апрель 2022 г. с диагнозом СД 2-го типа и НТГ было прооперировано 29 (19%) и 7 (4,6%) пациентов соответственно. Из них продольная резекция желудка выполнена 13 (44,8%) пациентам с СД 2-го типа и 5 (71,4%) пациентам с НТГ. Средняя продолжительность наблюдения за пациентами с СД 2-го типа и НТГ составила $14,2 \pm 12,3$ и $11,2 \pm 9,0$ мес. соответственно.

Результаты. Средний процент потери избыточной массы тела (%EWL, % excess weight loss) у пациентов с СД 2-го типа и НТГ составил $44,1 \pm 17,3$ и $51,5 \pm 16,9$ соответственно, а средний процент потери общей массы тела (%TWL, % total weight loss) – $25,0 \pm 8,0$ и $27,8 \pm 6,0$ соответственно. У всех пациентов на момент наблюдения достоверно зафиксирована нормализация уровня гликемии натощак. Уровень HbA1c у пациентов с СД 2-го типа перед операцией – $8,2 \pm 1,6$, после операции на момент наблюдения – $5,8 \pm 0,5$ ($U = 4$; $p \leq 0,01$). Достижение целевых значений HbA1c установлено у всех 13 пациентов с СД 2-го типа.

Заключение. Наше исследование показывает эффективность продольной резекции желудка как в отношении снижения массы тела, так и в части компенсации СД 2-го типа и НТГ.

Ключевые слова: бариатрическая хирургия, метаболическая хирургия, продольная резекция желудка, сахарный диабет 2-го типа, ожирение

Для цитирования: Колядко П.В., Деговцов Е.Н., Колядко В.П., Никитина Ю.П., Сатинов А.В. Результаты продольной резекции желудка у пациентов с ожирением в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе: ретроспективное когортное registry-based исследование. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 211-217. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.21

Статья поступила: 24.05.2022

Статья принята: 10.01.2023

Статья опубликована: 02.03.2023

RESULTS OF SLEEVE GASTRECTOMY IN OBESE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE: RETROSPECTIVE COHORT REGISTRY-BASED STUDY

Kolyadko P.V.¹,
Degovtsov E.N.²,
Kolyadko V.P.¹,
Nikitina Yu.P.¹,
Satinov A.V.²

¹ Nizhnevartovsk District Clinical Hospital
(Lenina str. 18, Nizhnevartovsk 628614,
Russian Federation)

² Omsk State Medical University
(Lenina str. 12, Omsk 644099,
Russian Federation)

Corresponding author:

Pavel V. Kolyadko,
e-mail: SuperLancet@yandex.ru

ABSTRACT

Background. In the available literature, the data on the positive effects of sleeve gastrectomy in treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and impaired glucose tolerance (IGT) become more common, however, they are heterogeneous and not always unambiguous.

The aim. To analyze our own results of treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance, who underwent sleeve gastrectomy.

Materials and methods. Retrospective cohort registry-based study was carried out. From 2016 to April 2021, 29 (19 %) and 7 (4.6 %) patients with diagnosed T2DM and IGT respectively underwent surgery. Of these, sleeve gastrectomy was performed in 13 (44.8 %) patients with type 2 diabetes mellitus and in 5 (71.4 %) patients with IGT. The mean duration of follow-up for T2DM and IGT patients was 14.2 ± 12.3 and 11.2 ± 9.0 months respectively.

Results. The mean %EWL (% excess weight loss) in patients with T2DM and IGT was 44.1 ± 17.3 and 51.5 ± 16.9 respectively, and the mean %TWL (% total weight loss) was 25.0 ± 8.0 and 27.8 ± 6.0 respectively. At the moment of observation, all patients had normal level of fasting blood glucose. The level of HbA1c in patients with type 2 diabetes before the surgery was 8.2 ± 1.6 , after surgery, at the time of observation – 5.8 ± 0.5 ($U = 4$; $p \leq 0.01$). Targeted HbA1c values was recorded in all 13 patients with type 2 diabetes.

Conclusion. Our study shows the efficiency of sleeve gastrectomy both in terms of weight loss and of the remission for patients with T2DM and IGT.

Key words: bariatric surgery, metabolic surgery, sleeve gastrectomy, type 2 diabetes mellitus, obesity

Received: 24.05.2022

Accepted: 10.01.2023

Published: 02.03.2023

For citation: Kolyadko P.V., Degovtsov E.N., Kolyadko V.P., Nikitina Yu.P., Satinov A.V. Results of sleeve gastrectomy in obese patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: Retrospective cohort registry-based study. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 211-217. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.21

ОБОСНОВАНИЕ

Бариатрическая и метаболическая хирургия всё чаще становится методом выбора в вопросах лечения ожирения и сахарного диабета (СД) 2-го типа. Многочисленные исследования показывают статистически значимую эффективность хирургических методов лечения СД 2-го типа по сравнению с традиционными медикаментозными методами [1–3].

Результаты в полной или частичной ремиссии СД 2-го типа между операциями неоднозначны. Считается, что наилучшие результаты хирургического лечения СД 2-го типа демонстрируют гастрешунтирующие вмешательства [4, 5].

Однако же, появляется всё больше данных об эффективности продольной резекции желудка (ПРЖ) в части ремиссии СД 2-го типа ввиду выявленных у данной процедуры метаболических эффектов [6–9]. Метаанализ Y. Nan и соавт. (2020) подтверждает схожую эффективность ПРЖ по сравнению с классическим гастрешунтированием в отношении снижения избыточного веса и контроля СД 2-го типа, отдельно акцентируя внимание на меньшей частоте осложнений и повторных операций после ПРЖ [10].

Также предпринимаются попытки стратифицировать выбор операции в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) пациента и длительности СД 2-го типа. Так, например, для пациентов с длительностью СД 2-го типа > 5 лет гастрешунтирование по Ру было оптимальным выбором с точки зрения достижения полной ремиссии диабета через 1 год после операции. Тем не менее, для пациентов с длительностью диабета ≤ 5 лет и ИМТ ≥ 35,5 кг/м² ПРЖ оказалась экономически эффективным выбором [11].

ПРЖ – операция, эффекты которой всё ещё активно изучаются. Она может стать вариантом выбора в случае, когда выполнить шунтирующую операцию нет технической возможности (множественные операции на брюшной полости с массивным спаечным процессом), а также в случае значимого коморбидного фона пациента, когда ПРЖ выполнить безопаснее. У пациентов-курильщиков, которые не хотят отказываться от потребления никотина, выполнять шунтирующую операцию – значит идти на риск образования язвы области гастроэнтероанастомоза. Операция SADIs (single anastomosis duodenal-ileal bypass with sleeve) может решить эту проблему, но технически она значительно труднее и требует от пациента серьёзного уровня комплаенса. Здесь же неготовность пациента в постоянном (пожизненном) режиме принимать витаминно-минеральные комплексы также может склонить чашу весов в сторону ПРЖ.

В данной статье мы провели анализ собственных результатов лечения пациентов с СД 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), которым выполнена продольная резекция желудка.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Для достижения поставленной цели выполнено ретроспективное когортное

registry-based исследование. При проведении исследования в качестве инструмента по сбору и хранению данных наблюдений за пациентами был использован Национальный бариатрический регистр.

Критерии соответствия. Критерии включения: 1) продольная резекция желудка; 2) наличие СД 2-го типа или НТГ. Критерии исключения: 1) любые другие бариатрические процедуры; 2) отсутствие СД 2-го типа или НТГ на момент операции.

Условия проведения. Исследование проходило в отделении плановой хирургии БУ «Нижегородская окружная клиническая больница».

Продолжительность исследования. В данной статье представлены промежуточные данные (с 2016 г. по апрель 2022 г.), позволяющие оценить целесообразность проведения исследования в дальнейшем.

Описание медицинского вмешательства. В основе работы лежит опыт хирургического лечения 153 пациентов с ожирением, поступивших в Нижегородскую окружную клиническую больницу с 2016 г. по апрель 2022 г. Из них продольная резекция желудка выполнена 125 (81 %) пациентам; операция MGB-OAGB (mini gastric bypass – one anastomosis gastric bypass) – 20 (13 %); классическое шунтирование по Ру – 2 (1 %); операция SASi bypass (single anastomosis sleeve ileal bypass) – 3 (2 %); гастропликация – 1 (1 %); ревизионная бариатрическая процедура – 4 (3 %). Лечение пациентов с ожирением проводилось в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по лечению морбидного ожирения у взрослых 3-го пересмотра [12].

Всего с диагнозом СД 2-го типа и НТГ оперировано 29 (19 %) и 7 (4,6 %) пациентов соответственно. Из них продольная резекция желудка выполнена 13 (44,8 %) пациентам с сахарным диабетом 2-го типа и 5 (71,4 %) пациентам с нарушением толерантности к глюкозе. Демографические данные представлены в таблице 1.

Все операции с технической точки зрения соответствовали клиническим рекомендациям Европейской ассоциации эндоскопической хирургии по бариатрической хирургии [13] и включали в себя использование одноразовых сшивающих аппаратов и картриджей, современной хирургической энергии для разделения и лигирования тканей. Все операции выполнены с использованием калибровочного зонда 38 Fr.

Все пациенты оперированы под общей анестезией с применением ингаляционных анестетиков. Также у всех пациентов проведена предоперационная антибиотикопрофилактика цефалоспорином I поколения за 30 мин до операции. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений проводилась согласно клиническим рекомендациям и включала в себя раннюю активизацию пациента, которую начинали через 6 ч после операции, компрессионный трикотаж нижних конечностей, назначение низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозировках.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводилась стандартизованная инфузионная терапия и аналгезия.

ТАБЛИЦА 1
ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 1
DEMOGRAPHICS INFORMATION OF THE PATIENTS

Показатели	Пациенты с СД 2-го типа (n = 13)	Пациенты с НТГ (n = 5)
Женщины	9	2
Средняя продолжительность наблюдения, мес.	14,2 ± 12,3 (1–36)	11,2 ± 9,0 (4–21)
Средний возраст, лет	51,1 ± 12,3 (31–71)	42,8 ± 7,1 (37–55)
Средний вес до операции, кг	127,3 ± 22,3 (86–169)	129,8 ± 21,6 (107–156)
Средний ИМТ, кг/м ²	45,5 ± 8,3 (32,4–62,9)	43,6 ± 8,2 (32,3–51,4)
Анамнез СД 2-го типа и НТГ, мес.	52,8 ± 72,2 (1–240)	10,0 ± 9,6 (1–24)
Средний риск по ASA	2,6 ± 0,5	2,4 ± 0,5
Микро- и макроангиопатии, n	2	0
АГ высокого риска	9	3
ИБС	2	1
СОАС	1	1
Гиперлипидемия/дислипидемия	8	3
НАЖБ печени	8	3
ХСН	8	2
Атеросклероз	3	1
Курение	7	3

Примечание. ASA – Американское общество анестезиологов (American Society of Anesthesiologists); АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СОАС – синдром обструктивного апноэ сна; НАЖБ – неалкогольная жировая болезнь; ХСН – неалкогольная жировая болезнь печени.

Предоперационно пероральную сахароснижающую терапию с одним препаратом поучали всего 2 пациента с НТГ и 6 пациентов с СД 2-го типа. Четверо пациентов с СД 2-го типа принимали 2 и более пероральных сахароснижающих препаратов. Пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) в комбинации с пролонгированными формами инсулина получали 2 пациента с СД 2-го типа. В 1 случае впервые выявленный СД 2-го типа корректировался предоперационно диетотерапией.

Основной исход исследования: достижение нормогликемии и целевых значений HbA1c у пациентов после операции на момент наблюдения; достижение целевых значений снижения веса (процент потери избыточной массы тела (%EWL, % excess weight loss) ≥ 50; процент потери общей массы тела (%TWL, % total weight loss) ≥ 25).

Дополнительные исходы исследования: послеоперационный койко-день, количество и характер осложнений.

Методы статистической обработки материала. Данные были ретроспективно собраны в базу данных Национального бариатрического регистра Российской Федерации и включали период с 2016 г. по апрель 2022 г. Дескриптивный анализ включал расчёт средних значений, стандартных отклонений и пропорций. При проведении анализа для оценки различий в подгруппах при расчёте *p*-значений использовали непараметрический критерий (U-критерий Манна – Уитни для число-

вых данных и критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса для относительных показателей). Значение *p* < 0,05 считали статистически значимым различием. Все расчёты были проведены с использованием лицензионного программного пакета для статистического анализа Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Длительность операции у пациентов с СД 2-го типа и НТГ статистически значимо между собой не различалась (118,1 ± 39,1 и 102,0 ± 26,1 мин соответственно; *U* = 27; *p* > 0,05).

Основные результаты исследования. У всех пациентов отмечено устойчивое снижение веса в послеоперационном периоде. Результаты снижения веса отображены в таблице 2.

Вариабельность значений связана с различной длительностью наблюдения за пациентами: от 1 до 36 месяцев у пациентов с СД 2-го типа и от 4 до 21 месяца у пациентов с НТГ.

Распределение пациентов по уровню гликемии перед операцией и в послеоперационном периоде на момент наблюдения представлено в таблице 3.

Как видно из таблицы, у всех пациентов на момент наблюдения достоверно зафиксирована нормализация

ТАБЛИЦА 2
РЕЗУЛЬТАТЫ СНИЖЕНИЯ ВЕСА У ПАЦИЕНТОВ
С СД 2-ГО ТИПА И НТГ

Показатели	Пациенты с СД 2-го типа (n = 13)	Пациенты с НТГ (n = 5)
Средний вес до операции, кг	127,3 ± 22,3 (86–169)	129,8 ± 21,6 (107–156)
Средний ИМТ до операции, кг/м ²	45,5 ± 8,3 (32,4–62,9)	43,6 ± 8,2 (32,3–51,4)
Средний вес после операции, кг	95,2 ± 17,7 (59–121)	93,8 ± 18,8 (76–117)
Средний %EWL	44,1 ± 17,3 (12,0–79,4)	51,5 ± 16,9 (37,2–73,7)
Средний %TWL	25,0 ± 8,7 (6,6–39,6)	27,8 ± 6,0 (22,4–36,9)
Средний TWL, кг	32,1 ± 14,4 (8–67)	36,0 ± 8,7 (24–48)
Средний TBMIL, кг/м ²	11,5 ± 5,0 (3,0–21,1)	12,3 ± 4,2 (7,2–19,0)

Примечание. TBMIL – потеря индекса массы тела (total body mass index loss).

TABLE 2
RESULTS OF WEIGHT LOSS IN PATIENTS WITH TYPE 2
DIABETES AND IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE

ТАБЛИЦА 3
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО УРОВНЮ ГЛИКЕМИИ

Пациенты	Уровень гликемии перед операцией, ммоль/л	Уровень гликемии на момент наблюдения, ммоль/л	U	p
Пациенты с СД 2-го типа (n = 13)	10,4 ± 4,2	5,4 ± 0,7	5	p ≤ 0,01
Пациенты с НТГ (n = 5)	7,1 ± 1,5	4,7 ± 0,7	0,5	p ≤ 0,01

TABLE 3
DISPOSITION OF PATIENTS BY THE BLOOD GLYCOSE
LEVEL

уровня гликемии натощак. У пациентов с НТГ уровень гликемии пришёл в норму через 1,4 ± 0,4 мес.

Уровень HbA1c у пациентов с СД 2-го типа перед операцией составил 8,2 ± 1,6, после операции, на момент наблюдения – 5,8 ± 0,5 (U = 4; p ≤ 0,01). Достижение целевых значений HbA1c установлено у всех 13 пациентов с СД 2-го типа. Полная отмена ПССП достигнута у 9 пациентов, снижение дозировок ПССП – у 2 пациентов, снижение дозировок ПССП и пролонгированных форм инсулина – у 1 пациента. Полная отмена инсулинотерапии со снижением дозировок ПССП зарегистрирована у 1 пациента. Достижение целевых значений HbA1c у пациентов с СД 2-го типа произошло в сроки 4,0 ± 1,7 месяца.

Дополнительные результаты исследования. Осложнений со стороны хирургических вмешательств, общего и терапевтического профиля не было. Средний койко-день у всех пациентов составил 4,4 ± 2,4 дня.

Нежелательные явления. Нежелательных явлений не отмечено.

В одном случае у пациентки с СД 2-го типа выполнена ревизионная бариатрическая операция – MGB-OAGB после продольной резекции желудка в связи с рецидивом ожирения. Перед первой операцией вес пациентки был 110 кг, ИМТ 36,8 кг/м², пациентка принимала три ПССП в комбинации с инсулином длительного действия (Левемир, 25 ЕД/сут.). На этом фоне уровень гликемии крови натощак составил 12,3 ммоль/л, HbA1c – 10,2 %, целевой HbA1c < 7 %. В стационаре выполнена предоперационная подготовка с целью нормализации уровня гликемии короткими формами инсулина. После про-

дольной резекции желудка через 10 мес. максимальный %EWL – 78,8, %TWL – 24,5, уровень гликемии крови натощак – 6,0 ммоль/л, HbA1c – 5,9 %. Произошла отмена одного из трёх ПССП, отмена пролонгированного инсулина. Достижение целевых значений HbA1c отмечено в течение 6 мес. после операции. Через 47 мес. после ПРЖ зарегистрирован повторный набор до 103 кг, ИМТ – 34,4 кг/м², HbA1c – 6,3 %. Выполнена ревизионная бариатрическая процедура: продольная резекция желудка в MGB-OAGB. На момент наблюдения вес пациентки – 90 кг, ИМТ – 30,1 кг/м², %EWL – 25,5, %TWL – 12,6 от значений перед второй операцией; гликемия натощак – 5,9 ммоль/л, HbA1c – 6,0 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование является пилотным и призвано оценить целесообразность проведения более мощных исследований в дальнейшем, которые включали бы в себя большее количество пациентов, более длительный период наблюдения, контрольную группу (пациенты с гастрешунтирующими операциями).

Резюме основного результата исследования. Продольная резекция желудка демонстрирует уверенные результаты в снижении веса у пациентов с ожирением. Также имеющиеся метаболические эффекты данной операции позволяют рекомендовать её как операцию выбора пациентам с СД 2-го типа и НТГ при тщательной клинической оценке пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты проведенного исследования свидетельствуют о несомненном преимуществе продольной резекции желудка как в отношении снижения массы тела, так и в части компенсации сахарного диабета 2-го типа и НТГ. Улучшение результатов хирургического лечения данной группы пациентов возможно путём рационального выбора вида хирургической операции. Выполненное исследование показывает целесообразность дальнейшего изучения данной проблемы и проведения более мощных исследований.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА

1. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 5-year outcomes. *N Engl J Med.* 2017; 376(7): 641-651. doi: 10.1056/NEJMoa1600869
2. Affinati AH, Esfandiari NH, Oral EA, Kraftson AT. Bariatric surgery in the treatment of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019; 19(12): 156. doi: 10.1007/s11892-019-1269-4
3. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Capristo E, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2021; 397(10271): 293-304. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32649-0
4. Cummings DE, Rubino F. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia.* 2018; 61(2): 257-264. doi: 10.1007/s00125-017-4513-y
5. Aminian A. Bariatric procedure selection in patients with type 2 diabetes: Choice between Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2020; 16(2): 332-339. doi: 10.1016/j.soard.2019.11.013
6. Osland E, Yunus RM, Khan S, Memon B, Memon MA. Diabetes improvement and resolution following laparoscopic vertical sleeve gastrectomy (LVSG) versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB) procedures: A systematic review of randomized controlled trials. *Surg Endosc.* 2017; 31(4): 1952-1963. doi: 10.1007/s00464-016-5202-5
7. Gu J, Vergis A. Diabetes improvement and bariatric surgery-review of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass vs. laparoscopic vertical sleeve gastrectomy. *Ann Transl Med.* 2020; 8(Suppl 1): S10. doi: 10.21037/atm.2020.01.47
8. Benaiges D, Más-Lorenzo A, Goday A, Ramon JM, Chillarón JJ, Pedro-Botet J, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: More than a restrictive bariatric surgery procedure? *World J Gastroenterol.* 2015; 21(41): 11804-11814. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11804
9. Switzer NJ, Prasad S, Debru E, Church N, Mitchell P, Gill RS. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: A systematic review of long-term outcomes. *Obes Surg.* 2016; 26(7): 1616-1621. doi: 10.1007/s11695-016-2188-y
10. Han Y, Jia Y, Wang H, Cao L, Zhao Y. Comparative analysis of weight loss and resolution of comorbidities between laparo-

scopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass: A systematic review and meta-analysis based on 18 studies. *Int J Surg.* 2020; 76: 101-110. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.02.035

11. Li M, Zeng N, Liu Y, Yan W, Zhang S, Wu L, et al. The choice of gastric bypass or sleeve gastrectomy for patients stratified by diabetes duration and body mass index (BMI) level: Results from a national registry and meta-analysis. *Obes Surg.* 2021; 31(9): 3975-3989. doi: 10.1007/s11695-021-05459-x

12. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Шестакова Е.А., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм.* 2018; 15(1): 53-70. doi: 10.14341/OMET2018153-70

13. Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, Busetto L, Godorja D, Iossa A, et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: Update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc.* 2020; 34(6): 2332-2358. doi: 10.1007/s00464-020-07555-y

REFERENCES

1. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 5-year outcomes. *N Engl J Med.* 2017; 376(7): 641-651. doi: 10.1056/NEJMoa1600869
2. Affinati AH, Esfandiari NH, Oral EA, Kraftson AT. Bariatric surgery in the treatment of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019; 19(12): 156. doi: 10.1007/s11892-019-1269-4
3. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Capristo E, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2021; 397(10271): 293-304. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32649-0
4. Cummings DE, Rubino F. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia.* 2018; 61(2): 257-264. doi: 10.1007/s00125-017-4513-y
5. Aminian A. Bariatric procedure selection in patients with type 2 diabetes: Choice between Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2020; 16(2): 332-339. doi: 10.1016/j.soard.2019.11.013
6. Osland E, Yunus RM, Khan S, Memon B, Memon MA. Diabetes improvement and resolution following laparoscopic vertical sleeve gastrectomy (LVSG) versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB) procedures: A systematic review of randomized controlled trials. *Surg Endosc.* 2017; 31(4): 1952-1963. doi: 10.1007/s00464-016-5202-5
7. Gu J, Vergis A. Diabetes improvement and bariatric surgery-review of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass vs. laparoscopic vertical sleeve gastrectomy. *Ann Transl Med.* 2020; 8(Suppl 1): S10. doi: 10.21037/atm.2020.01.47
8. Benaiges D, Más-Lorenzo A, Goday A, Ramon JM, Chillarón JJ, Pedro-Botet J, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: More than a restrictive bariatric surgery procedure? *World J Gastroenterol.* 2015; 21(41): 11804-11814. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11804

9. Switzer NJ, Prasad S, Debru E, Church N, Mitchell P, Gill RS. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: A systematic review of long-term outcomes. *Obes Surg.* 2016; 26(7): 1616-1621. doi: 10.1007/s11695-016-2188-y
10. Han Y, Jia Y, Wang H, Cao L, Zhao Y. Comparative analysis of weight loss and resolution of comorbidities between laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass: A systematic review and meta-analysis based on 18 studies. *Int J Surg.* 2020; 76: 101-110. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.02.035
11. Li M, Zeng N, Liu Y, Yan W, Zhang S, Wu L, et al. The choice of gastric bypass or sleeve gastrectomy for patients stratified by diabetes duration and body mass index (BMI) level: Results from a national registry and meta-analysis. *Obes Surg.* 2021; 31(9): 3975-3989. doi: 10.1007/s11695-021-05459-x
12. Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, Troshina EA, Mazurina NV, Shestakova EA, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism.* 2018; 15(1): 53-70. (In Russ.). doi: 10.14341/OMET2018153-70
13. Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, Busetto L, Goroja D, Iossa A, et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: Update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc.* 2020; 34(6): 2332-2358. doi: 10.1007/s00464-020-07555-y

Сведения об авторах

Колядко Павел Васильевич – врач-хирург, бариатрический хирург, хирургическое отделение № 3, БУ «Нижевартовская окружная клиническая больница», e-mail: SuperLancet@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5635-0929>

Деговцов Евгений Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. Н.С. Макохи, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: edego@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0385-8232>

Колядко Василий Павлович – врач-хирург, онколог, заведующий хирургическим отделением № 3, БУ «Нижевартовская окружная клиническая больница», e-mail: kolyadko65@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6684-5634>

Никитина Юлия Павловна – врач-эндокринолог, БУ «Нижевартовская окружная клиническая больница», e-mail: nikitinajp@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9958-8857>

Сатинов Алексей Владимирович – врач-хирург, колопроктолог, главный врач, БУ «Нижевартовская окружная клиническая больница», e-mail: asatinov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0562-3656>

Information about the authors

Pavel V. Kolyadko – General Surgeon, Bariatric Surgeon at the Surgical Department No. 3, Nizhnevartovsk District Clinical Hospital, e-mail: SuperLancet@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5635-0929>

Evgeny N. Degovtsov – Dr. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Advanced Level Surgery named after N.S. Makokha, Omsk State Medical University, e-mail: kolyadko65@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0385-8232>

Vasilii P. Kolyadko – General Surgeon, Oncologist, Head of the Surgical Department No. 3, Nizhnevartovsk District Clinical Hospital, e-mail: kolyadko65@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6684-5634>

Yulia P. Nikitina – Endocrinologist, Nizhnevartovsk District Clinical Hospital, e-mail: nikitinajp@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9958-8857>

Aleksei V. Satinov – General Surgeon, Coloproctologist, Head Physician, Nizhnevartovsk District Clinical Hospital, e-mail: asatinov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0562-3656>

ЭКОНОМИКА И МЕНЕДЖМЕНТ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ ECONOMICS AND MANAGEMENT IN PUBLIC HEALTH SERVICE

ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ С НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ СОБЫТИЯМИ В СИСТЕМЕ ВНУТРЕННЕГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Колядо Е.В.^{1,2},
Пелеганчук В.А.^{1,2},
Шульц Т.Е.¹,
Повалихин А.Н.¹,
Лазарева В.В.¹

¹ ФГБУ «Федеральный центр
травматологии, ортопедии
и эндопротезирования»

Минздрава России (656045, г. Барнаул,
ул. Ляпидевского, 1/3, Россия)

² ФГБОУ ВО «Алтайский государственный
медицинский университет»
Минздрава России (656038, г. Барнаул,
просп. Ленина, 40, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Повалихин Антон Николаевич,
e-mail: obez2003@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Медицинские организации обязаны соблюдать условия для безопасного оказания медицинской помощи пациентам и работы сотрудников.

Применение эффективной модели внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, дающей реальный результат, – это действующее лицензионное требование ко всем медицинским организациям.

Внедрение риск-ориентированного подхода к управлению качеством и безопасностью медицинской деятельности – важная составляющая современного этапа функционирования здравоохранения РФ.

Необходимо точно знать и идентифицировать источники потенциальной опасности внутри учреждения, учитывать и анализировать все нежелательные события и инциденты, которые возникают в процессе деятельности медицинской организации, причины и следствия, прогнозировать возможное наступление и своевременно принимать профилактические управленческие меры для их предотвращения.

Задачами цифровой трансформации в здравоохранении РФ являются создание единого цифрового контура, переход к электронному документообороту, сокращение временных затрат медицинских работников, не связанных непосредственно с оказанием медицинской помощи.

Внедрение принципов пациенто-центричности и цифровизации – абсолютный тренд современного этапа развития здравоохранения в РФ. Необходимость создания в медицинской организации современной системы учёта и анализа данных по нежелательным событиям направлена на реализацию трендов развития современной клиники и обеспечения безопасности пациентов и сотрудников.

В статье представлен опыт ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Барнаул) по созданию системы работы с нежелательными событиями и принятия управленческих решений по их устранению и предупреждению с применением современных цифровых технологий, что позволило получить достоверное снижение частоты нежелательных событий за 2,5 года.

Ключевые слова: нежелательные события в медицинской деятельности, внутренний контроль качества и безопасности медицинской деятельности, цифровые технологии в здравоохранении

Для цитирования: Колядо Е.В., Пелеганчук В.А., Шульц Т.Е., Повалихин А.Н., Лазарева В.В. Организация работы с нежелательными событиями в системе внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности с применением цифровых технологий. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 218-227. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.22

Статья получена: 08.08.2022

Статья принята: 17.01.2023

Статья опубликована: 02.03.2023

ORGANIZATION OF WORK WITH UNDESIRED EVENTS WITHIN THE SYSTEM OF MEDICAL ACTIVITIES QUALITY AND SAFETY INTERNAL CONTROL WITH THE USE OF DIGITAL TECHNOLOGY

Kolyado E.V.^{1,2},
Peleganchuk V.A.^{1,2},
Shults T.E.¹,
Povalikhin A.N.¹,
Lazareva V.V.¹

¹ Federal Center for Traumatology,
Orthopedics and Endoprosthesis
(Lyapidevskogo str. 1/3, Barnaul 656045,
Russian Federation)

² Altai State Medical University
(Lenina ave. 40, Barnaul 656038,
Russian Federation)

Corresponding author:
Anton N. Povalikhin,
e-mail: obez2003@gmail.com

ABSTRACT

In accordance with the current legislation a healthcare organization shall be obliged to provide conditions for safe delivery of healthcare to patients and medical personnel performance.

Implementation of effective model of medical activities quality and safety internal control producing meaningful result is a current license requirement to a healthcare organization.

Implementation of risk-oriented approach to medical activities quality and safety management is an important constituent of modern stage of the Russian Federation healthcare functioning.

It is necessary to understand sources of potential hazard within an organization, consider and analyze all undesired events and incidents arising in the process of a healthcare organization functioning and their reasons, take preventive measures to avoid them.

The tasks of digital transformation in the Russian Federation healthcare are development of integrated digital contour, transition to electronic document flow, reduction of medical personnel's time expenditure not involving delivery of healthcare.

Implementation of customer centricity and digitalization principles is an absolute trend of modern stage of development of the Russian Federation healthcare. It determines necessity of development of present-day accounting and analyzing data system on undesired events in a healthcare organization.

The article presents the experiment of Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthesis (Barnaul, Russian Federation) in establishing system of work with undesired events and managerial decision-making on their avoidance and prevention with the use of present-day digital technology resulting in credible frequency reduction of undesired events in the space of 2.5 years.

Key words: *undesired events in medical activities, medical activities quality and safety internal control, digital technology in healthcare*

Received: 08.08.2022
Accepted: 17.01.2023
Published: 02.03.2023

For citation: Kolyado E.V., Peleganchuk V.A., Shults T.E., Povalikhin A.N., Lazareva V.V. Organization of work with undesired events within the system of medical activities quality and safety internal control with the use of digital technology. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 218-227. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.22

ВВЕДЕНИЕ

Обеспечение качества и безопасности медицинской деятельности остаётся одним из актуальных вопросов отечественного здравоохранения в современных условиях, несмотря на проводимые в данной сфере исследования и предлагаемые многочисленные подходы к решению данной проблемы [1].

На современном этапе развития здравоохранения Российской Федерации усилены требования к качеству оказания медицинской помощи и безопасности медицинской деятельности, сформированы требования к системе внутреннего контроля, что реализовано в последних изменениях нормативно-правового регулирования [2]. Применение эффективной модели внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, дающей реальный результат, – это, в том числе, действующее лицензионное требование к медицинской организации [3].

Внутренний контроль качества и безопасности медицинской деятельности осуществляется с целью обеспечения прав граждан на получение медицинской помощи необходимого объёма и надлежащего качества в соответствии с действующим законодательством и соблюдением обязательных требований к обеспечению качества и безопасности медицинской деятельности [1].

Для реализации данной цели медицинской организации необходимо создать эффективную систему внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, основанную на действующих нормативно-правовых требованиях и современных технологиях, в том числе цифровых.

Результаты первичных аудитов состояния качества и безопасности медицинской деятельности 30 медицинских организаций в 11 регионах Российской Федерации мультимедийными рабочими группами экспертов выявили имеющиеся системные проблемы в организации работы и отсутствие единых подходов практически по всем разделам данного направления в целом и по организации учёта и анализа нежелательных событий в частности [4].

Медицинская деятельность относится к категории отраслей очень высокого риска. Управление рисками помогает предупредить, минимизировать или исключить возможный вред жизни и здоровью пациентов и персонала. Внедрение риск-ориентированного подхода к управлению качеством и безопасностью медицинской деятельности – важная составляющая современного этапа функционирования здравоохранения России. Менеджмент риска является составляющей частью управления организацией и имеет фундаментальное значение [1, 5, 6].

Обзорные данные разных авторов фиксировали удельный вес установленных нежелательных событий при осуществлении медицинской деятельности от 2,9 до 16,6 % от всех госпитализированных пациентов при анализе до 30 000 медицинских карт стационарного больного [7].

Системы организации отчётности о нежелательных событиях и ошибках в сфере здравоохранения, функци-

онирующие во многих зарубежных странах, отличаются своей организационной структурой (государственные, частные, общественные – агентства, фонды, профильные министерства и комитеты, в которые все медицинские организации страны обязаны отправлять свои сведения), но почти везде они имеют национальный либо правительственный статус, в большинстве стран действует законодательство, предусматривающее конфиденциальность сведений, содержащихся в отчётах. Однако проведённые социологические опросы показали, что около 70 % населения хотели бы иметь свободный доступ к информации о нежелательных событиях в здравоохранении и медицинских организациях [8].

В Указе Президента Российской Федерации от 21.07.2020 № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года» две из пяти национальных целей развития РФ посвящены сохранению здоровья населения и цифровой трансформации. Основным принципом управления во всех отраслях государства установлена ориентация на общественный результат для людей, достижение показателей национальных целей развития. Ориентация на результат предполагает и создание системы управления рисками – их своевременное выявление и формирование мер по их предотвращению и смягчению последствий.

Внедрение принципов клиентоцентричности, цифровизации – повышение качества жизни и уровня доверия граждан, изменения подходов к работе с людьми для решения их жизненных ситуаций, проактивного информирования о новых возможностях, в том числе, за счёт внедрения новых цифровых решений – абсолютный тренд современного этапа развития различных отраслей в Российской Федерации [9, 10, 11].

Требования граждан к качеству государственных услуг, в целом к качеству жизни – жилью, медицине, образованию – постоянно возрастают, причём рост запросов населения опережает скорость происходящих изменений [9]. Защита прав пациентов, деятельность правозащитных организаций приобрели отдельную направленность и степень напряжённости. Цифровые технологии создают новые возможности, кроме того, цифровизация повышает доступность услуг [9].

Стратегической целью в развитии современной медицины является создание единого цифрового контура на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) и управление показателями достижения целей в режиме инцидент-менеджмента [12, 13].

Основными задачами цифровой трансформации являются переход к электронному документообороту в здравоохранении Российской Федерации; сокращение временных потерь медицинских работников, не связанных непосредственно с оказанием медицинской помощи. Вместе с тем проблемами текущего состояния здравоохранения, возможными к решению при цифровизации, являются слабое управление данными из-за отсутствия интегрированных приложений, единой среды управления справочной и нормативной информацией; повышенная нагрузка на медицинских работников

как следствие работы с несколькими системами и большим объёмом ручного ввода данных, необходимостью ведения документации, в том числе медицинской, в бумажной форме; длительные сроки, сложности разработки и реализации «сквозных» сервисов и бизнес-процессов вследствие необходимости интеграции нескольких информационных систем, реестров и регистров; разобщённость информационных систем в сфере здравоохранения, отсутствие единых стандартов информационно-взаимодействия; ограниченность меведомственно-го электронного взаимодействия [12].

Счётная палата Российской Федерации в 2022 г. проанализировала текущее состояние информатизации здравоохранения и выявила ряд проблем, которые тормозят цифровую трансформацию данной сферы [14]. На качестве данных отрицательно сказывается необходимость многократного ввода информации. Как показала проверка, медикам приходится вводить данные о пациенте одновременно в несколько не связанных друг с другом информационных систем. Недостаточная формализация процессов, осуществляемых в медицинских организациях, значительно препятствует их автоматизации и цифровой трансформации, а также приводит к различным подходам регионов и медицинских организаций к реализации функционалов информационных систем в сфере здравоохранения. Информационные технологии как инструмент, помимо решения задач контроля и учёта, должны обеспечить снижение трудозатрат медицинских работников. Внедрение информационных систем без отказа от бумажного документооборота значительно снижает производительность труда медперсонала, создавая при этом дополнительную нагрузку для врачей. Почти 90 % врачей, опрошенных в рамках проверки, уверены, что цифровизация нужна. При этом на данный момент эффект от информатизации отметили только 30 % медицинских работников, которым стало проще работать с документами пациента, по наблюдениям 27 % сократились и временные затраты на работу [14].

Архитектура цифровых систем Минздрава России, Федерального фонда обязательного медицинского страхования и иных ведомств, а также требования к региональным системам должна максимально обеспечивать бесшовную интеграцию и создание единого информационного пространства в здравоохранении, ключевой вопрос унификации бизнес-процессов на основе единых справочников, моделей данных, регистров необходимо решать оперативно в максимально короткие сроки.

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ УЧЁТА И АНАЛИЗА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ СОБЫТИЙ В РАМКАХ ВНУТРЕННЕГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Основными задачами внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности являются совершенствование подходов к осуществлению ме-

дицинской деятельности для предупреждения, выявления и предотвращения рисков, создающих угрозу жизни и здоровью граждан, и минимизации последствий их наступления, предупреждение нарушений при оказании медицинской помощи, принятие управленческих решений по совершенствованию подходов к осуществлению медицинской деятельности [2].

Одним из мероприятий, осуществляемых в рамках внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, является учёт нежелательных событий при осуществлении медицинской деятельности (фактов и обстоятельств, создающих угрозу причинения или повлёкших причинение вреда жизни и здоровью граждан и (или) медицинских работников, а также приведших к удлинению сроков оказания медицинской помощи) [2, 15].

В сфере здравоохранения многие процессы не имеют нормативно-правового регулирования, и их реализация различается между медицинскими организациями и регионами, что усложняет их дальнейшую автоматизацию посредством информационных систем. Это приводит к различному подходу в реализации функционала модулей государственных и медицинских информационных систем в субъектах Российской Федерации, в медицинских организациях и усложняет «сквозной» обмен информацией.

Порядок учёта и анализа нежелательных событий при осуществлении медицинской деятельности не регламентирован федеральным законодательством как процесс в целом (порядок сообщения, порядок учёта и анализа, рассмотрения, иное), регламентация данного вопроса есть в международных стандартах, что вызывает определённые трудности, применяются разные подходы в организациях при реализации данных мероприятий [16].

Отсутствует исчерпывающий универсальный классификатор нежелательных событий при осуществлении медицинской деятельности, который медицинские организации могли бы взять за основу для целей организации внутреннего учёта и анализа показателей, формирования унифицированной отчётности, адаптировав его под специфику своего учреждения.

Имеется регламентация отдельных тематических направлений, которая недостаточно гармонизирована между собой для целей процессного подхода: приказом Росздравнадзора от 20.05.2021 № 4513 утверждена классификация неблагоприятных событий, связанных с обращением медицинских изделий; приказом Минздрава России от 29.11.2021 № 1108н утверждён порядок выявления и регистрации случаев возникновения инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), номенклатуры ИСМП, подлежащих выявлению и регистрации в медицинской организации; приказом Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 утверждён порядок осуществления фармаконадзора; приказом Минздрава России от 19.10.2020 № 1113н утверждён порядок сообщения субъектами обращения медицинских изделий о фактах и об обстоятельствах, создающих угрозу жизни и здоровью граждан и медицинских

работников при применении и эксплуатации медицинских изделий; вместе с тем спектр и перечень нежелательных событий гораздо шире, что требует систематизации на федеральном уровне [17–20].

Мировые тренды цифровой трансформации отрасли здравоохранения и приоритетные направления развития данных технологий позволяют отнести электронные системы учёта и анализа к разделу предиктивной аналитики (Predictive Analytics) – умное использование данных, прогнозное моделирование будущих событий, поддержка и обоснование принятия управленческих решений [21].

По мнению экспертов, медицинские информационные технологии (МИТ) являются самыми эффективными инструментами повышения качества, эффективности, безопасности медицинской помощи, но вместе с тем и наиболее дорогими. Исследования показывают, что в учреждениях, перешедших на систему электронной отчётности по инцидентам (веб-системы), возрастает частота и своевременность составления отчётов, точность основных показателей и системность организации работы по данному направлению [22].

Важным вопросом, который также представляет традиционную проблему, является система электронного внутриведомственного и межведомственного документооборота для оперативного формирования и предоставления различных форм отчётности в разные ведомства и подразделения, которая, согласно действующему законодательству, должна быть введена в РФ в эксплуатацию 31 декабря 2024 г. [23].

Вышеизложенные доводы стали основанием для постановки цели по созданию в нашей медицинской организации системы учёта и анализа нежелательных событий (НС) для принятия управленческих решений по устранению и предупреждению рисков с применением цифровых технологий, снижения частоты нежелательных событий. Оптимальным решением этого вопроса нам представляется наличие единой цифровой системы в Российской Федерации.

Для реализации данной цели в ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России; г. Барнаул) разработан «Порядок учёта нежелательных событий при осуществлении медицинской деятельности и иных инцидентов», содержащий следующие разделы:

- цели, задачи, принципы работы, классификация и основные определения, примерный перечень НС при осуществлении медицинской деятельности и иных инцидентов (в т. ч. маркеры (признаки) неблагоприятных событий);
- порядок действий по сообщению (регистрации) о НС сотрудниками учреждения, пациентами и посетителями;
- унифицированная форма учёта НС;
- порядок разбора НС, установление вида НС по последствиям;
- порядок расчёта и анализа показателей, мониторинга динамики и тенденций НС по установленным периодам;

- форма плана корректирующих мероприятий, порядок контроля эффективности принятых мер;
- информирование сотрудников, порядок внутреннего обучения персонала, порядок обратной связи.

Система электронного учёта НС (оповещения о происшествиях) представляет собой веб-систему, позволяющую сотрудникам медицинской организации и пациентам добровольно сообщить о произошедших проблемах.

Система интегрирована с внутренней медицинской информационной системой (МИС) и электронной медицинской картой пациента (ЭМК) для автоматического (без участия сотрудников) обнаружения, сообщения и учёта сведений о произошедшем неблагоприятном событии с помощью ключевых показателей-триггеров (критические значения лабораторных и иных инструментальных показателей, объём кровопотери, маркированные медицинские формулировки, зафиксированные в медицинской документации, иное).

Разработанная нами электронная система учёта НС имеет ряд преимуществ:

- незамедлительно, в режиме реального времени автоматически выявляет, самостоятельно регистрирует и сообщает в медицинский чат учреждения о серьёзных инцидентах (исключает наличие «неучтённых» происшествий);
- автоматизирует и упрощает ввод и анализ данных, сокращает время работы сотрудников с данным происшествием по его оформлению (созданы готовые шаблоны) и информированию всех должностных лиц (оперативная информация о НС сразу сообщается в больничный чат);
- минимизирует участие персонала в обнаружении и учёте НС;
- стандартизует порядок и структуру отчётности, процесса анализа причин НС и разработки корректирующих мероприятий;
- помогает улучшать клинические процессы (на основе разработанных СОП и алгоритмов);
- помогает прогнозировать и идентифицировать потенциальные риски.

СИСТЕМА РАБОТЫ С НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ СОБЫТИЯМИ

В ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России (г. Барнаул) функционирует система работы с нежелательными событиями, структурированная по этапам (рис. 1).

Создана программа ЭВМ по учёту нежелательных событий, которая реализована на сайте ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России (г. Барнаул) на платформе Bitrix (содержит 66 учётных параметров).

Первый этап – установление факта происшествия НС, сообщение (регистрация) НС в электронной системе учёта (программа ЭВМ): сотрудники (медицинский и немедицинский персонал, пациенты и посетители), МИС (по установленным триггерам: слова и критические уровни мониторинговых показателей), первичная обработка извещения отделом внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности.

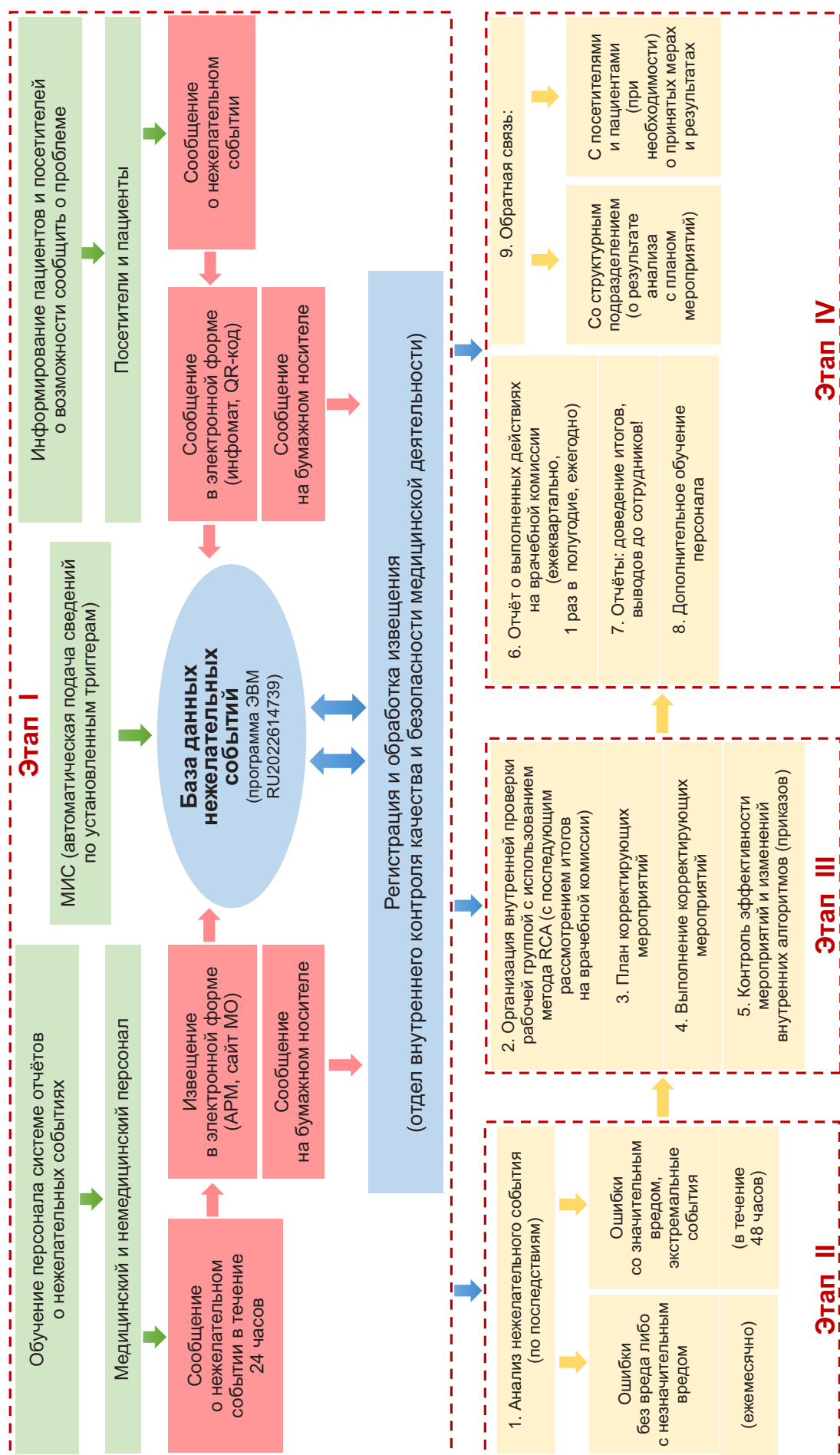


РИС. 1.
Этапы работы с нежелательными событиями в ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России (г. Барнаул)

FIG. 1.
Stages of work with undesired events at the Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics (Barnaul)

Второй этап – анализ НС по последствиям (ошибки без вреда, либо с незначительным вредом, ошибки со значительным вредом и экстремальные события, которые рассматриваются исходя из значимости в течение 48 часов (срочные), либо ежемесячно).

Третий этап – внутренняя проверка НС рабочей группой, методом RCA (root cause analysis – анализ первопричины), подготовка плана и выполнение корректирующих мероприятий, рассмотрение на врачебной комиссии (контроль эффективности), изменения внутренних алгоритмов (приказов).

Четвёртый этап – анализ мониторинговых показателей за установленные периоды, выявление динамики, информирование сотрудников, дополнительное внутреннее обучение персонала, обратная связь с пациентами и посетителями (при необходимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ РАБОТЫ С НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ СОБЫТИЯМИ В РАМКАХ ВНУТРЕННЕГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Проведённые системные организационные мероприятия в рамках внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, основанные на строгом учёте НС с применением цифровых технологий, анализе корневых причин возникновения и разработки комплекса предупредительных мер, позволили снизить в ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России (г. Барнаул) значения основных контрольных мониторинговых показателей НС за 2,5 года (2020–2022 гг.); таким образом, нами были реализованы мероприятия по повышению уровня безопасности для пациентов и сотрудников.

За 2,5 года (2020–2022 гг.) в ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России (г. Барнаул) проанализировано 19 639 случаев госпитализации пациентов по профилям «Травматология и ортопедия», «Нейрохирургия», зарегистрировано 269 нежелательных событий.

24 марта 2022 г. нами успешно завершена процедура государственной регистрации программы для ЭВМ «Учёт нежелательных событий при осуществлении медицинской деятельности» в Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент), которая соответствует требованиям законодательства по информационной безопасности и защите персональных данных. Получено Свидетельство о государственной регистрации (№ 2022614739) [24].

Установлены показатели частоты НС (на 1000 пролеченных) в ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России (г. Барнаул) по утверждённым нами рубрикам внутреннего приказа от большего к меньшему: на первом месте показатель частоты НС – события в процессе лечения пациента – 2,85, на втором месте – иные инциденты (немедицинские) – 2,24, на третьем месте – события, связанные с хирургическими вмешательствами или иными процедурами, – 1,22, на четвёртом месте – маркеры (признаки) неблагоприятных событий при осуществ-

лении медицинской деятельности – 1,02, на пятом месте – события, связанные с применением медицинских изделий, – 0,61, на шестом месте – события, связанные с применением лекарственных средств, – 0,41, на седьмом месте – события, связанные с инфекцией, и события, связанные с проведением анестезиологического пособия, – 0,2 по каждой рубрике.

Все структурные подразделения ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России (г. Барнаул) ранжируются нами по итоговому показателю частоты нежелательных событий от большего показателя к меньшему, формируется рейтинг отделений по показателям НС, который применяется в системе оплаты труда и премировании сотрудников в качестве одного из опорных стимулирующих показателей, установленных локальным правовым актом.

Внедрение системы работы с нежелательными событиями в рамках внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, включающей упорядоченные процедуры регистрации, анализа, контроля, принятия управленческих решений, направленных на предупреждение и улучшение, позволило получить достоверное снижение частоты нежелательных событий в медицинской организации за 2,5 года (рис. 2).

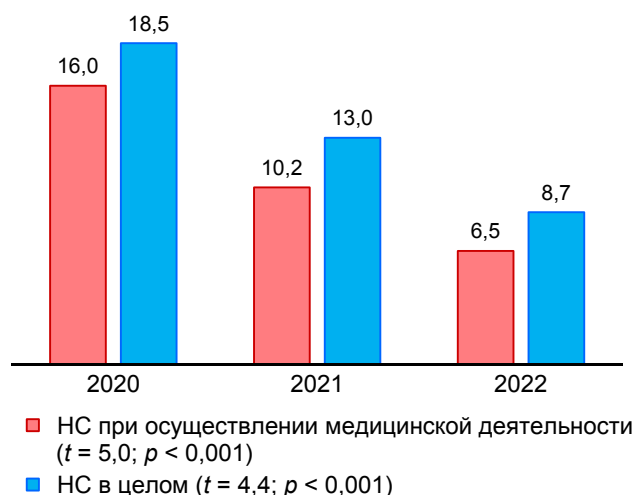


РИС. 2.

Динамика показателей частоты нежелательных событий при осуществлении медицинской деятельности и всех инцидентов в целом за 2020–2022 гг. (на 1000 пролеченных пациентов)

FIG. 2.

Trend data of undesired events frequency in the course of medical activities and other incidents in the years 2020–2022 (for 1000 treated patients)

Нами зарегистрировано снижение показателя частоты НС при осуществлении медицинской деятельности (на 1000 пролеченных пациентов) с 16,0 за 2020 г. до 10,2 за 2021 г. и 6,6 за I полугодие 2022 г. ($p = 0,0001$; $p < 0,001$); снижение показателя частоты НС (в целом, в том числе немедицинских, иных) – с 18,5 за 2020 г. до 13,0 за 2021 г. и 8,7 за I полугодие 2022 г. ($p = 0,0003$; $p < 0,001$).

Таким образом, системный подход по выявлению, учёту, анализу нежелательных событий с применением цифровых технологий, оперативные управленческие мероприятия в рамках внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности позволил успешно достичь цели по снижению частоты нежелательных событий при осуществлении медицинской деятельности за 2,5 года (2020–2022 гг.).

Конфликт интересов

Явные и потенциальные конфликты интересов, связанные с публикацией настоящей статьи, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мурашко М.А., Иванов И.В., Князюк Н.Ф. *Основы обеспечения качества и безопасности медицинской деятельности*. М.; 2020.
2. Приказ Минздрава России от 31.07.2020 № 785н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202010020017>. [дата доступа: 25.07.2022].
3. Постановление Правительства РФ от 01.06.2021 № 852 «О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра «Сколково») и признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации». URL: <https://base.garant.ru/400846456/>. [дата доступа: 03.08.2022].
4. Иванов И.В., Швабский О.Р., Минулин И.Б., Щесюль А.Г. Мониторинг показателей качества и безопасности медицинской деятельности: результаты аудитов 30 медицинских организаций (стационаров). *Менеджмент качества в медицине*. 2018; 2: 28–32.
5. ГОСТ Р ИСО 31000-2019. Национальный стандарт Российской Федерации. Менеджмент риска. Принципы и руководство (утв. и введён в действие приказом Росстандарта от 10.12.2019 № 1379-ст). URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200170125>. [дата доступа: 25.07.2022].
6. Князюк Н.Ф., Бидагаева Т.Г., Хайнуева Г.М., Ким Н.А. Управление рисками медицинской организации. *Здравоохранение*. 2016; 5: 42–51.
7. Маслов М.Г. Ошибки и неблагоприятные события в медицинской деятельности. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2019; 63(6): 339–342. doi: 10.18821/0044-197X-2019-63-6-339-342
8. Фоменко А.Г. Системы отчётности о медицинских ошибках и неблагоприятных событиях в здравоохранении – важнейший элемент укрепления безопасности пациентов. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2008; 2(55): 17–26.
9. Распоряжение Правительства РФ от 01.10.2021 № 2765-р «Об утверждении Единого плана по достижению национальных целей развития Российской Федерации на период до 2024 года и на плановый период до 2030 года». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202110110015>. [дата доступа: 04.08.2022].
10. Перепелова О.В., Петрова И.А. Пациент-центрированность при оказании населению медицинских услуг как ценность и принцип деятельности. *Менеджер здравоохранения*. 2019; 10: 12–17.
11. Шахабов И.В., Мельников Ю.Ю., Смышляев А.В. Ключевые аспекты пациент-ориентированной модели управления медицинской организацией. Научное обозрение. *Медицинские науки*. 2020; 3: 34–38. doi: 10.17513/srms.1112
12. Распоряжение Правительства РФ от 29.12.2021 № 3980-р «Об утверждении стратегического направления в области цифровой трансформации здравоохранения». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112310112>. [дата доступа: 25.07.2022].
13. Указ Президента Российской Федерации от 06.06.2019 № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201906070052>. [дата доступа: 25.07.2022].
14. Отчёт Счётной палаты Российской Федерации о результатах экспертно-аналитического мероприятия «Анализ современного состояния информатизации здравоохранения в условиях концепции создания единого цифрового контура в здравоохранении», утверждён 31.05.2022. URL: <https://ach.gov.ru/checks/zdravookhraneniya-informatizatsia>. [дата доступа: 22.07.2022].
15. Клейменова Е.Б., Яшина Л.П. *Протоколы по обеспечению безопасности медицинской помощи в многопрофильном стационаре*. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 2019.
16. Минулин И.Б., Швабский О.Р., Иванов И.В., Матыцин Н.О., Щелыкина А.А., Таут Д.Ф. Обзор подходов к учёту и анализу нежелательных событий при осуществлении медицинской деятельности. *Менеджер здравоохранения*. 2021; 3: 9–17. doi: 10.21045/1811-0185-2021-3-9-17
17. Приказ Росздравнадзора от 20.05.2021 № 4513 «Об утверждении классификации неблагоприятных событий, связанных с обращением медицинских изделий». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106100019>. [дата доступа: 25.07.2022].
18. Приказ Минздрава России от 29.11.2021 № 1108н «Об утверждении порядка проведения профилактических мероприятий, выявления и регистрации в медицинской организации случаев возникновения инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, номенклатуры инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, подлежащих выявлению и регистрации в медицинской организации». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112310011>. [дата доступа: 27.07.2022].
19. Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора». URL: <https://docs.cntd.ru/document/420394411>. [дата доступа: 28.07.2022].
20. Приказ Минздрава России от 19.10.2020 № 1113н «Об утверждении Порядка сообщения субъектами обращения медицинских изделий обо всех случаях выявления побочных действий, не указанных в инструкции по применению или руководстве по эксплуатации медицинского изделия, о нежелательных реакциях при его применении, об особенностях взаимодействия медицинских изделий между собой, о фактах и об обстоятельствах, создающих угрозу жизни и здоровью граждан и медицинских

работников при применении и эксплуатации медицинских изделий». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202012070057>. [дата доступа: 28.07.2022].

21. Пугачев П.С., Гусев А.В., Кобякова О.С., Кадыров Ф.Н., Гаврилов Д.В., Новицкий Р.Э., Владимирский А.В. Мировые тренды цифровой трансформации отрасли здравоохранения. *Национальное здравоохранение*. 2021; 2(2): 5-12. doi: 10.47093/2713-069X.2021.2.2.5-12

22. Клейменова Е.Б., Яшина Л.П. Роль медицинских информационных технологий в обеспечении безопасности пациентов. *Врачи и информационные технологии*. 2020; 3: 13-24. doi: 10.37690/1811-0193-2020-3-13-24

23. Постановление Правительства РФ от 17.02.2022 № 198 «Об утверждении Положения об информационной системе обеспечения внутриведомственного и межведомственного документооборота и контроля исполнения поручений, в том числе с использованием облачных сервисов». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202202180008>. [дата доступа: 25.07.2022].

24. Пелеганчук В.А., Колядо Е.В., Повалихин А.Н., Суслина Н.А., Шульц Т.Е. Учёт нежелательных событий при осуществлении медицинской деятельности: Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022614739. № 2022612175; заявл. 21.02.2022; пер. 24.03.2022.

REFERENCES

1. Murashko MA, Ivanov IV, Knyazyuk NF. *Basics of quality and safety provision of medical activities*. Moscow; 2020. (In Russ.).

2. Order of the Ministry of Health of Russia No. 785n dd. 31.07.2020 "Concerning approval of Requirements to organization and assurance of medical activities quality and safety internal control". URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202010020017>. [date of access: 25.07.2022]. (In Russ.).

3. Russian Federation Government Decree N 852 dd. 01.06.2021 "Concerning licensing of medical activities (except for within named activities implemented by healthcare organizations and other organizations included in private healthcare system within the territory of Skolkovo Innovation Center)". URL: <https://base.garant.ru/400846456/>. [date of access: 03.08.2022]. (In Russ.).

4. Ivanov IV, Shvabsky OR, Minulin IB, Shchesyl AG. Monitoring of quality indicators of medical activities quality and safety: Audit data of 30 healthcare organizations (in-patient facilities). *Menedzhment kachestva v meditsine*. 2018; 2: 28-32. (In Russ.).

5. GOST R ISO 31000-2019. *National standard of the Russian Federation. Risk management. Principles and guidance*. (Approved and came into force by order N 1379-st dd. 10.12.2019 of Rosstandart (Federal Agency for Technical Regulation and Metrology)). URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200170125>. [date of access: 25.07.2022]. (In Russ.).

6. Knyazyuk NF, Bidagaeva TG, Khaynueva GM, Kim NA. Healthcare organization risk management. *Zdravookhranenie*. 2016; 5: 42-50. (In Russ.).

7. Maslov MG. Errors and undesired events in medical activities. *Health Care of the Russian Federation*. 2019; 63(6): 339-342. (In Russ.). doi: 10.18821/0044-197X-2019-63-6-339-342

8. Fomenko A.G. Medical errors and undesired events reporting systems in healthcare is a key element of promotion of patients'

security. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya*. 2008; 2: 17-26. (In Russ.).

9. Russian Federation Government Resolution N 2765-r dd. 01.10.2021 "Concerning approval of the Common plan for reaching national objectives of the Russian Federation development for the period up to the year 2024 and for the planning period up to the year 2030". URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202110110015>. [date of access: 04.08.2022]. (In Russ.).

10. Perepelova OV, Petrova IA. Patient-centricity during rendering healthcare service to population as a value and principle of activity. *Manager zdravookhraneniya*. 2019; 10: 12-17. (In Russ.).

11. Shakhobov IV, Melnikov YuYu, Smyshlyayev AV. Key aspects of patient-oriented model of healthcare organization management. *Scientific Review. Medical sciences*. 2020; 3: 34-38. (In Russ.).

12. RF Government Resolution N 3980-r dd. 29.12.2021 "Concerning approval of strategic direction in the area of healthcare digital transformation". URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112310112>. [date of access: 25.07.2022]. (In Russ.).

13. Russian Federation Presidential Decree N 254 dd. 06.06.2019 "Concerning development strategy of healthcare in the Russian Federation for the period up to the year 2025". URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201906070052>. [date of access: 25.07.2022]. (In Russ.).

14. Report of Accounting Chamber of the Russian Federation on results of expert and analytic action "Analysis of current state of healthcare informational support in the context of development of integrated digital contour in healthcare", approved on 31.05.2022. URL: <https://ach.gov.ru/checks/zdravookhraneniya-informatizatsia>. [date of access: 22.07.2022]. (In Russ.).

15. Kleymenova YeB, Yashina LP. *Protocols concerning assurance of medical care safety in a multi-speciality hospital*. Moscow: Russian Medical Academy of Continuous Professional Training; 2019. (In Russ.).

16. Minulin IB, Shvabsky OR, Ivanov IV, Matytsin NO, Shcheblykina AA, Taut DF. Review of the approaches to accounting and analysis of undesired events in the course of medical activities. *Manager zdravookhraneniya*. 2021; 3: 9-17. (In Russ.). doi: 10.21045/1811-0185-2021-3-9-17

17. Order of Roszdravnadzor (Federal Service for Supervision in Healthcare) N 4513 dd. 20.05.2021 "Concerning approval of classification of undesired events connected with medical devices circulation". URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106100019>. [date of access: 25.07.2022]. (In Russ.).

18. Order of the Ministry of Health of Russia N 1108n dd. 29.11.2021 "Concerning approval of procedure for preventive activities, revealing and recording at a healthcare organization of cases of infectious diseases connected with delivery of healthcare, nomenclature of infectious diseases connected with delivery of healthcare subject to revealing and recording at a healthcare organization". URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112310011>. [date of access: 27.07.2022]. (In Russ.).

19. Order of Roszdravnadzor (Federal Service for Supervision in Healthcare) N 1071 dd. 15.02.2017 "Concerning approval of Procedure for pharmacovigilance". URL: <https://docs.cntd.ru/document/420394411>. [date of access: 28.07.2022]. (In Russ.).

20. Order of the Ministry of Health of Russia N 1113n dd. 19.10.2020 "Concerning approval of Procedure for reporting by subjects of medical devices circulation of all cases of revealing side effects not indicated in product instructions or operation manual

of a medical device, of adverse reactions during its use, of special aspects of medical devices interaction, of facts and circumstances creating danger to life and health of general public and medical personnel during use and operation of medical devices". URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202012070057>. [date of access: 28.07.2022]. (In Russ.).

21. Pugachev PS, Gusev AV, Kobyakova OS, Kadyrov FN, Gavrilov DV, Novitsky RE, Vladzimirskiy AV. Global trends of digital transformation of healthcare. *National Health Care (Russia)*. 2021; 2(2): 5-12. (In Russ.). doi: 10.47093/2713-069X.2021.2.2.5-12

22. Kleymenova YeB, Yashina LP. Role of medical information technology in providing patients' safety. *Vrach i informacionnye*

tehnologii. 2020; 3: 13-24. (In Russ.). doi: 10.37690/1811-0193-2020-3-13-24

23. Russian Federation Government Decree N 198 dd. 17.02.2022 "Concerning approval of Regulation on information system for providing intradepartmental and interdepartmental document flow and control of assignments which includes using cloud services". URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202202180008>. [date of access: 25.07.2022]. (In Russ.).

24. Peleganchuk VA, Kolyado YeV, Povalikhin AN, Suslina NA, Shults TE. *Sentinel event recording in medical care*: Computer program registration certificate No. 2022614739. 24.03.2022. (In Russ.).

Сведения об авторах

Колядо Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по организационно-методической работе, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России; доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: centricmed@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5606-6963>

Пелеганчук Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, главный врач, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и вертебрологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: pva-barnaul@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2386-4421>

Шульц Татьяна Ергартовна – заведующая отделом внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, e-mail: taniashults@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8975-1833>

Повалихин Антон Николаевич – начальник отдела информационных технологий, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, e-mail: obez2003@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3645-3023>

Лазарева Виктория Викторовна – заведующая организационно-методическим отделом, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, e-mail: viklazareva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9976-3862>

Information about the authors

Yelena V. Kolyado – Cand. Sc. (Med.), Deputy Chief Physician for Organizational and Methodical Work, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics; Associate Professor at the Department of Public Health and Healthcare, Altai State Medical University, e-mail: centricmed@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5606-6963>

Vladimir A. Peleganchuk – Dr. Sc. (Med.), Chief Physician, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics; Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Vertebrology, Altai State Medical University, e-mail: pva-barnaul@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2386-4421>

Tatyana E. Shults – Head of the Department of Internal Quality Control and Safety of Medical Activities, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, e-mail: taniashults@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8975-1833>

Anton N. Povalikhin – Head of the Department of Information Technologies, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, e-mail: obez2003@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3645-3023>

Viktoriya V. Lazareva – Head of the Organizational and Methodological Department, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, e-mail: viklazareva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9976-3862>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕЛЕЗЁНКИ У МЫШЕЙ, ЗАРАЖЁННЫХ ГРИППОМ, НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ САПОНИНА ТАУРОЗИДА Sx1

Малыгина В.Ю.,
Сатаева Т.П.,
Макалиш Т.П.,
Кальфа М.А.,
Кубышкин А.В.,
Рыбалко С.Ю.,
Кирсанова М.А.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского»
(295000, г. Симферополь, б-р Ленина, 5-7,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Сатаева Татьяна Павловна,
e-mail: tanzcool@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Известно, что вирусные инфекции вызывают дисбаланс системы интерферонов, угнетение клеточных и фагоцитарных реакций организма. Одним из возможных решений проблемы лечения гриппа может явиться применение отечественных иммуномодуляторов растительного происхождения, поскольку вирусы гриппа оказывают супрессивное действие на клеточный иммунитет и систему интерферонов.

Цель исследования. Оценить влияние перорального введения сапонины таурозида Sx1, полученного из листьев крымского плюща, на гистологические изменения селезёнки мышей, заражённых вирусом гриппа A/WSN/1/33(H1N1).

Материал и методы. Использовали 78 самцов мышей линии BALB/c весом 16–18 г, разделённых на группы: контрольная, здоровые животные (K; n = 12); контрольная, здоровые животные, получавшие сапонин (KS; n = 22); животные, заражённые вирусом гриппа A/WSN/1/33(H1N1) (V; n = 22); животные, заражённые вирусом гриппа A/WSN/1/33(H1N1) и получавшие сапонин таурозид Sx1 дважды в день в течение 3 дней после заражения (SV; n = 22). Гистологические исследования селезёнки проводили на 4-й (подгруппы V, SV, KS) и 14-й день (2V, 2SV, 2KS).

Результаты. В ткани селезёнки подгруппы KS отмечалась выраженная гиперплазия белой пульпы в виде расширения лимфоидных узелков. На 4-й день в подгруппе KS наблюдалось статистически значимое увеличение общей площади лимфоидных узелков по сравнению с подгруппой K в 3,9 раза. В подгруппе V отмечалось резкое уменьшение площади белой пульпы. В подгруппе 2V зоны лимфоидных узелков были практически неразличимы. На фоне коррекции в подгруппах SV и 2SV повреждающее воздействие вируса было выражено значительно меньше: площадь лимфоидных узелков увеличивалась в 2,7 раза в подгруппе 2SV по сравнению с 2V.

Заключение. Инфицирование вирусом гриппа H1N1 приводит к компенсаторной активации иммунного ответа, однако на 14-е сутки наблюдается выраженное истощение белой пульпы селезёнки. Введение сапонины таурозида Sx1 положительно влияет на функциональную активность селезёнки за счёт прироста площади белой пульпы.

Ключевые слова: тритерпеновый сапонин, вирус гриппа, селезёнка, иммуномодуляция

Статья получена: 27.04.2022
Статья принята: 19.01.2023
Статья опубликована: 02.03.2023

Для цитирования: Малыгина В.Ю., Сатаева Т.П., Макалиш Т.П., Кальфа М.А., Кубышкин А.В., Рыбалко С.Ю., Кирсанова М.А. Патологические изменения селезёнки у мышей, заражённых гриппом, на фоне применения сапонины таурозида Sx1. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 228-238. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.23

PATHOLOGICAL CHANGES OF THE SPLEEN IN MICE INFECTED WITH INFLUENZA AGAINST THE BACKGROUND OF THE USE OF SAPONIN TAUROSIDE Sx1

Malygina V.Yu.,
Sataieva T.P.,
Makalish T.P.,
Kalfa M.A.,
Kubyshkin A.V.,
Rybalko S.Yu.,
Kirsanova M.A.

V.I. Vernadsky Crimean Federal University
(Lenina blvd 5-7, Simferopol 295000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Tatiana P. Sataieva,
e-mail: tanzcool@mail.ru

ABSTRACT

Background. It is well known that viral infections are able to cause an imbalance of the interferon system and inhibition of cellular and phagocytic reactions of the body. One of the possible solutions of the flu treatment problem may be the application of immunomodulators of native plant origin since the influenza virus possesses a suppressive effect on cellular immunity and the interferon system.

The aim. To evaluate the effect of saponin tauroside Sx1 obtained from Crimean ivy leaves on histological changes in the spleen of mice infected with influenza A/WSN/1/33(H1N1) virus.

Material and methods. We used 78 male BALB/c mice weighing 16–18 g which were divided into the groups: control (K; n = 12); healthy animals treated with saponin (KS; n = 22); animals infected with influenza virus A/WSN/1/33(H1N1) (V; n = 22); infected animals treated with saponin tauroside Sx1 twice a day for 3 days (SV; n = 22). Histological studies of the spleen were performed on the 4th (subgroups V, SV, KS) and 14th day (2V, 2SV, 2KS).

Results. The spleen tissue of the KS subgroup demonstrated hyperplasia of the white pulp in the form of lymphoid nodules expansion. On the 4th day in the KS subgroup a statistically significant increase in the total area of the lymphoid nodules by 3.9 times compared to the K subgroup was observed. In subgroup V, there was a sharp decrease in the area of white pulp and in 2V the lymphoid nodules zones were practically indistinguishable. Applied correction in the SV and 2SV subgroups significantly ceased the damaging effect of the virus: the lymphoid nodules area increased by 2.7 times in the 2SV subgroup compared to 2V.

Conclusion. Infection with the H1N1 influenza virus leads to compensatory activation of the immune response, however, on the 14th day, a pronounced depletion of the splenic white pulp occurred. The introduction of saponin tauroside Sx1 enhanced the functional activity of the spleen due to an increase of the white pulp area.

Key words: triterpenoid saponin, influenza virus, spleen, immunomodulation

For citation: Malygina V.Yu., Sataieva T.P., Makalish T.P., Kalfa M.A., Kubyshkin A.V., Rybalko S.Yu., Kirsanova M.A. Pathological changes of the spleen in mice infected with influenza against the background of the use of saponin tauroside Sx1. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 228–238. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.23

Received: 27.04.2022
Accepted: 19.01.2023
Published: 02.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

Грипп, как и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), несомненно, занимает лидирующее место в структуре респираторных инфекционных заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно во всём мире от сезонного гриппа умирает до 646 000 пациентов [1].

В период пандемии новой коронавирусной инфекции опасность гриппа нельзя недооценивать. Грипп по-прежнему остаётся одной из важных проблем здравоохранения и представляет серьёзную угрозу для взрослых и детей всех стран [2]. Согласно оценке экспертов, ежегодная заболеваемость гриппом может охватывать 5–20 % взрослого населения и 20–30 % детского, а в случае возникновения пандемий доля заболевших гриппозной инфекцией способна увеличиваться до 50 % [2]. Известно также, что высокий риск осложнений при гриппе характерен для детей первых лет жизни, взрослых в возрасте 65 лет и старше, беременных, а также лиц с хроническими заболеваниями, что обусловлено иммуносупрессивным эффектом вируса гриппа, который усугубляет тяжесть течения имеющейся хронической соматической нозологии [2]. Ежегодно вирус гриппа мутирует, приобретая устойчивость ко многим противовирусным препаратам, что также приводит к тяжёлым осложнениям и летальным исходам. Показано, что при наличии хронических сердечно-сосудистых или лёгочных заболеваний, а также у лиц, страдающих ожирением, беременных женщин и курильщиков табака, риск летального исхода при гриппе повышается в десятки раз [3–5].

Этиотропные противогриппозные препараты являются основой противовирусной химиотерапии, однако их количество весьма ограничено. Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения России «Грипп у взрослых», в качестве противовирусных препаратов, обладающих прямым противовирусным действием, выделяют четыре препарата: осельтамивир, занамивир, риамиловир и умифеновир [6]. Принимая во внимание широко распространённую резистентность современных штаммов к препаратам адамантанового ряда и высокую вероятность её формирования к ингибиторам нейраминидазы, а также выраженные побочные эффекты от часто применяемых противовирусных препаратов, весьма актуален поиск эффективных и безопасных иммуностимулирующих и противовирусных средств для профилактики и лечения гриппа. Такие препараты не должны существенно зависеть от вирусной изменчивости и обладать универсальными противовирусными свойствами. После купирования острых явлений и вiremии у больных тяжёлыми формами гриппа рекомендуется применение иммуномодуляторов, в том числе растительного происхождения, для стимуляции процессов активации иммунитета и сероконверсии [7, 8].

Сапонины составляют обширную группу растительных гликозидов, которые подавляют развитие грибов, бактерий, вирусов и простейших, стимулируют гуморальный и клеточный иммунитет, а также способны усиливать иммунный ответ при вакцинации [9–11]. При ис-

следовании свойств сапонинов, выделенных из крымского плюща *Hedera taurica* (Hibberd) Carrière, было доказано, что таурозиды H₂, -St-K и -I могут усиливать у мышей синтез антител, а таурозид Sx1 способен подавлять рост грибов рода *Candida* и усиливать резистентность мышей к грибковой инфекции [12, 13]. Доказано, что пероральное введение 200 мкг таурозида Sx1 мышам, инфицированным вирусом гриппа, вызывает 1,5-кратное увеличение их выживаемости по сравнению с выживаемостью заражённых мышей в контроле [14]. При этом тканевые, клеточные и молекулярные механизмы развития иммунного ответа, индуцированного сапонином, а также их влияние на органы иммуногенеза остаются практически не изученными.

Селезёнка – это высокоорганизованный и самый крупный полифункциональный периферический орган иммунной системы, в котором интенсивность иммунных и фильтрационных процессов тесно коррелирует с архитектурой его белой и красной пульпы, а также количественным соотношением площадей, занимаемых функционально различными отделами с их клеточным составом. При этом селезёнка проявляет высокую степень реактивности с цитологической перестройкой её иммунокомпетентных структур под влиянием различных эндо- и экзогенных факторов, в том числе на фоне инфекции. Известно, что отсутствие селезёнки вызывает повышенную восприимчивость к системным бактериальным инфекциям, при этом роль селезёнки в противовирусном иммунитете изучена менее хорошо [15].

Данные других исследователей указывают на то, что селезёнка крыс способна реагировать на введение иммуномодуляторов выраженными морфологическими изменениями, что, как правило, сопровождается гиперплазией В-зависимых зон [16]. Таким образом, выбор селезёнки в качестве экспериментальной модели для оценки эффективности иммуномодулирующего воздействия обоснован тем, что она принимает участие практически во всех иммунных и гемопоэтических процессах, являясь центром антигензависимой пролиферации и дифференцировки компонентов как клеточного, так и гуморального иммунного ответа, его активации, а также продукции и секреции специфических иммуноглобулинов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние перорального введения сапонины таурозида Sx1, полученного из листьев крымского плюща, на гистологические изменения селезёнки мышей, зараженных вирусом гриппа A/WSN/1/33(H1N1) на разных сроках гриппозной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали вирус гриппа (ВГ) A/WSN/1/33(H1N1), адаптированный к мышам. Исходный штамм ВГ был получен из коллекции НИИ вирусологии

логии им. Д.И. Ивановского РАМН (Москва). Адаптация ВГ к мышам и получение летального штамма были проведены при многократном пассировании вируса через лёгкие животных [17]. Исходную вирусосодержащую жидкость вводили мышам интраназально под лёгким эфирным наркозом. Через 3 суток у животных извлекали лёгкие и в стерильных условиях получали гомогенат лёгочной ткани, после центрифугирования надосадочную жидкость интраназально вводили мышам. Процедуру повторяли трижды, последний гомогенат лёгких вводили 10-дневным куриным эмбрионам с целью накопления вируса. После шести серий аналогичных пассажей на мышах и куриных эмбрионах полученная аллантаоисная жидкость содержала летальный для мышей вирус гриппа. Содержание вируса в материале тестировали в реакции гемагглютинации с куриными эритроцитами [17]. В результате адаптации вируса к репродукции лёгких мышей была получена летальная гриппозная модель, которая в дальнейшем была использована в наших исследованиях. В РТГА с куриными эритроцитами была определена динамика накопления титров антигемагглютининовых антител в сыворотках заражённых животных на 4-й, 7-й, 14-й и 18-й день после заражения. Также была изучена динамика накопления вируса гриппа в лёгких мышей на 2–6-е дни после заражения. Было установлено, что на 4-й день после заражения ВГ титр антигемагглютининовых антител составлял $80 \pm 15,1$. Инфекционный титр вируса в лёгких мышей на этом же сроке инфекции составлял $2,2 \times 10^3$. К 14-му дню эксперимента титр антител возрастал практически в 4 раза и составлял $213,3 \pm 53,3$. Средняя продолжительность жизни мышей при проведении экспериментов составляла от $9,9 \pm 1,3$ до $11,5 \pm 2,1$ дня в зависимости от веса и возраста животных [14].

В эксперименте использовали 78 самцов мышей линии BALB/c без внешних патологических признаков, весом 16–18 г и возрастом 4–6 недель. Их разделили на следующие группы и подгруппы:

1. Здоровые животные, являющиеся контрольной группой: подгруппа К, получавшая перорально 50 мкл физраствора на протяжении 3 дней, выведенная из эксперимента на 4-й день ($n = 6$), и подгруппа 2К, получавшая перорально физраствор по той же схеме, выведенная из эксперимента на 14-й день ($n = 6$).

2. Здоровые животные, получавшие перорально сапонин на протяжении 3 дней с концентрацией 5 мг/мл (доза 200 мкг/мышь/день): подгруппа КS, выведенная из эксперимента на 4-й день ($n = 11$), и подгруппа 2KS, получавшая сапонин по той же схеме, выведенная из эксперимента на 14-й день ($n = 11$).

3. Животные, зараженные интраназально вирусом гриппа A/WSN/1/33(H1N1) без проводимой коррекции: подгруппа V, выведенная из эксперимента на 4-й день ($n = 11$), и подгруппа 2V, выведенная из эксперимента на 14-й день ($n = 11$).

4. Животные, зараженные интраназально вирусом гриппа A/WSN/1/33(H1N1) и получавшие перорально сапонин с концентрацией 5 мг/мл (доза 200 мкг/

мышь/день): подгруппа SV, выведенная из эксперимента на 4-й день ($n = 11$), и подгруппа 2SV, получавшая сапонин по аналогичной схеме и выведенная из эксперимента на 14-й день эксперимента ($n = 11$).

Дизайн исследования

Самцов мышей весом 16–18 г заражали интраназально вирусом гриппа A/WSN/1/33(H1N1) под лёгким эфирным наркозом, вводя 50 мкл аллантаоисной жидкости, содержащей 5 LD₅₀ вируса. В опытах использовали аликвоты одного пула аллантаоисной жидкости, которую замораживали и хранили при -20°C . Клиническими симптомами, подтверждающими развитие вирусной инфекции, являлись прогрессирующая потеря веса и развитие дыхательной недостаточности (учащение дыхания свыше 200 дыхательных движений в минуту с вовлечением вспомогательной мускулатуры, цианоз хвоста, ушей и конечностей). На 4-й и 14-й день после инфицирования животных выводили из эксперимента путём декапитации под эфирной анестезией, затем извлекали селезёнку для дальнейшего исследования.

Использовали терапевтическую схему введения сапонина, которая ранее показала свою эффективность на животных при экспериментальной гриппозной инфекции и противогриппозной вакцинации [13, 14]. В эксперименте применяли тритерпеновый гликозид с формулой 3-O-a-L рамнопиранозил (1→2)-a-L-арабинопиранозид хедерагенина, сокращённо – сапонин таурозид Sx1, выделенный на кафедре физической и аналитической химии Таврического национального университета им. В.И. Вернадского из крымского плюща *H. taurica* профессором В.И. Гришковцом [18, 19].

Гистологические методы исследования

Ткань селезёнки фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине с последующей обработкой в спиртах возрастающей концентрации, заключением в парафин и приготовлением срезов толщиной 4 мкм согласно общепринятым гистологическим методикам [20]. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином для проведения качественной оценки морфологических преобразований с последующей морфометрической оценкой посредством обведения контуров сканов продольных и анатомически цельных гистологических срезов селезёнки, полученных на сканере Leica, световым пером в программе для морфометрического и структурного анализа изображений Aperio Image Scope (Leica Biosystems, США). На срезах определяли общую площадь (S , мм²) и процентное соотношение (относительную площадь) красной и белой пульпы, а также площади лимфоидных узелков (ЛУ). Измерения производили при увеличении 200.

Все гистологические исследования осуществляли в Центре коллективного пользования «Молекулярная биология» на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Комитетом по этике ФГА-ОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (протокол № 10 от 23.11.2021). Животных содержали в виварии на стандартном рационе при свободном доступе к пище и воде при естественном световом режиме, уход за ними осуществляли в соответствии с нормами и правилами обращения с лабораторными животными согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МинВУЗа № 724 от 13.11.1984).

При проведении исследования были соблюдены принципы Хельсинкской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.). Животных выводили из эксперимента в соответствии с «Международными рекомендациях (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» Международного совета медицинских научных обществ (CIOMS) (1985 г.) и правилами лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Минздрава России № 267 от 19.06.03).

Статистический анализ данных

Данные гистоморфометрических исследований обрабатывали статистически с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Рассчитывались среднее арифметическое значение (M), стандартная ошибка среднего значения (m) и стандартное отклонение (σ) площадей красной и белой пульпы, а также лимфоидных узелков.

При статистической обработке данных проведена проверка вариационных рядов на нормальность распределения согласно критерию Шапиро – Уилка между контрольной и экспериментальными группами лабораторных животных. Для оценки различий качественных признаков использовался доверительный интервал по t -критерию Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при значениях $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большая часть паренхимы селезёнки мышей контрольной группы была представлена красной пульпой, состоящей из венозных синусов и сети ретикулярных тяжей, в петлях которых находятся форменные элементы крови. Белая пульпа определялась как лимфоидные узелки и периаартериальные лимфоидные влагища с выраженной зональностью. В периаартериальных лимфоидных влагищах визуализировались малые и средние лимфоциты, плазмоциты, ретикулярные клетки и макрофаги. В центральной части, расположенной непосредственно около артериальной стенки, доминирующей популяцией клеток являлись специфические макрофаги.

В лимфатических узелках определялись следующие зоны: периаартериальная, мантийная, маргинальная и герминативный центр. Эксцентрично расположенная периаартериальная зона была представлена пулом зре-

лых лимфоцитов, которые окружают центральную артериолу. Рядом с периаартериальной зоной визуализировался герминативный центр, в котором находились лимфообласты. Вышеописанные зоны были окружены мантийной зоной, представленной, в основном, макрофагами и в меньшем количестве – эритроцитами, и малыми лимфоцитами, и тканевыми базофилами. Маргинальная зона отделялась от мантийного краевого синуса, локализовалась по периферии лимфатического узелка и состояла из средних лимфоцитов и макрофагов (рис. 1а).

При анализе гистологического строения ткани селезёнки наибольшие межгрупповые отличия определялись в подгруппах K и KS. В ткани селезёнки мышей подгруппы KS отмечалась выраженная гиперплазия белой пульпы в виде расширения лимфоидных узелков с увеличением герминативного центра. ЛУ изредка сливались друг с другом и имели хорошо различимые зоны (рис. 1б).

Воздействие вируса гриппа приводило к значительным изменениям в подгруппах V и 2V. В селезёнке у мышей из подгруппы V отмечалось усиление мегакариоцитарной реакции, «размытие» зон и стирание границ узелков, а также уменьшения площади, занимаемой белой пульпой. Видимое «разрастание» ЛУ нередко было обусловлено слиянием ближайших узелков, что приводило к уменьшению их общего количества (рис. 1в). В подгруппе 2V гистологические зоны ЛУ были практически неразличимы, нередко наблюдалось полное исчезновение герминативных центров, что могло косвенно указывать на угнетение процессов лимфоцитарной пролиферации (рис. 1г). В расширенных синусоидах нередко выявлялся гемостаз, скопления нейтрофилов, а также гиперплазия клеток макрофагального ряда.

На фоне терапии препаратом в подгруппах SV и 2SV негативное воздействие вируса на селезёнку мышей было выражено значительно меньше. Необходимо отметить следующие гистологические изменения в этих подгруппах: несмотря на значительное количество мегакариоцитов, в ткани селезёнки выявлялось достаточное количество лимфоидных узелков, как со светлыми герминативными центрами, так и без них. Визуализировались периаартериальные лимфоидные влагища, в части из которых оставалась сохранна зональность (рис. 1д, е).

По данным морфометрического анализа на 4-й день после введения сапонина, а также на фоне вирусной инфекции во всех опытных подгруппах наблюдается статистически значимое увеличение средней площади лимфоидного узелка по сравнению с контролем (табл. 1). Установлено выраженное статистически значимое увеличение средней площади ЛУ в 3,4 раза у здоровых животных, получавших сапонин (KS), по сравнению с контрольной подгруппой (K). В подгруппах мышей V и SV, зараженных вирусом гриппа, прирост средней площади ЛУ составил 2,3 и 2,1 раза соответственно.

На 14-й день эксперимента статистически значимая разница в средней площади ЛУ между двумя подгруппами 2K и 2KS сохранялась, причём введение сапонина увеличивало площадь ЛУ более чем в 2 раза. В это же время, в подгруппе 2V наблюдалось статистически значимое

снижение площади ЛУ более чем в 2,5 раза по сравнению с подгруппой 2KS. При этом пероральное введение сапонина на 14-й день статистически значимо увеличивает площадь ЛУ в 2,7 раза в подгруппе инфицированных животных 2SV по сравнению с подгруппой 2V, не получавшей сапонин.

Показатели общей площади ЛУ также закономерно претерпевали существенные изменения. На 4-й день в подгруппе мышей, перорально получавших сапонин (KS), наблюдалось статистически значимое увеличение общей площади лимфоидных узелков по сравнению с контрольной подгруппой (K), которое составило 3,9 раза (табл. 2). К 14-мудню наблюдения эта разница показателей

между подгруппами 2KS и 2K составила 2,9 раза. Фактический прирост общей площади ЛУ в подгруппах KS и 2KS на фоне введения сапонина составил 8,4 и 4,0 % от общей площади селезёнки соответственно за счёт небольшого сокращения площади красной пульпы.

В эти же сроки наблюдения, несмотря на компенсаторное увеличение общей площади ЛУ, в подгруппе V отмечается уменьшение процента относительной площади ЛУ на 7,4 % по сравнению с контрольной подгруппой. На 4-й день эксперимента происходит статистически значимое увеличение площади красной пульпы в подгруппе V по сравнению с контролем в 3,6 раза, что соответствует приросту относительной площади на 7,4 %.

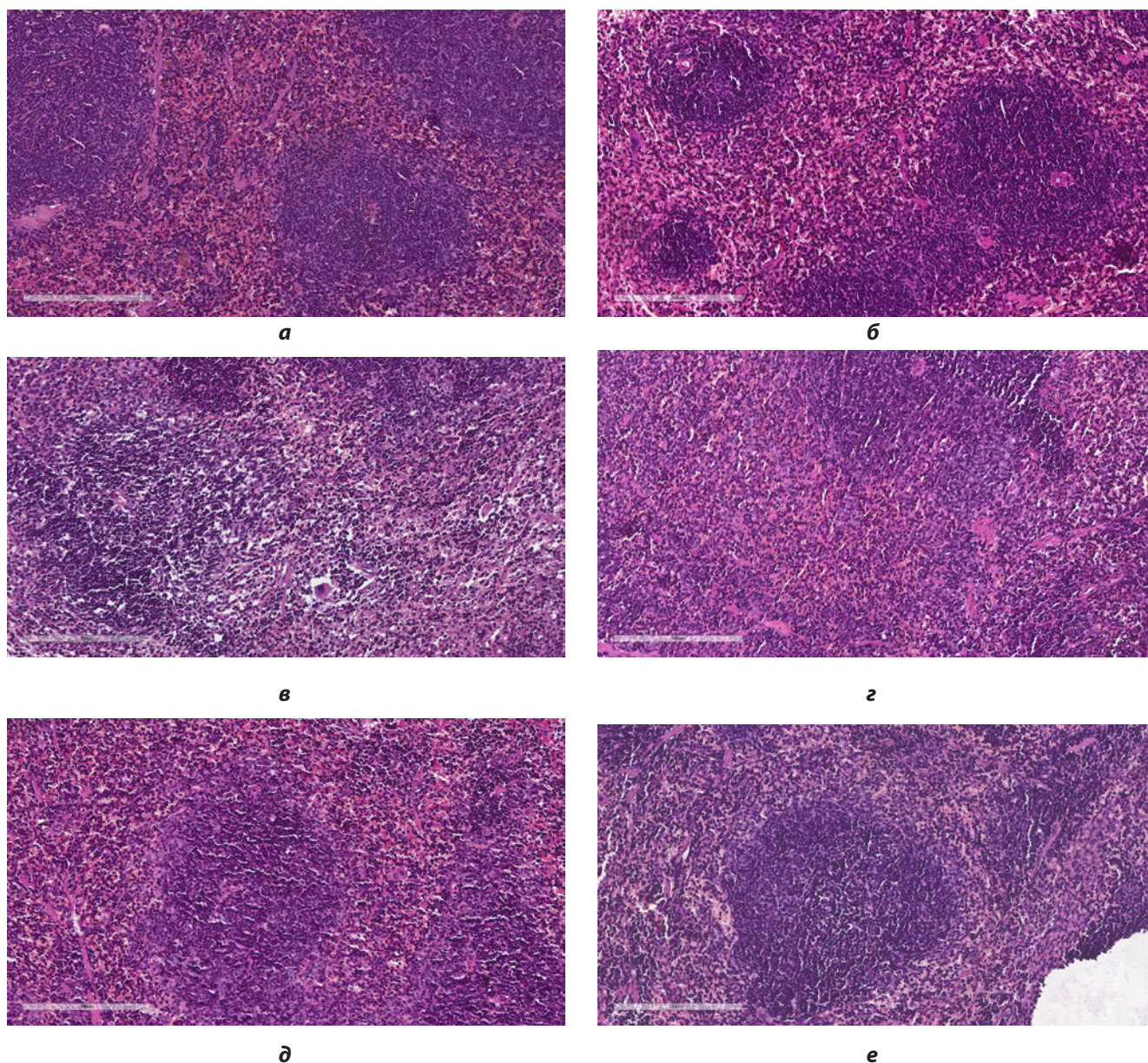


РИС. 1.
Гистологические изменения селезёнки мышей BALB/c: **а** – контрольная группа; **б** – подгруппа KS; **в** – подгруппа V; **г** – подгруппа 2V; **д** – подгруппа SV; **е** – подгруппа 2SV. Окрашивание гематоксилином-эозином, ув. $\times 200$

FIG. 1.
Histological changes in the spleen of BALB/c mice: **a** – control group; **b** – subgroup KS; **c** – subgroup V; **d** – subgroup 2V; **e** – subgroup SV; **f** – subgroup 2SV. Hematoxylin-eosin stain, magnification $\times 200$

ТАБЛИЦА 1

АБСОЛЮТНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ РАЗМЕРОВ ЛИМФОИДНЫХ УЗЕЛКОВ СЕЛЕЗЁНКИ МЫШЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ГРИППА И ПОЛУЧАВШИХ САПОНИН НА РАЗНЫХ СРОКАХ ЭКСПЕРИМЕНТА

TABLE 1

ABSOLUTE VALUES OF THE SIZE OF LYMPHOID NODULES OF THE SPLEEN OF MICE INFECTED WITH THE INFLUENZA VIRUS AND TREATED WITH SAPONIN AT THE DIFFERENT STAGES OF EXPERIMENT

Средняя площадь (мм ²) лимфоидного узелка на 4-й день эксперимента			
K* (n = 6)	KS (n = 11)	V (n = 11)	SV (n = 11)
0,08 ± 0,01	0,3 ± 0,03	0,2 ± 0,01	0,2 ± 0,01
	$p_k < 0,01$	$p_k < 0,01$ $p_1 < 0,01$	$p_k < 0,01$ $p_1 < 0,01$
Средняя площадь S лимфоидного узелка на 14-й день эксперимента			
2K* (n = 6)	2KS (n = 11)	2V (n = 11)	2SV (n = 11)
0,08 ± 0,01	0,2 ± 0,01	0,03 ± 0,002	0,08 ± 0,004
	$p_k < 0,01$ $p_3 < 0,01$	$p_k < 0,01$ $p_2 < 0,01$	$p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$

Примечание. p_k – статистическая значимость различия текущей группы и контроля; p_1 – статистическая значимость различия текущей группы и KS; p_2 – статистическая значимость различия текущей группы и 2KS; p_3 – статистическая значимость различия текущей группы и 2V; * – контрольная подгруппа для 4-го и 14-го дня эксперимента.

ТАБЛИЦА 2

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ И АБСОЛЮТНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ РАЗМЕРОВ ОТДЕЛОВ БЕЛОЙ И КРАСНОЙ ПУЛПЫ СЕЛЕЗЁНКИ МЫШЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ГРИППА И ПОЛУЧАВШИХ САПОНИН НА РАЗНЫХ СРОКАХ ИНФЕКЦИИ

TABLE 2

RELATIVE AND ABSOLUTE VALUES OF THE SIZES OF THE WHITE AND RED PULP SECTIONS OF THE SPLEEN OF MICE INFECTED WITH THE INFLUENZA VIRUS AND TREATED WITH SAPONIN AT THE DIFFERENT STAGES OF INFECTION

Группы	K* (n = 8)	KS (n = 11)	V (n = 11)	SV (n = 11)
4-й день наблюдения после инфицирования вирусом гриппа				
Общая площадь лимфоидных узелков, мм ²	1,7 ± 0,01	6,6 ± 0,01 $p_k \leq 0,001$	4,4 ± 0,2 $p_k \leq 0,001$	3,9 ± 0,2 $p_k \leq 0,001$
Относительная площадь ЛУ, % S лимфоидных узелков от общей S селезёнки	31,3	39,7	23,9	30,2
Общая площадь красной пульпы, мм ²	3,7 ± 0,2	9,9 ± 0,6 $p_k \leq 0,001$	13,5 ± 0,8 $p_k \leq 0,001$	8,8 ± 0,3 $p_k \leq 0,001$ $p_1 \leq 0,001$
Площадь относительная красной пульпы, % S красной пульпы от общей S селезёнки	68,7	60,3	76,1	68,7
Общая площадь селезёнки, мм ²	5,4 ± 0,2	16,7 ± 0,4	18,2 ± 0,4	12,8 ± 0,5
14-й день наблюдения после инфицирования вирусом гриппа				
	2K* (n = 8)	2KS (n = 11)	2V (n = 11)	2SV (n = 11)
Площадь общая лимфоидных узелков, мм ²	1,7 ± 0,01	4,9 ± 0,3 $p_k \leq 0,001$	0,7 ± 0,03 $p_k \leq 0,001$ $p_1 \leq 0,001$	1,4 ± 0,02 $p_2 \leq 0,01$ $p_3 \leq 0,001$
Относительная площадь ЛУ, %	31,3	35,3	9,8	18,6
Площадь красной пульпы, мм ²	3,7 ± 0,2	8,9 ± 0,5 $p_k < 0,001$	6,9 ± 0,2 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,001$	6,2 ± 0,06 $p_k < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 \leq 0,05$
Относительная площадь красной пульпы, %	68,7	64,7	90,1	81,4
Общая площадь селезёнки, мм ²	5,4 ± 0,2	13,8 ± 0,4	7,6 ± 0,02	7,6 ± 0,08

Примечание. p_k – статистическая значимость различия подгруппы и контроля; p_1 – статистическая значимость различия с подгруппой V; p_2 – статистическая значимость различия по сравнению с подгруппой SV; p_3 – статистическая значимость различия по сравнению с подгруппой 2V; * – контрольная подгруппа для 4-го и 14-го дня эксперимента.

Введение корректора в подгруппе SV приводило к статистически не значимому сокращению общей площади белой пульпы на 8,8 % по сравнению с подгруппой V на фоне статистически значимого уменьшения площади красной пульпы на 53,8 % в эти сроки эксперимента.

В подгруппе 2V наблюдалось статистически значимое сокращение суммарной площади ЛУ на 16,4 % по сравнению с контролем, что происходило на фоне значительного прироста площади красной пульпы на 21,4 %. С 4-го по 14-й день течения гриппозной инфекции суммарная площадь ЛУ сократилась в 5,8 раза – с 23,9 до 9,8 % соответственно.

На 14-й день после начала эксперимента была выявлена статистически значимая разница в общей площади лимфоидных узелков между подгруппами инфицированных мышей, получавших сапонин (2SV) и не получавших данное вещество (2V). Введение корректора на фоне вирусной инфекции способствовало статистически значимому увеличению суммарной площади ЛУ практически в 2 раза, а относительной – на 8,8 % по сравнению с подгруппой 2V.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время инфекционные и, в частности, вирусные болезни оказывают существенное влияние на структуру заболеваемости и смертности. Кроме того, заболеваемость гриппом, а также другими ОРЗ является причиной до 50 % всех случаев временной нетрудоспособности. Ведущей причиной высокой патогенности вируса гриппа является влияние его белков-суперантигенов гемагглютинаина и неструктурных белков NS1 и NS2 на органы центральной и периферической иммунной системы [21].

О сниженном и неполноценном иммунном статусе инфицированных мышей в данном эксперименте свидетельствует прогрессирующее выраженное истощение лимфоидной ткани в самом крупном органе периферической части иммунной системы – селезёнке.

Иммунологическая активность селезёнки отражается, в первую очередь, в количестве и размерах ЛУ. Известно, что в периартериальной зоне ЛУ сконцентрированы преимущественно Т-лимфоциты, формирующие клеточную ветвь иммунитета, в то время как в маргинальной зоне ЛУ локализуются преимущественно В-лимфоциты [22, 23].

Воздействие вируса гриппа на мышей приводило к опустошению ЛУ и, следовательно, к уменьшению относительной площади белой пульпы селезёнки. При этом общая площадь органа возрастала главным образом за счёт гиперемии и отёка красной пульпы, элементы которой могли компенсаторно фагоцитировать повреждённые эритроциты. На 4-е сутки после инфицирования отмечалось уменьшение герминативной зоны фолликулов с последующим прогрессирующим истощением лимфоидной ткани. К 14-м суткам инфекционного процесса герминативные центры в ЛУ, их границы, а также их Т-зависимые периартериальные зоны у боль-

шинства мышей практически не визуализировались. Это свидетельствовало о подавлении как гуморальной, так и клеточной ветвей иммунитета.

Истощение лимфоидной ткани в селезёнке инфицированных мышей обеих экспериментальных групп дополнительно могло быть обусловлено апоптозом лимфоцитов и уменьшением скорости пролиферации лимфобластов в ответ на воздействие вируса гриппа, но масштабы программируемой клеточной гибели, очевидно, были меньшими в группе с терапевтическим введением таурозида Sx1 во все сроки наблюдения. Морфометрически выявленное уменьшение размеров мантийной и маргинальной зон лимфоидных узелков и расширение их герминативных центров в подгруппах SV и 2SV указывают на компенсаторное увеличение количества менее дифференцированных клеток на фоне уменьшения количества более зрелых лимфоцитов и уменьшения гиперемии красной пульпы [23, 24].

Сапонины – вещества, которые давно применяются в практической медицине благодаря наличию широкого спектра биологической активности. Некоторые представители сапонинов способны усиливать секрецию бронхиальных желёз, возбуждая кашлевой центр, и поэтому широко применяются как отхаркивающие средства. Экстракты из листьев плюща являются основными компонентами препаратов «Геделикс», «Бронхипрет», «Проспан» (Германия), «Гербион» (Словения) и часто применяются для симптоматического лечения острых респираторных заболеваний и для облегчения симптомов хронических бронхитов. Однако иммуномодулирующий эффект сапонинов практически не изучен, поскольку многие из них обладают гемолитической активностью [25–27].

Увеличение площади ЛУ за счёт разрастания маргинальной зоны на фоне введения таурозида Sx1 указывает на вероятную активацию гуморальной ветви иммунитета даже при отсутствии инфекционного агента. Известно, что антигенсвязывающие и антителосинтезирующие клетки наиболее сконцентрированы в маргинальной зоне ЛУ. Кроме того, значительное количество ЛУ демонстрировало просветлённые центры, где происходила пролиферация В-лимфобластов. При этом мы не выявили признаков токсического влияния данного сапонины. Увеличение относительной площади ЛУ также могло быть обусловлено активной миграцией лимфоцитов из центральных органов иммуногенеза за счёт пролонгированного воздействия сапонины, что могло способствовать активации синтеза антител, выявленного в наших предыдущих исследованиях. Ранее было доказано, что пероральное введение данного сапонины усиливало иммунопотенцирующее действие субъединичной гриппозной вакцины, вводимой внутримышечно. У вакцинированных мышей, получавших после каждой иммунизации сапонин в дозе 200 мкг в сутки, через 1–3 недели наблюдалось 2–10-кратное усиление выработки вирус-специфических антител против H1, H3 и гемагглютинаина вируса гриппа типа В [13].

Из этого факта можно заключить, что пероральное введение сапонины таурозида Sx1 позитивно влияет

на морфофункциональные преобразования селезёнки (гиперплазия белой пульпы селезёнки, появление новых ЛУ, умеренное кровенаполнение красной пульпы), что может быть расценено как довольно выраженный иммуностимулирующий эффект.

Учитывая полученные ранее данные о способности вирусов гриппа вызывать иммуносупрессию, истощая лимфоидную ткань, можно предположить, что применение фитоиммуностимуляторов в сочетании с противовирусными препаратами может способствовать более лёгкому течению вирусной инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время весьма актуальны разработка и изучение новых эффективных отечественных средств для неспецифической профилактики гриппа, не оказывающих непосредственного воздействия на вирус, что исключало бы возможность формирования резистентности.

В эксперименте выявлено, что инфицирование вирусом гриппа H1N1 приводит к компенсаторной активации периферической иммунной системы животного за счёт увеличения площади белой пульпы, а также полнокровию красной, за счёт чего увеличивается общий размер органа. На 14-е сутки после заражения наблюдается выраженное истощение белой пульпы, что отражено уменьшением общих размеров лимфатических узлов и потерей их зональности, что отражало исчезновение в них центров размножения Т- и В-лимфоцитов.

Из полученных данных следует, что введение сапонина таурозиды Sx1 положительно влияет на функциональную активность селезёнки. Это выражается в увеличении доли белой пульпы селезёнки за счёт увеличения размеров лимфоидных узлов и их герминативных центров. Вышеописанные эффекты таурозиды Sx1 указывают на перспективность дальнейшего изучения и применения ряда сапонинов в качестве иммуномодулирующих средств.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Каждый год от респираторных заболеваний, связанных с сезонным гриппом, умирает до 650 тысяч человек. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year> [дата доступа: 12.02.2022].
- Костинов М.П., Чучалин А.Г., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., Брико Н.И., Свитич О.А., и др. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после её завершения: пособие для врачей. М.: Группа МДВ; 2020.
- Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, Taylor RJ, Fleming DM, Kroneman M, et al. Global mortality estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR project: A modeling

study. *PLoS Med.* 2013; 10(11): e1001558. doi: 10.1371/journal.pmed.1001558

4. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet.* 2017; 390(10095): 697-708. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30129-0

5. Chen YQ, Wohlbold TJ, Zheng NY, Huang M, Huang Y, Neu KE, et al. Influenza infection in humans induces broadly cross-reactive and protective neuraminidase-reactive antibodies. *Cell.* 2018; 173(2): 417e10-429.e10. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.030

6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Грипп у взрослых». URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-gripp-u-vzroslykh-utv-minzdravom-rossii/> [дата доступа: 09.09.2022].

7. Li L, Li Y, Zhang L, Hou T. Theoretical studies on the susceptibility of oseltamivir against variants of 2009 A/H1N1 influenza neuraminidase. *J Chem Inf Model.* 2012; 52(10): 2715-2729. doi: 10.1021/ci300375k

8. Li TC, Chan MC, Lee N. Clinical implications of antiviral resistance in influenza. *Viruses.* 2015; 7(9): 4929-4944. doi: 10.3390/v7092850

9. Güçlü-Ustündağ O, Mazza G. Saponins: Properties, applications and processing. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2007; 47(3): 231-258. doi: 10.1080/10408390600698197

10. Zhao YJ, Li C. Biosynthesis of plant triterpenoid saponins in microbial cell factories. *J Agric Food Chem.* 2018; 66(46): 12155-12165. doi: 10.1021/acs.jafc.8b04657

11. Moses T, Papadopoulou KK, Osbourn A. Metabolic and functional diversity of saponins, biosynthetic intermediates and semi-synthetic derivatives. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2014; 49(6): 439-462. doi: 10.3109/10409238.2014.953628

12. Криворутченко Ю.Л., Кирсанова М.А., Андроновская И.Б. Антифунгальное действие тритерпенового сапонина таурозиды Sx1 из *Hedera taurica* Carr. в отношении клинических изолятов *Candida* spp. *Проблемы медицинской микологии.* 2015; 17(3): 42-45.

13. Малыгина В.Ю., Андроновская И.Б., Криворутченко Ю.Л., Гришковец В.И. Сравнение влияния перорального введения сапонина таурозиды Sx1 на выработку антител при иммунизации различными противогриппозными вакцинами. *Учёные записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия.* 2018; 4(70): 125-133.

14. Малыгина В.Ю., Андроновская И.Б., Криворутченко Ю.Л., Гришковец В.И. Зависимость протективного действия таурозиды Sx1 от доз, способа и схем введения сапонина при экспериментальном гриппе у мышей. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2012; 2(1-2): 98-102.

15. Liatsos GD. The immunity features and defects against primary cytomegalovirus infection post-splenectomy indicate an immunocompromised status: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(43): e17698. doi: 10.1097/MD.00000000000017698

16. Бобрышева И.В. Морфологическая реактивность селезёнки крыс различных возрастных периодов при иммуностимуляции. *Журнал клинических и экспериментальных медицинских исследований.* 2013; 1(3): 315-321.

17. Кирсанова М.А., Малыгина В.Ю. Различия в протекании экспериментальных кандидозной, гриппозной и смешанной кандидозно-гриппозной инфекции у мышей. *Труды Крымского государственного медицинского университета имени С.И. Георгиевского.* 2004; 140(3): 92-96.

18. Grishkovets VI, Tolkacheva NV, Shashkov AS, Chirva VYa. Triterpene glycosides of *Hedera taurica* X. Structures of compounds F4, I, and J from the leaves of Crimean ivy. *Chem Nat Compd*. 1992; 28: 593-596. doi: 10.1007/BF00630436

19. Гришковец В.И., Чирва В.Я., Качала В.В., Шашков А.С. Тритерпеновые гликозиды аралиевых: структуры выделенных тритерпеновых гликозидов. *Сборник научных трудов Государственного Никитского ботанического сада*. 2007; 128: 90-102.

20. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. *Основы гистологии с гистологической техникой*. М.: Медицина, 1982.

21. Kreijtz JH, Fouchier RA, Rimmelzwaan GF. Immune responses to influenza virus infection. *Virus Res*. 2011; 162(1-2): 19-30. doi: 10.1016/j.virusres.2011.09.022

22. Cesta MF. Normal structure, function, and histology of the spleen. *Toxicol Pathol*. 2006; 34(5): 455-465. doi: 10.1080/01926230600867743

23. Mebius RE, Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5(8): 606-616. doi: 10.1038/nri1669

24. Lewis SM, Williams A, Eisenbarth SC. Structure and function of the immune system in the spleen. *Sci Immunol*. 2019; 4(33): eaau6085. doi: 10.1126/sciimmunol.aau6085

25. Khan MF, Akram M, Akhter N, Mukhtiar M, Zahid R, Khan FS, et al. The evaluation of efficacy and safety of Cough (EMA) granules used for upper respiratory disorders. *Pak J Pharm Sci*. 2018; 31(6) (Supplementary): 2617-2622.

26. Гришковец В.И., Довгий И.И., Яковинин Л.А. Гемолитическая активность тритерпеновых гликозидов семейства Аралиевых. *Учёные записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия*. 2010; 23(62).4: 268-275.

27. Яковинин Л.А., Ратников В.Д., Бажан П.И., Гришковец В.И. Тритерпеновые сапонины лекарственных препаратов Бронхипрет сироп и Гербион сироп плюща. *Учёные записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия*. 2020; 6(72)(1): 299-307.

6. Ministry of Health of Russian Federation. *Flu in adults: Clinical recommendations*. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-gripp-u-vzroslykh-utv-minzdravom-rossii/> [date of access: 09.09.22]. (In Russ.).

7. Li L, Li Y, Zhang L, Hou T. Theoretical studies on the susceptibility of oseltamivir against variants of 2009 A/H1N1 influenza neuraminidase. *J Chem Inf Model*. 2012; 52(10): 2715-2729. doi: 10.1021/ci300375k

8. Li TC, Chan MC, Lee N. Clinical implications of antiviral resistance in influenza. *Viruses*. 2015; 7(9): 4929-4944. doi: 10.3390/v7092850

9. Güçlü-Ustündağ O, Mazza G. Saponins: Properties, applications and processing. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2007; 47(3): 231-258. doi: 10.1080/10408390600698197

10. Zhao YJ, Li C. Biosynthesis of plant triterpenoid saponins in microbial cell factories. *J Agric Food Chem*. 2018; 66(46): 12155-12165. doi: 10.1021/acs.jafc.8b04657

11. Moses T, Papadopoulou KK, Osbourn A. Metabolic and functional diversity of saponins, biosynthetic intermediates and semi-synthetic derivatives. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2014; 49(6): 439-462. doi: 10.3109/10409238.2014.953628

12. Krivorutchenko YuL, Kirsanova MA, Andronovskaya IB. Antifungal action of triterpenoid saponin Sx1 from *Hedera taurica* Carr. against clinical isolates of *Candida* spp. *Problems in medical mycology*. 2015; 17(3): 42-45. (In Russ.).

13. Maligina VY, Andronovskaya IB, Krivorutchenko YuL, Grishkovets VI. Comparison of the effect of oral administration of saponin tauroside Sx1 on the production of antibodies during immunization with various influenza vaccines. *Scientific Notes of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*. 2018; 4(70). 125-133. (In Russ.).

14. Maligina VY, Andronovskaya IB, Krivorutchenko YuL, Grishkovets VI. Dependence of tauroside Sx1 protective activity on the doses, ways and schemes of the saponin administration in experimental influenza virus infection of mice. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2012; 2(1-2): 98-102. (In Russ.).

15. Liatsos GD. The immunity features and defects against primary cytomegalovirus infection post-splenectomy indicate an immunocompromised status: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(43): e17698. doi: 10.1097/MD.00000000000017698

16. Bobrysheva IV. Morphological reactivity of the spleen of rats of different age periods during immunostimulation. *Journal of Clinical and Experimental Medical Research*. 2013; 1(3): 315-321. (In Russ.).

17. Kirsanova MA, Maligina VY. Differences in the course of experimental candida, influenza and mixed candida-influenza infection in mice. *Trudy Krymskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni S.I. Georgievskogo*. 2004; 140(3): 92-96. (In Russ.).

18. Grishkovets VI, Tolkacheva NV, Shashkov AS, Chirva VYa. Triterpene glycosides of *Hedera taurica* X. Structures of compounds F4, I, and J from the leaves of Crimean ivy. *Chem Nat Compd*. 1992; 28: 593-596. doi: 10.1007/BF00630436

19. Grishkovets VI, Chirva VYa, Kachala VV, Shashkov AS. Triterpene glycosides of araliaceae: Structures of isolated triterpene glycosides. *Sbornik nauchnykh trudov Gosudarstvennogo Nikitskogo botanicheskogo sada*. 2007; 128: 90-102. (In Russ.).

20. Volkova OV, Eletsy YuK. *Fundamentals of histology with histological technique*. Moscow: Medicine, 1982. (In Russ.).

REFERENCES

1. WHO. *Every year, up to 650,000 people die from respiratory diseases associated with seasonal flu*. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year> [date of access: 12.02.2022]. (In Russ.).

2. Kostinov MP, Chuchalin AG, Namazova-Baranova LS, Lobzin YuV, Briko NI, Svitich OA, et al. *Priority vaccination from respiratory infections during SARS-CoV-2 pandemics and after its ending. Manual for doctors*. Moscow: Gruppa MDV; 2020. (In Russ.).

3. Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, Taylor RJ, Fleming DM, Kroneman M, et al. Global mortality estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR project: A modeling study. *PLoS Med*. 2013; 10(11): e1001558. doi: 10.1371/journal.pmed.1001558

4. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 2017; 390(10095): 697-708. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30129-0

5. Chen YQ, Wohlbold TJ, Zheng NY, Huang M, Huang Y, Neu KE, et al. Influenza infection in humans induces broadly cross-reactive and protective neuraminidase-reactive antibodies. *Cell*. 2018; 173(2): 417e10-429.e10. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.030

21. Kreijtz JH, Fouchier RA, Rimmelzwaan GF. Immune responses to influenza virus infection. *Virus Res.* 2011; 162(1-2): 19-30. doi: 10.1016/j.virusres.2011.09.022
22. Cesta MF. Normal structure, function, and histology of the spleen. *Toxicol Pathol.* 2006; 34(5): 455-465. doi: 10.1080/01926230600867743
23. Mebius RE, Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5(8): 606-616. doi: 10.1038/nri1669
24. Lewis SM, Williams A, Eisenbarth SC. Structure and function of the immune system in the spleen. *Sci Immunol.* 2019; 4(33): eaau6085. doi: 10.1126/sciimmunol.aau6085
25. Khan MF, Akram M, Akhter N, Mukhtiar M, Zahid R, Khan FS, et al. The evaluation of efficacy and safety of Cough (EMA) granules used for upper respiratory disorders. *Pak J Pharm Sci.* 2018; 31(6) (Supplementary): 2617-2622.
26. Grishkovets VI, Dovgiy II, Yakovishin LA. Hemolytic activity of triterpene glycosides of the Araliaceae family. *Scientific Notes of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry.* 2010; 23(62).4: 268-275. (In Russ.).
27. Yakovishin LA, Ratnikov VD, Bazhan PI, Grishkovets VI. Triterpene saponins of drugs Bronchipret syrup and Herbion hedera syrup. *Scientific Notes of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry.* 2020; 6(72).1: 299-307. (In Russ.).

Сведения об авторах

Малыгина Вероника Юрьевна – ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: vera.maligina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7681-6773>

Сатаева Татьяна Павловна – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: tanzcool@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6451-7285>

Макалиш Татьяна Павловна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центра коллективного пользования «Молекулярная биология» Центральной научно-исследовательской лаборатории, Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: gemini_m@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>

Кальфа Маргарита Алексеевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центра коллективного пользования «Молекулярная биология» Центральной научно-исследовательской лаборатории, Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: rita.kalfa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7179-3402>

Кубышкин Анатолий Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии, Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: kubyshkin_av@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

Рыбалко Сергей Юрьевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: rybalkosy@cfuv.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3809-4992>

Кирсанова Марина Александровна – кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: m.a_kirsanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5559-0050>

Information about the authors

Veronika Yu. Maligina – Teaching Assistant at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: vera.maligina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7681-6773>

Tatiana P. Sataeva – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: tanzcool@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6451-7285>

Tatyana P. Makalish – Cand. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Center for Collective Use “Molecular Biology”, Central Research Laboratory, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: gemini_m@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>

Margarita A. Kalfa – Cand. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Center for Collective Use “Molecular Biology”, Central Research Laboratory, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: rita.kalfa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7179-3402>

Anatoly V. Kubyshkin – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: kubyshkin_av@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

Sergey Yu. Rybalko – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: rybalkosy@cfuv.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3809-4992>

Marina A. Kirsanova – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: m.a_kirsanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5559-0050>

Вклад авторов

Малыгина В.Ю. – концепция и дизайн исследования; сбор и обработка материала; написание текста.

Сатаева Т.П. – концепция и дизайн исследования; сбор и обработка материала.

Макалиш Т.П. – сбор и обработка материала.

Кальфа М.А. – сбор и обработка материала.

Кубышкин А.В. – сбор и обработка материала.

Рыбалко С.Ю. – сбор и обработка материала.

Кирсанова М.А. – сбор и обработка материала; редактирование статьи.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРОТИВ COVID-19 У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД РАСПРОСТРАНЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ (2020–2021 гг.)

Брюхова Д.Д.,
Дубровина В.И.,
Киселёва Н.О.,
Пятидесятникова А.Б.,
Корытов К.М.,
Балахонов С.В.

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)

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В настоящее время многие аспекты развития иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 остаются малоизученными, в том числе влияние возрастных особенностей на напряжённость иммунитета и течение заболевания – широкое распространение получили исследования состояния иммунитета преимущественно у взрослых, а вопросы пато- и иммуногенеза этой инфекции у детей остаются нераскрытыми. Определение характера сероконверсии антител к SARS-CoV-2 в данной возрастной группе является важной информацией при серологическом мониторинге для проведения таргетированной иммунопрофилактики населения и прогнозирования эпидемической ситуации в регионе.

Цель. Оценить динамику серопревалентности специфических антител к SARS-CoV-2 у детей Иркутской области в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. В рамках проекта Роспотребнадзора по оценке популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 у населения Российской Федерации проведены исследования среди детского населения Иркутской области в период с июня 2020 г. по декабрь 2021 г. Содержание антител к SARS-CoV-2 определяли методом ИФА, используя отечественные коммерческие тест-системы.

Результаты. Популяционный иммунитет среди детского населения Иркутской области характеризовался тенденцией к росту – от 7,8 % на 1-м этапе до 98,4 % на 6-м этапе исследования. IgG к SARS-CoV-2 сохранились у 72,8 % и сформировались у 25,6 % ранее серонегативных детей. После перенесённой инфекции COVID-19 антитела выявлялись в 66,1 % случаев и сохранялись до 10–15 мес. Доля бессимптомных форм инфекции среди серопозитивных волонтеров составила 69,5 %, что обуславливает высокую интенсивность скрыто протекающего эпидемического процесса. **Заключение.** Уровень серопревалентности составил 98,4 %. Текущие результаты серологического мониторинга служат научной основой для корректировки перечня и объёмов управленческих решений по организации профилактических противоэпидемических мероприятий, включая вакцинацию.

Ключевые слова: дети, COVID-19, SARS-CoV-2, гуморальный иммунитет, специфические антитела

Для цитирования: Брюхова Д.Д., Дубровина В.И., Киселёва Н.О., Пятидесятникова А.Б., Корытов К.М., Балахонов С.В. Оценка показателей специфического гуморального иммунитета против COVID-19 у детей в период распространения новой коронавирусной инфекции в Иркутской области (2020–2021 гг.). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 239–246. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.24

Статья получена: 01.04.2022

Статья принята: 27.12.2022

Статья опубликована: 02.03.2023

ASSESSMENT OF INDICATORS OF SPECIFIC HUMORAL IMMUNE AGAINST COVID-19 IN CHILDREN DURING THE DISTRIBUTION OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN THE IRKUTSK REGION (2020–2021)

Bryukhova D.D.,
Dubrovina V.I.,
Kiseleva N.O.,
Pyatidesyatnikova A.B.,
Korytov K.M.,
Balakhonov S.V.

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

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

ABSTRACT

Background. There are many aspects of the development of immunity to the SARS-CoV-2 virus, that remain poorly understood, like the influence of age-related characteristics on the intensity of immunity and the course of the disease. Studies of the state of immunity are widely used, mainly in the adults. But questions of the patho- and immunogenesis in children remain unsolved. Determining the nature of seroconversion of antibodies to SARS-CoV-2 in this age group is important information for serological monitoring for targeted immunoprophylaxis of the population and forecasting the epidemic situation in the region.

The aim. Evaluation of the dynamics of seroprevalence of specific antibodies to SARS-CoV-2 in children of the Irkutsk region during the pandemic of a new coronavirus infection.

Materials and methods. Study was conducted among the child population of the Irkutsk region in the period June 2020 – December 2021 as part of the Rospotrebnadzor project to assess population immunity to SARS-CoV-2 in the population of the Russian Federation. The content of antibodies to SARS-CoV-2 was determined by ELISA using native commercial test systems.

Results. Population immunity among the child population of the Irkutsk region was characterized by an upward trend from 7.8 % at stage 1 to 98.4 % at stage 6 of the study. IgG to SARS-CoV-2 remained in 72.8 % and formed in 25.6 % of previously seronegative children. Antibodies were detected in 66.1 % of cases and persisted for up to 10–15 months after COVID-19 infection. The proportion of asymptomatic forms of infection among seropositive volunteers was 69.5 %, which determines the high intensity of the latent epidemic process.

Conclusion. The level of seroprevalence was 98.4 %. The current results of serological monitoring serve as a scientific basis for adjusting the list and scope of management decisions on the organization of preventive anti-epidemic measures, including vaccination.

Key words: children, COVID-19, SARS-CoV-2, humoral immunity, specific antibodies

For citation: Bryukhova D.D., Dubrovina V.I., Kiseleva N.O., Pyatidesyatnikova A.B., Korytov K.M., Balakhonov S.V. Assessment of indicators of specific humoral immune against COVID-19 in children during the distribution of a new coronavirus infection in the Irkutsk region (2020–2021). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 239–246. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.24

Received: 01.04.2022
Accepted: 27.12.2022
Published: 02.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

Заболевание COVID-19 впервые было зафиксировано в Китае в ноябре 2019 г. С тех пор эта вспышка быстро переросла в глобальную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения во всём мире [1]. К маю 2020 г. более 4 млн человек оказались инфицированы SARS-CoV-2, а уже к январю 2022 г. в мире зафиксировано более 350 млн случаев заражения COVID-19 [2]. Заболевание регистрируется почти во всех странах мира вне зависимости от климатической зоны и уровня социально-экономического развития. Значительная доля бессимптомных форм инфекции характеризует высокую интенсивность скрыто развивающегося эпидемического процесса [3, 4]. Повсеместное распространение COVID-19 способствует его развитию и у детей. Согласно данным литературы, в структуре инфицированных SARS-CoV-2 людей во всём мире дети составляют до 10 %, а в Российской Федерации – 6–7 % [5–7]. Одной из причин считается значительная частота бессимптомных форм инфекции, которая остаётся неизвестной, однако не вызывает сомнений, что это обусловлено особенностями иммунной системы ребёнка. Установлено, что дети с лёгким и/или бессимптомным течением заболевания способны вырабатывать специфические антитела (АТ) к SARS-CoV-2, оказывая определённое влияние на возрастную структуру серопревалентности и коллективный иммунитет в целом [8]. Известно, что к 4 годам более чем у 75 % детей формируется иммунный ответ не только к сезонным, но и патогенным коронавирусам [9].

Природа иммунного ответа на SARS-CoV-2 у детей с различными клиническими проявлениями от бессимптомных до MIS-C по сравнению с более распространёнными респираторными проявлениями COVID-19 у взрослых неясна. Более лёгкие симптомы заболевания среди детей являются причиной низкой обращаемости пациентов в медицинские учреждения, что в свою очередь может привести к снижению выявленных случаев SARS-CoV-2 у детей и подростков. Кроме того, эта возрастная группа с наличием лёгких симптомов или с бессимптомным течением может способствовать распространению COVID-19 в популяции [10]. Следовательно, изучение реакции вирусоспецифических антител к SARS-CoV-2 у детей и подростков важно, как для разработки, адаптации и улучшения мер контроля заболеваемости COVID-19, так и для решения вопроса о специфической профилактики детского населения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить динамику серопревалентности специфических антител к SARS-CoV-2 у детей Иркутской области в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась в рамках проекта Роспотребнадзора по оценке популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 у населения Российской Федерации с учётом протоко-

ла, рекомендованного ВОЗ [11]. Исследования выполнены по единой методике, разработанной Роспотребнадзором при участии Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера [12]. В работе с добровольцами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом института (протокол № 3 от 01.06.2020, протокол № 7 от 15.11.2021). Юридические представители всех волонтеров ознакомились с целью и методикой исследования и подписали информированное согласие на участие в нём.

В исследовании приняли участие всего 384 случайно подобранных добровольца, которые прошли предварительное анкетирование и имели отрицательный результат исследования на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР. В каждом этапе участвовали одни и те же волонтеры. Критериями исключения при проведении иммунологического обследования являлись: отказ ответственного представителя пациента от исследования, признаки острой респираторной инфекции с повышением температуры в момент обследования, наличие острых или обострения хронических заболеваний за 2 недели до исследования, отсутствие требуемой подготовки к исследованию.

Исследование гуморального иммунитета у детей было проведено в 15 административных территориях Иркутской области: с 23.06.2020 по 19.07.2020 – 1-й этап (384 чел.), с 16.09.2020 по 25.09.2020 – 2-й этап (264 чел.), с 07.12.2020 по 18.12.2020 – 3-й этап (249 чел.), с 08.03.2021 по 14.03.2021 – 4-й этап (212 чел.), с 30.08.2021 по 04.09.2021 – 5-й этап (224 чел.) и с 13.12.2021 по 16.12.2021 – 6-й этап (250 чел.).

По гендерному признаку волонтеров, принявших участие в исследовании, соотношение мальчиков и девочек составило 1 : 1. Все волонтеры были распределены на три возрастные группы: 1–6, 7–13 и 14–17 лет.

Содержание антител к SARS-CoV-2 определяли методом ИФА с использованием набора реагентов для анализа сыворотки или плазмы крови человека на наличие специфических иммуноглобулинов класса G к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 производства ФБУН ГНЦ ПМиБ Роспотребнадзора (г. Оболensk), а также (на 5-м и 6-м этапе) с помощью наборов реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G к S-белку коронавируса «SARS-CoV-2-Ig G-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) и к белкам нуклеокапсида SARS-CoV-2 «SARS-CoV-2-IgG-Вектор» (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор») и «N-CoV-2-IgG PS» (ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, г. Санкт-Петербург).

Результаты учитывали качественным методом и считали положительными при превышении индекса позитивности (ИП) $\geq 1,1$, расчёт которого осуществлялся по формуле:

$$ИП = (ОП \text{ образца}) / ОП \text{ критическое (cut off)},$$

где ОП образца – измеренная оптическая плотность, а ОП критическое (cut off) рассчитывается в соответствии с инструкцией к тест-системе.

Для «N-CoV-2-IgG PS» результаты считали положительными при превышении количественного содержания IgG ≥ 100 мкг/мл.

Статистическую обработку данных проводили с использованием методов вариационной статистики в программах Excel (Microsoft Corp., США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки статистической значимости различий сравниваемых показателей использовали уровень вероятности $p < 0,05$. Проводили определение нормальности распределения данных с помощью критериев Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка. Представленные выборки не соответствовали критериям нормального распределения, поэтому при сравнительном анализе использовали методы непараметрической статистики для независимых выборок (критерий Уилкоксона). Критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона применяли в таблицах сопряженности при сравнении уровня серопревалентности в разные сроки наблюдения. Данные выражали в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25 %–Q75 %). Графическая обработка данных выполнена с помощью программы Excel (Microsoft Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами было показано, что в начальный период развития эпидемической вспышки и на фоне снижения заболеваемости COVID-19 на территории Иркутской области сформировался невысокий уровень серопревалентности (1-й этап – 5,8 %; 2-й этап – 12,1 %). В период повторного роста заболеваемости серопревалентность достигла 25,9 % (3-й этап), что в 4,5 раза больше по сравнению с 1-м этапом исследования [13]. Установлено, что коллективный иммунитет среди детского населения Иркутской области в динамике наблюдения имел тенденцию к росту (рис. 1) – от 7,8 % (1-й этап) до 98,4 % (6-й этап).

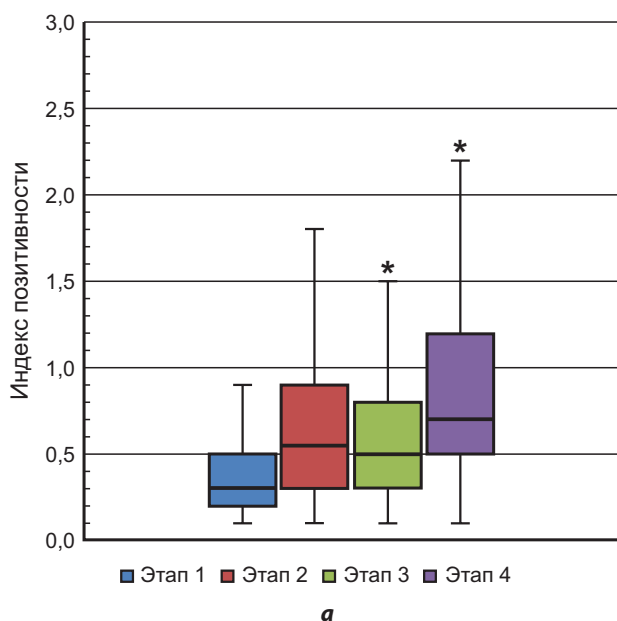


РИС. 2.
Индекс позитивности на каждом этапе, Me (Q25 %–Q75 %):
а – 1–4-й этапы, $p < 0,05$ в сравнении с 1-м этапом; **б** – 5-й и 6-й этапы, $p < 0,05$ в сравнении с 5-м этапом

Количество серопозитивных волонтеров составило 30 чел. из 384 обследованных на 1-м этапе, на 2-м этапе – 53 из 264 чел., на 3-м этапе – 47 из 249 чел., на 4-м этапе – 71 из 212 чел., на 5-м этапе – 139 из 224 чел., и на 6-м этапе – 246 из 250 чел. (рис. 1). Сравнительный анализ с использованием χ^2 показал статистически значимые различия результатов на разных этапах исследования ($\chi^2 = 76,5$; $df = 5$; $p < 0,05$).

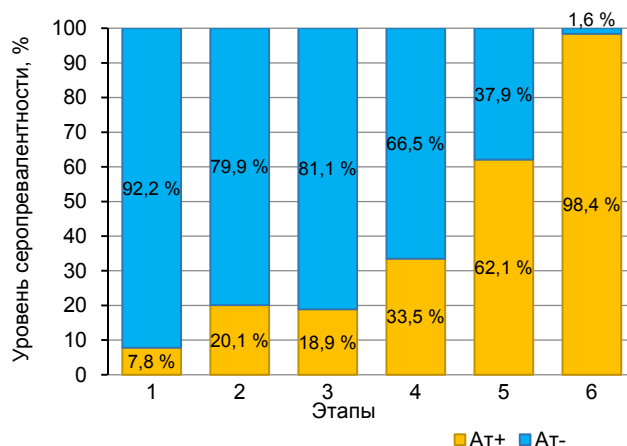


РИС. 1.
Уровень серопозитивных волонтеров среди детей на разных этапах исследования популяционного иммунитета

FIG. 1.
The level of seropositive volunteers among children at different stages of study

При сравнении зависимых выборок 1–4-го этапов – Me составила от 0,3 (0,2–0,5) на 1-м этапе, 0,55 (0,3–0,9) –

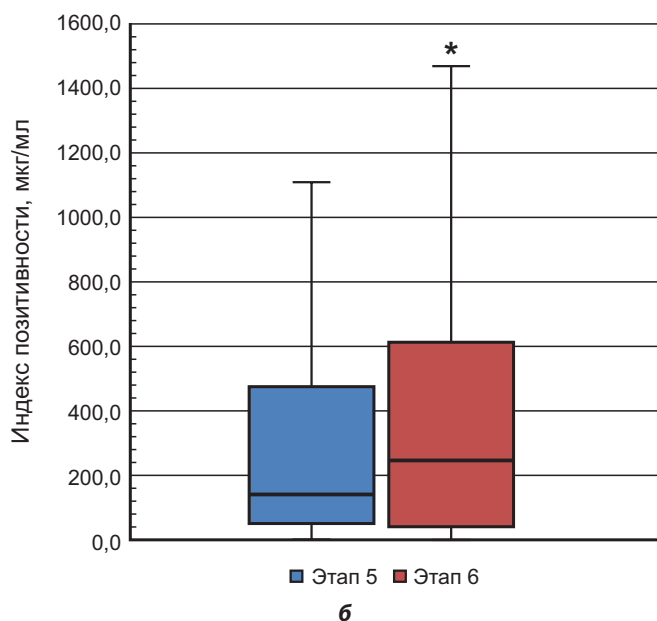


FIG. 2.
Positivity index values at each stage, Me (Q25 %–Q75 %): **а** – stages 1–4, $p < 0,05$ compared to stage 1; **б** – stages 5 and 6, $p < 0,05$ compared to stage 5

на 2-м этапе, 0,5 (0,3–0,8) – на 3-м этапе и до 0,7 (0,5–1,2) – на 4-м этапе исследования (рис. 2а). На 5-м и 6-м этапах использовалась количественная тест-система «N-CoV-2-IgG PS», поэтому их сравнение проводилось отдельно: Me составила 140 (50–470) и 245 (40–610) соответственно (рис. 2б).

Установлен высокий уровень серопревалентности, имевший тенденцию к росту, в городах Ангарск, Иркутск, Усолье-Сибирское и Братск на всех этапах исследования. В декабре 2021 г. в отдельных муниципальных образованиях Иркутской области (г. Ангарск, г. Тайшет, г. Усолье-Сибирское) этот показатель достиг 100 % (рис. 3). Оценить достоверность статистических данных в четырёх населённых пунктах (г. Бодайбо, г. Черемхово, п. Бохан, п. Усть-Ордынский) можно лишь ориентировочно, поскольку количество обследованных лиц на этих территориях составило менее 20 человек.

Максимальный уровень коллективного иммунитета у детей на 1-м и 2-м этапах исследований отмечен

в группе 14–17 лет (17 и 21 чел. соответственно), на 3-м и 4-м этапах – среди детей дошкольного возраста (13 и 15 чел. соответственно), на 5-м – в группе 14–17 лет (47 чел.), а на 6-м – среди дошкольников (38 чел.) (рис. 4). За период исследования общий показатель серопревалентности у детей вырос в 12,6 раза (с 7,8 до 98,4 %). Количество волонтеров, ставших сероположительными при первично отрицательном результате, составило 222 чел. (52,9 %). Важно отметить, что через 4–6 месяцев после выявления антител к SARS-CoV-2 57 серопозитивных (14,6 %) волонтеров стали серонегативными.

Доля переболевших детей с установленным диагнозом COVID-19 на 1-м этапе исследования составила 0,52 % (2 чел.), на 2-м этапе – 1,5 % (4 чел.), на 3-м этапе – 7,6 % (19 чел.), на 4-м этапе – 7,1 % (15 чел.), на 5-м этапе – 12,1 % (27 чел.) и на 6-м – 15,2 % (38 чел.). При этом IgG к SARS-CoV-2 были выявлены у 50,0 % волонтеров на 1-м этапе исследования, на 2-м – у 25 %, на 3-м – у 42,1 %, на 4-м – у 46,7 %, на 5-м – у 81,5 % и на 6-м – у 100 %.

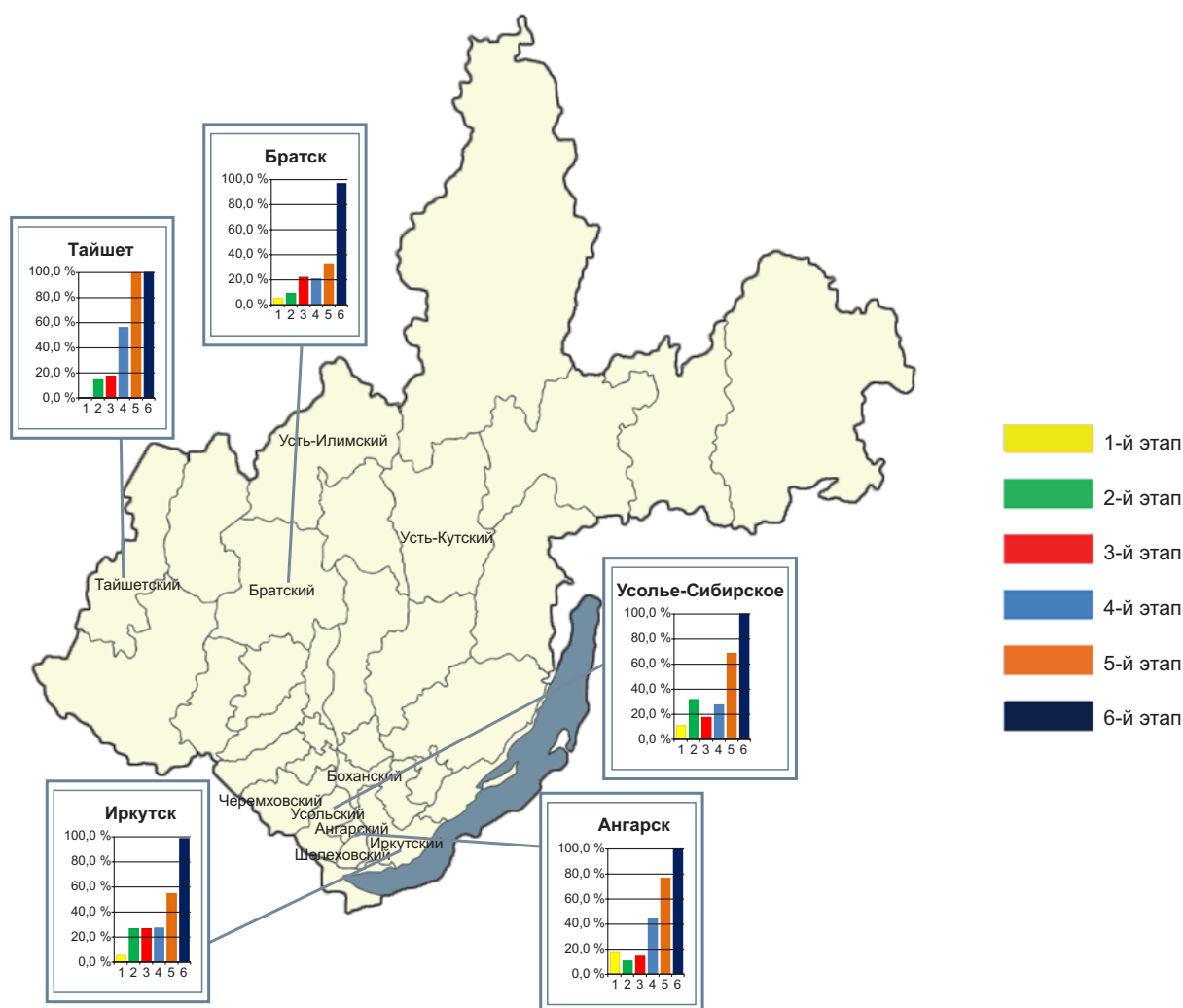


РИС. 3.
Показатели серопревалентности среди детей на территории Иркутской области в динамике наблюдения

FIG. 3.
Indicators of seroprevalence among children in the territory of the Irkutsk region in the dynamics of observation

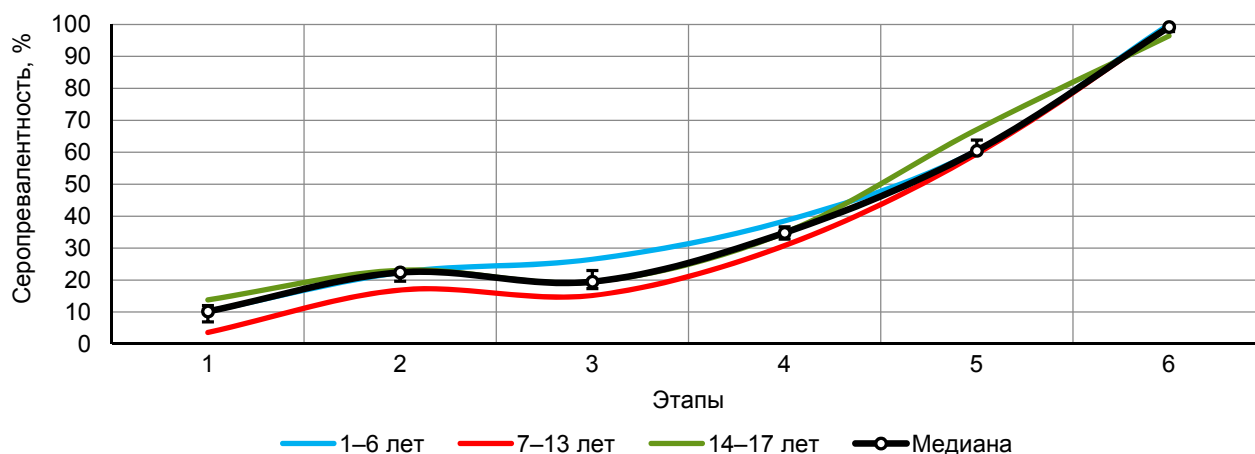


РИС. 4.

Динамика нарастания серопревалентности к SARS-CoV-2 у детей от 1-го к 6-му этапам. Цветные линии – процесс изменения серопревалентности детей соответствующих возрастов в процессе наблюдения; черная полужирная линия – медиана; чёрные вертикальные линии – верхний и нижний квартили (Q25 %–Q75 %)

FIG. 4.

Dynamics of increasing seroprevalence to SARS-CoV-2 in children from stages 1 to 6. Colored lines – the process of changing the seroprevalence of children of the corresponding ages during the observation; the black bold line is the median; black vertical lines are the upper and lower quartiles (Q25 %–Q75 %)

При анализе серопозитивности к SARS-CoV-2 на 6-м этапе исследований выявлено статистически значимое преобладание доли лиц, содержащих в крови АТ к S-белку (92,8 %) над содержанием АТ к нуклеокапсиду коронавируса (70,4 %). При этом уровень АТ к исследованным антигенам не зависит от возраста ($p > 0,05$). Изучение динамики антителообразования показало, что АТ к Nc выявлялись на 14-е сутки с начала заболевания с максимальным ростом ИП к 185-мудню и сохранялись до 432-х суток. Антитела к S-белку SARS-CoV-2 выявлялись с 7-х суток от постановки диагноза и достигали пика к 61-м суткам, с последующим снижением до 555-х суток.

На основании результатов исследования были выявлены три возможные вида серопозитивности среди детей: дважды позитивные (Nc+RBD), монопозитивные (Nc+ или RBD+) и негативные (Nc– RBD–). Доля серонегативных составила 1,6 %, общая доля RBD+ составила 92,8 % и была статистически значимо выше ($p < 0,01$) доли Nc+ – 70,4 %.

Важно отметить, что при комплексном изучении коллективного иммунитета населения Российской Федерации (выборка численностью 3667 чел.), при расчёте серопозитивности к обоим антигенам суммарный уровень серопревалентности составил 82,3 % [14]. Результаты обследования лиц, имевших в анамнезе COVID-19 (2020–2021 гг.) и проживающих на территории Иркутской области, свидетельствуют о продолжительном сохранении гуморального иммунного ответа у переболевших. При этом доля бессимптомных форм инфекции среди серопозитивных волонтеров составила 69,5 %, а по Российской Федерации – 76,9 %, что может свидетельствовать о высокой интенсивности скрыто протекающего эпидемического процесса.

Установлено, что среди общей когорты обследованных волонтеров в возрасте 1–17 лет количество детей без подтвержденного диагноза COVID-19, но имеющих

АТ к вирусу SARS-CoV-2, составило 7,8 % на 1-м этапе (29 чел.), 20,1 % – на 2-м (52 чел.), 18,9 % – на 3-м (39 чел.), 33,5 % – на 4-м (64 чел.), 62,1 % – на 5-м (117 чел.) и 98,4 % – на 6-м этапе (208 чел.). При оценке взаимосвязи между наличием антител у волонтеров с подтвержденным диагнозом COVID-19 и перенесших эту инфекцию бессимптомно достоверно значимых различий не выявлено. Высокая доля серопозитивных детей на 6-м этапе, не имевших проявлений манифестной инфекции (83,2 %), может указывать на бессимптомно перенесенную форму COVID-19 и формирование полноценного постинфекционного иммунитета [14, 15], что может свидетельствовать о значительной распространённости недиагностированных случаев COVID-19 среди детей. С учётом доли случаев бессимптомного течения COVID-19, подтвержденного результатами тестирования серопревалентности антител к Nc, реальные цифры заболеваемости детей занижены. Кроме того, у детей реже встречается тяжёлая хроническая патология, и они чаще всего заражаются от членов семьи, а не наоборот, что может указывать на снижение вирулентности возбудителя [15].

Одним из наиболее заметных проявлений резистентности детей к SARS-CoV-2 является повышенная серопревалентность АТ к патогенным коронавирусам. Дополнительным защитным фактором может быть повышенный уровень серопревалентности АТ к SARS-CoV-2, формирующийся в ответ на бессимптомную форму течения коронавирусной инфекции [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках впервые проведенных мониторинговых исследований среди детей в возрасте 1–17 лет подтвержден факт широко распространенной бессимптомной формы COVID-19, что не исключает формирование гу-

морального иммунного ответа. Доля серопозитивных к RBD и Nc составила соответственно 92,8 и 70,4 %. Установлено, что основной вклад в популяционный иммунитет населения вносят дети.

В Иркутской области после перенесённой инфекции COVID-19 с подтверждённым ПЦР диагнозом у детей антитела выявлялись в 66,1 % случаев и сохранялись до 10–15 месяцев к Nc и до 15–18 месяцев – к RBD SARS-CoV-2. Исследования показали, что рост уровня АТ к RBD и Nc сопровождается снижением доли серопревалентности к антигенам SARS-CoV-2 и нивелирует межвозрастные отличия.

Таким образом, по результатам исследования показан вклад бессимптомных серопревалентных лиц в уровень гуморального иммунитета к COVID-19 и постепенное снижение интенсивности эпидемии новой коронавирусной инфекции. Активное формирование популяционного иммунитета в сочетании с вакцинацией может послужить главным фактором прекращения пандемии COVID-19.

Данные результаты серологического мониторинга могут послужить научной основой для корректировки перечня и объёмов противоэпидемических мероприятий, принятия управленческих решений по организации профилактических мероприятий, включая вакцинацию и прогнозирование развития эпидемиологической ситуации.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вступительное слово Генерального директора ВОЗ на пресс брифинге по COVID-19 11 марта 2020 г. URL: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> [дата доступа: 25.01.2022].
2. Карта коронавируса COVID-19 онлайн. URL: <https://www.coronavirus-monitor.info> [дата доступа 25.01.2022].
3. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Балахонов С.В., Чеснокова М.В., Дубровина В.И., и др. Опыт исследования серопревалентности к вирусу SARS-CoV-2 населения Иркутской области в период вспышки COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; (3): 106–113. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-106-113
4. Попова А.Ю., Андреева Е.Е., Бабура Е.А., Балахонов 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
5. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., Баранов А.А., Батышева Т.Т., Вашакмадзе Н.Д., и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. *Версия 2. Педиатрическая фармакология*. 2020; 17(3): 187–212. doi: 10.15690/pf.v17i3.2123

6. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей в Российской Федерации. *Инфекционные болезни*. 2020; 18(3): 15–20. doi: 10.20953/1729-9225-2020-3-15-20

7. Казанцева Л.С., Брылева Л.И., Татарников А.Н., Казанцев В.Н., Веселова Е.В., Шаповалов К.Г. Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021; 2: 127–136. doi: 10.52485/19986173_2021_2_127

8. Waterfield T, Watson C, Moore R, Ferris K, Tonry C, Watt A, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in children: A prospective multicentre cohort study. *Arch Dis Child*. 2020; 106(7): 680–686. doi: 10.1136/archdischild-2020-320558

9. Felsenstein S, Hedrichb CM. COVID-19 in children and young people. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(9): e514–e516. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30212-5

10. Howard-Jones AR, Bowen AC, Danchin M, Koirala A, Sharma K, Yeoh DK, et al. COVID-19 in children: I. Epidemiology, prevention and indirect impacts. *J Paediatr Child Health*. 2022; 58(1): 39–45. doi: 10.1111/jpc.15791

11. Попова А.Ю. (ред.). *COVID-19: научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации*. Саратов: Амирит, 2021.

12. World Health Organization. *Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 virus infection*, 17 March 2020. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331656>. [date of access: 25.01.2022].

13. Балахонов С.В., Дубровина В.И., Пятидесятникова А.Б., Брюхова Д.Д., Киселёва Н.О., Корытов К.М., и др. Динамика изменений популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у жителей Иркутской области в условиях пандемии COVID-19. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021; 20(2): 12–17. doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-2-12-17

14. Попова А.Ю., Андреева Е.Е., Бабура Е.А., Балахонов С.В., Башкетова Н.С., Бугоркова С.А., и др. Особенности серопревалентности к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 у детей в период эпидемии COVID-19 2020 года. *Педиатрия. Журнал им Г.Н. Сперанского*. 2021; 100(3): 97–106. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-97-106

15. Попова А.Ю., Смирнов В.С., Андреева Е.Е., Арбузова Т.В., Бабура Е.А., Балахонов С.В., и др. Серопревалентность антител к SARS-CoV-2 у детей на фоне эпидемии COVID-19 в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2022; 101(3): 85–97. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-85-97

REFERENCES

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. URL: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> [date of access: 25.01.2022]. (In Russ.).
2. Map of the coronavirus COVID-19 online. URL: <https://coronavirus-monitor.info> [date of access: 25.01.2022]. (In Russ.).
3. Popova AYU, Ezhlova EB, Mel'nikova AA, Balakhonov SV, Chesnokova MV, Dubrovina VI, et al. Experience in studying seroprevalence to SARS-CoV-2 virus in the population of the Irkutsk region during COVID-19 outbreak. *Problems of Particularly Dan-*

gerous Infections. 2020; 3: 106-113. (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-106-113

4. Popova AYU, 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*. 2021; 11(2): 297-323. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-FOD-1684

5. Alexandrovich YuS, Alekseeva EI, Bakradze MD, Baranov AA, Batysheva TT, Vashakmadze ND, et al. Clinical features and management of the disease caused by new coronaviral infection (COVID-19) in children. Version 2. *Pediatric pharmacology*. 2020; 17(3): 187-212. (In Russ.). doi: 10.15690/pf.v17i3.2123

6. Gorelov AV, Nikolaeva SV, Akimkin VG. Coronavirus infection COVID-19 in children in the Russian Federation. *Infektsionnye bolezni*. 2020; 18(3): 15-20. (In Russ.). doi: 10.20953/1729-9225-2020-3-15-20

7. Kazantseva LS, Bryleva LI, Tatarnikov AN, Kazantsev AN, Veselova EV, Shapovalov KG. Multisystem inflammatory syndrome associated with novel coronavirus infection (COVID-19) in children. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2021; 2: 127-136. (In Russ.). doi: 10.52485/19986173_2021_2_127

8. Waterfield T, Watson C, Moore R, Ferris K, Tonry C, Watt A, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in children: A prospective multicentre cohort study. *Arch Dis Child*. 2020; 106(7): 680-686. doi: 10.1136/archdischild-2020-320558

9. Felsenstein S, Hedrichb CM. COVID-19 in children and young people. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(9): e514-e516. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30212-5

10. Howard-Jones AR, Bowen AC, Danchin M, Koirala A, Sharma K, Yeoh DK, et al. COVID-19 in children: I. Epidemiology, prevention and indirect impacts. *J Paediatr Child Health*. 2022; 58(1): 39-45. doi: 10.1111/jpc.15791

11. Popova AYU (ed.). *COVID-19: Scientific and practical aspects of the fight against the pandemic in the Russian Federation*. Saratov: Amirit; 2021. (In Russ.).

12. World Health Organization. *Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 virus infection, 17 March 2020*. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331656> [date of access: 25.01.2022].

13. Balakhonov SV, Dubrovina VI, Pyatidesyatnikova AB, Bryukhova DD, Kiseleva NO, Korytov KM, et al. Dynamics of changes in population immunity to the SARS-CoV-2 virus in residents the Irkutsk region in the context of the COVID-19 pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021; 20(2): 12-17. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-2-12-17

14. Popova AYU, Andreeva EE, Babura EA, Balakhonov SV, Bashketova NS, Bugorkova SA, et al. Peculiarities of SARS-CoV-2 nucleocapsid in children during the COVID-19 epidemic of 2020. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2021; 100(3): 97-106. (In Russ.). doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-97-106

15. Popova AYU, Smirnov VS, Andreeva EE, Arbuzova TV, Babur EA, Balakhonov SV, et al. Seroprevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in children against the background of the COVID-19 epidemic in the Russian Federation. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2022; 101(3): 85-97. (In Russ.). doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-85-97

Сведения об авторах

Брюхова Дарья Дмитриевна – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: darabrukhov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5589-9522>

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>

Киселева Наталья Олеговна – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: nata13026@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6678-2998>

Пятидесятникова Анна Борисовна – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: smy_irkutsk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6381-4517>

Корытов Константин Михайлович – научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: konstmikhkor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1137-6049>

Балахонov Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: balakhonov.irk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Information about the authors

Daria D. Bryukhova – Junior Research Officer at the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: darabrukhov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5589-9522>

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>

Natalia O. Kiseleva – Junior Research Officer at the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: nata13026@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6678-2998>

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

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

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>

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ БИОМЕХАНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЦЕНТРЕ ИЛИЗАРОВА (К 100-ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА Г.А. ИЛИЗАРОВА)

Щурова Е.Н.,
Долганова Т.И.,
Долганов Д.В.,
Менщикова Т.И.

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр травматологии
и ортопедии имени академика
Г.А. Илизарова» Минздрава России
(640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Щурова Елена Николаевна,
e-mail: elena.shurova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В истории становления и развития метода Илизарова, разработанного в середине прошлого века в Курганском НИИ экспериментальной травматологии и ортопедии, ныне – всемирно известном Центре, носящем имя своего создателя, значительное место занимают биомеханические исследования как самого аппарата, так и физиологической системы «аппарат – конечность». Интерес представляет анализ истории развития биомеханических исследований при становлении метода Илизарова.

Цель. Анализ истории развития биомеханических исследований для обоснования эффективности метода чрескостного остеосинтеза по Илизарову.

Результаты. Ввиду того, что в начале 1970-х годов соответствующего оборудования для проведения биомеханических исследований отечественная медицинская промышленность не выпускала, в состав лаборатории клинической физиологии и биомеханики Центра Илизарова (создана в 1971 г.) была введена группа инженеров, которая создавала аппаратуру для исследования процессов, происходящих в тканях конечностей и самой конструкции аппарата Илизарова при его тракционном и компрессионном воздействии на биологические структуры. Содружество врачей, научных сотрудников и инженеров позволило успешно преодолеть ряд трудностей и проблем. В научных публикациях и диссертациях сотрудники лаборатории уделяли большое внимание биомеханическим исследованиям в процессе выполнения чрескостного остеосинтеза аппаратом Илизарова. В настоящее время сотрудники Центра продолжают традиции, заложенные Г.А. Илизаровым. Впервые в нашей стране внедрён компьютерный 3D-видеоанализ кинематики и кинетики ходьбы у пациентов ортопедического профиля, который дополнен встроенным программным обеспечением для формирования клинического отчёта биомеханики ходьбы человека.

Заключение. Начальный этап развития биомеханических исследований в Центре Илизарова включал создание исследовательской аппаратуры. В последующем проводимые сотрудниками Центра в течение почти полувека биомеханические исследования показали прикладной, функциональный результат реализации общебиологических закономерностей открытия Г.А. Илизарова. В настоящее время биомеханические исследования осуществляются на более высоком уровне с использованием современного высокотехнологичного оборудования.

Ключевые слова: метод Илизарова, чрескостный остеосинтез, напряженные растяжения, эффект Илизарова, биомеханика

Для цитирования: Щурова Е.Н., Долганова Т.И., Долганов Д.В., Менщикова Т.И. История развития биомеханических исследований в Центре Илизарова (к 100-летию академика Г.А. Илизарова). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 247-259. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.25

Статья поступила: 14.07.2022

Статья принята: 23.01.2023

Статья опубликована: 02.03.2023

HISTORY OF BIOMECHANICAL RESEARCH AT THE ILIZAROV CENTRE (TO THE 100TH ANNIVERSARY OF ACADEMICIAN G.A. ILIZAROV)

Shchurova E.N.,
Dolganova T.I.,
Dolganov D.V.,
Menshchikova T.I.

National Ilizarov Medical Research Centre
for Traumatology and Othopaedics
(Marii Ulyanovoy str. 6, Kurgan 640014,
Russian Federation)

Corresponding author:
Elena N. Shchurova,
e-mail: elena.shurova@mail.ru

ABSTRACT

Background. Biomechanical studies of both the Ilizarov apparatus itself and the physiological system "apparatus – limb" occupy a significant place in the history of the formation and elaboration of the Ilizarov method, developed in the middle of the last century at the Kurgan Research Institute of Experimental Traumatology and Orthopaedics (nowadays – the world-famous Centre named after its creator). The analysis of the history of biomechanical research in the formation of Ilizarov method is not without interest.

The aim. To analyze the history and stages of development of biomechanical research in order to substantiate the effectiveness of the Ilizarov method of transosseous osteosynthesis.

Results. The national medical industry did not produce the appropriate equipment for biomechanical research in the early 1970s. That is why a group of engineers was included into the Laboratory of Clinical Physiology and Biomechanics (established in 1971) of the Ilizarov Centre, which created equipment for studying the processes in the tissues of the limbs and in the structure of the Ilizarov apparatus itself during its traction and compression impact on biological structures. The community of physicians, scientists and engineers made it possible to overcome a number of difficulties and problems. In their scientific publications and dissertations, the laboratory staff paid great attention to biomechanical research during transosseous osteosynthesis with the Ilizarov apparatus. At present, the staff of the Ilizarov Centre continues the traditions established by G.A. Ilizarov. For the first time in our country, a computer 3D video analysis of the kinematics and kinetics of orthopedic patients gait was introduced; it was supplemented with embedded software for the preparation of a clinical report of human gait biomechanics.

Conclusions. The initial stage of the biomechanical research at the Ilizarov Centre included the creation of the research equipment. Subsequently, the biomechanical studies carried out by the staff of the Centre for almost half a century have shown an applied and functional result of the realization of general biological regularities of the Ilizarov's discovery. At present, the biomechanical research continues at a higher level with the use of modern high-tech equipment.

Key words: Ilizarov method, transosseous osteosynthesis, tension stress, Ilizarov effect, biomechanics

Received: 14.07.2022
Accepted: 23.01.2023
Published: 02.03.2023

For citation: Shchurova E.N., Dolganova T.I., Dolganov D.V., Menshchikova T.I. History of biomechanical research at the Ilizarov Centre (to the 100th anniversary of Academician G.A. Ilizarov). *Acta biomecnica scientifica*. 2023; 8(1): 247-259. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.25

15 июня 2021 г. исполнилось 100 лет со дня рождения Гавриила Абрамовича Илизарова, выдающегося учёного, академика Российской академии наук.

Г.А. Илизаров был прекрасным организатором и вдохновителем идей, объединившим вокруг коллектив единомышленников и создавшим новый метод лечения травм и заболеваний опорно-двигательной системы – метод чрескостного остеосинтеза.

В истории становления, развития и обоснования метода Илизарова, разработанного в середине прошлого века в Курганском НИИ экспериментальной травматологии и ортопедии, ныне – всемирно известном Центре, носящем имя своего создателя, значительное место занимают биомеханические исследования как самого аппарата, так и физиологической системы «аппарат – конечность». В данной работе мы остановимся на анализе основных этапов развития биомеханических исследований, проведённых и проводимых в настоящее время для физиологического определения влияния прологированного компрессионно-дистракционного воздействия аппарата Илизарова на сегмент конечности.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ истории развития биомеханических исследований для обоснования эффективности метода чрескостного остеосинтеза по Илизарову.

Проведя в данной работе исторический экскурс, оценив с биологических позиций биомеханические подходы к формированию «философии метода Илизарова», авторы предлагают читателю оценить роль клиниче-

ской биомеханики для совершенствования диагностических процедур и оперативных вмешательств в ортопедии и травматологии.

В 1951 г. Г.А. Илизаров разработал аппарат, который относится к устройствам внешней фиксации и включает серию соединённых резьбовыми стержнями кольцевых опор для фиксации в натянутом состоянии тонких перекрёстно проведённых через кость спиц [1]. Эта разработка отражала концепцию индукции локального костеобразования минимально инвазивным способом, который предусматривает точную репозицию и стабильную фиксацию костных фрагментов, исключение микроподвижности на их стыке, щадящее отношение к окружающей кость мягким тканям, сохранение источников остеогенеза. Теоретической основой метода дистракционного остеосинтеза является установленная на основе клинического опыта и проведённых фундаментальных исследований общепризнанная закономерность стимуляции процессов регенерации и роста тканей под влиянием возникающего в них напряжения растяжения, зарегистрированная как открытие [2]. После получения хороших результатов лечения травматолого-ортопедических больных [3, 4] с помощью созданного Г.А. Илизаровым аппарата [1] оставалось много неопределённостей относительно особенностей кровообращения и иннервации оперированного сегмента конечности, состояния костей, окружающих мягких тканей, функции мышц и суставов на различных этапах лечения и реабилитации.

Чтобы восполнить этот пробел, в 1971 г. была создана лаборатория клинической физиологии и биомеханики, которую возглавил д.б.н. О.В. Тарушкин (рис. 1а). В начале 1970-х годов соответствующего оборудования для прове-



а

РИС. 1.

Руководители лаборатории клинической физиологии и биомеханики: **а** – Тарушкин Олег Владимирович, д.б.н. (1971–1977 гг.); **б** – Щуров Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор, врач высшей категории (1977–2008 гг.)



б

FIG. 1.

Heads of the Laboratory of Clinical Physiology and Biomechanics: **а** – Oleg V. Tarushkin, Dr. Sc. (Biol.) (1971–1977); **б** – Vladimir A. Shchurov, Dr. Sc. (Med.), Professor, High Level Certificate Physician (1977–2008)

дения биомеханических исследований отечественная медицинская промышленность не выпускала, поэтому в состав лаборатории была введена группа инженеров, которая создавала аппаратуру для исследования процессов, происходящих в тканях конечностей и самой конструкции аппарата Илизарова при его тракционном и компрессионном воздействии на биологические структуры. Содружество врачей, научных сотрудников и инженеров позволило успешно решить ряд поставленных задач.

На фотографии (рис. 2) представлена встреча коллектива Центра Илизарова с Вольфом Мессингом в декабре 1971 г., где мы можем увидеть Олега Владимировича Тарушкина и Владимира Алексеевича Щурова (указаны белыми стрелками), которые в разное время руководили лабораторией клинической физиологии и биомеханики.

Наиболее актуальными задачами, которые стояли перед коллективом Центра в начале 1970-х годов,

были разработка безопасного режима сверления спицей костной ткани и оценка механизма фиксации спиц при их проведении через кортикальную пластинку кости. По заданию Г.А. Илизарова в лаборатории физиологии и биомеханики была разработана методика измерения температуры при сверлении кости спицей на любой глубине, непосредственно в процессе её проведения [5] (рис. 3).

Тщательно исследовалось влияние сил натяжения спиц на жёсткость фиксации фрагментов кости в аппарате, анализировалась жёсткость спиц Киршнера в различных компоновках аппарата Илизарова (рис. 4, 5) [6].

Г.А. Илизаров также ставил перед сотрудниками лаборатории задачу оценить динамику деформационных свойств костного регенерата (вновь сформированного участка кости) в процессе лечения пациентов.



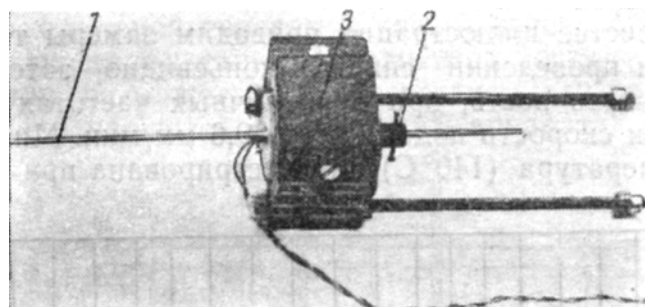
РИС. 2.
Встреча коллектива Центра Илизарова с В.Г. Мессингом
(20 декабря 1971 г.)

FIG. 2.
Meeting of the staff of the Ilizarov Centre with Wolf Messing (December 20, 1971)



а

РИС. 3.
а – инженер В.А. Немков за работой; **б** – спица-термопара для измерения температуры при сверлении кости (1 – спица; 2 – токосъёмник; 3 – корпус) [5]



б

FIG. 3.
а – engineer V.A. Nemkov at work, **б** – thermocouple wire for measuring the temperature during bone drilling (1 – wire; 2 – collector; 3 – case) [5]

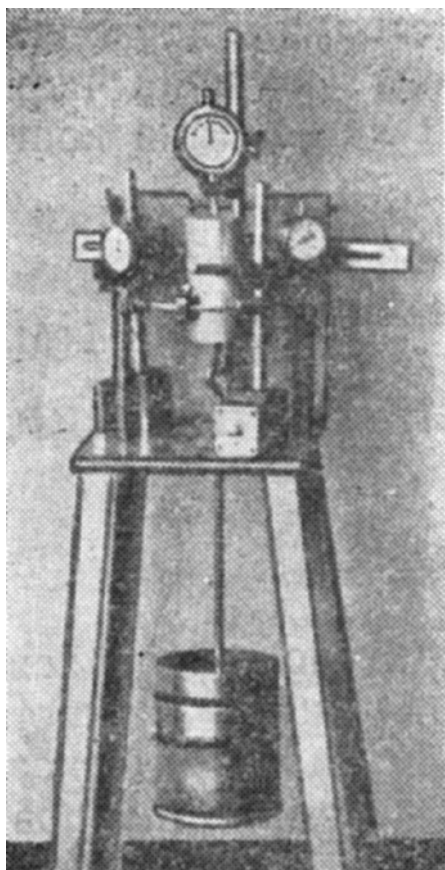


РИС. 4.

Стенд для измерения прогибов спиц [6]

FIG. 4.

Stand for measuring wire deflections [6]

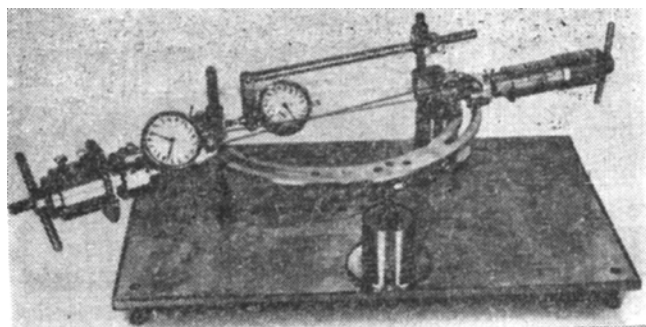


РИС. 5.

Стенд для измерения деформации деталей аппарата Илизарова при различных нагрузках [6]

FIG. 5.

Stand for measuring the deformation of the Ilizarov apparatus parts under different loads [6]

В лаборатории был разработан метод *in vivo* измерения осевой подвижности костных фрагментов в условиях компрессионного остеосинтеза аппаратом Илизарова. С помощью тензометрических датчиков проводили анализ изменения расстояния между спицами, выходящими из кости проксимально и дистально от места перелома в условиях осевого функционального нагружения различной силой. Данный метод позволил оценить

жёсткость системы «аппарат – конечность» и реологические свойства дистракционного регенерата [7, 8] (рис. 6).

Для исследований функций опорно-двигательного аппарата была сконструирована оригинальная биомеханическая дорожка «Подогографометр». Это устройство позволяло в автоматическом режиме производить регистрацию и обработку временных параметров ходьбы [9, 10]. Производилась количественная оценка ходьбы. Полученные данные подвергались статистической разработке на ЭВМ «НАИРИ-2» по программе, разработанной сотрудником Центра Е.Б. Смирновым [11]. С помощью «Подогографометра» осуществляли оценку функциональных результатов лечения и эффективности реабилитационных мероприятий у ортопедо-травматологических больных, пролеченных по методу Илизарова.

Был разработан электронно-механический шагомер для оценки двигательной активности пациентов с травмами и заболеваниями опорно-двигательного аппарата [12]. Предложена конструкция датчика-акселерометра (рис. 7) для определения качественных и количественных характеристик кинематики походки здорового и больного человека, оценки динамики локомоторного акта под влиянием проводимого лечения и функциональной реабилитации [13]. В этих конструкциях применялись подходы в определении биомеханики движения, которые используются в современных электронных гаджетах.

Оценка функциональной нагрузки на нижнюю конечность в процессе чрескостного остеосинтеза аппаратом Илизарова осуществлялась с помощью оригинальной методики (каргометрии) и устройства, разработанного в Центре. Клиническая апробация данной методики к.м.н. Борисом Ивановичем Кудриным позволила по интегральным величинам временно-силовых параметров взаимодействия конечностей с биомеханической дорожкой оценить опорные возможности конечности при ходьбе в процессе лечения аппаратом Илизарова [14–16] (рис. 8).

В конце 1970-х годов Г.А. Илизаровым была сформулирована концепция «о стимулирующем влиянии напряжения растяжения на процессы роста и регенерации тканей» [2]. Естественно, возникла необходимость тщательной разработки теоретического обоснования и количественного подтверждения положений данной концепции [17]. Сотрудниками лаборатории были разработаны оригинальные конструкции для исследования упругости кожных покровов – эластомер и тонуса мышц – тонометр (рис. 9) [18–20].

Исследования здоровых детей показали, что величины упругости кожных покровов и мышц увеличиваются по мере естественного продольного роста конечности. У пациентов с отставанием в росте сегментов конечностей после их оперативного удлинения было выявлено, что показатели упругости мышц, кожных покровов достигают значений, характерных для здоровых людей с такой же длиной соответствующей конечности [21–23].

В процессе развития и постоянного усовершенствования метода Илизарова возникала необходимость точной количественной оценки функции мышц (силы) оперированной конечности. Доктором медицинских наук, профессором В.А. Щуровым совместно с сотрудниками

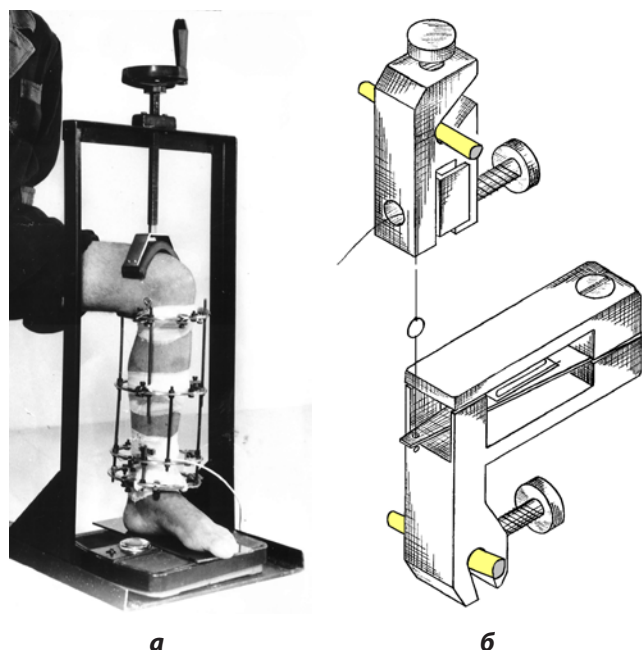


РИС. 6.

Определение микроподвижности костных отломков: **а** – установка для определения микроподвижности костных отломков; **б** – крепление тензометрического датчика; **в** – график определения реологических свойств дистракционного регенерата [7, 8]

FIG. 6.

Determination of the micromotion of bone fragments: **a** – the unit for determining the micromotion of bone fragments; **б** – tensometric sensor mounting; **в** – diagram for determining the rheological properties of distraction regenerated bone [7, 8]

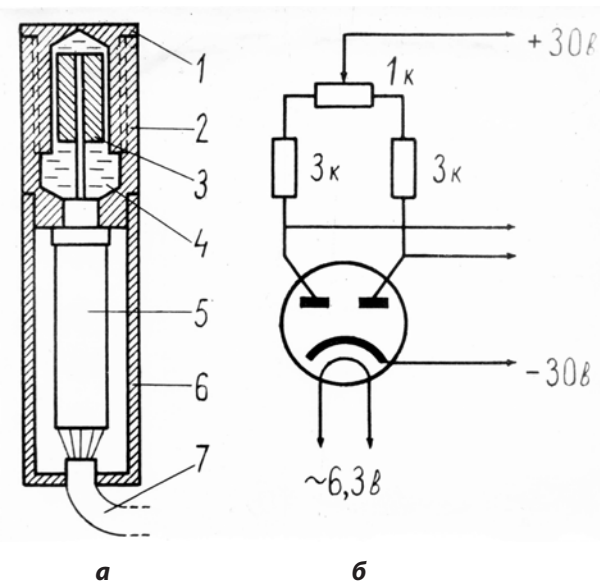


РИС. 7.

Устройство акселерометра (**а**), схема включения его в измерительную цепь (**б**) и акселерограмма (**в**) при ходьбе (**1**) и беге (**2**) здорового испытуемого [13]

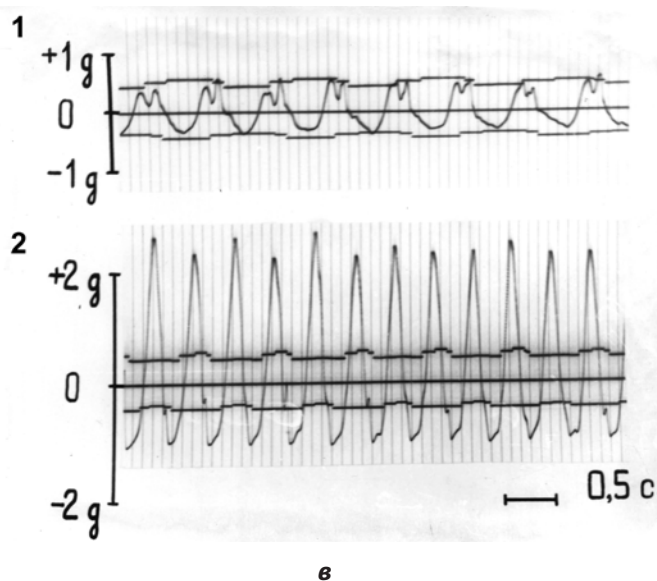


FIG. 7.

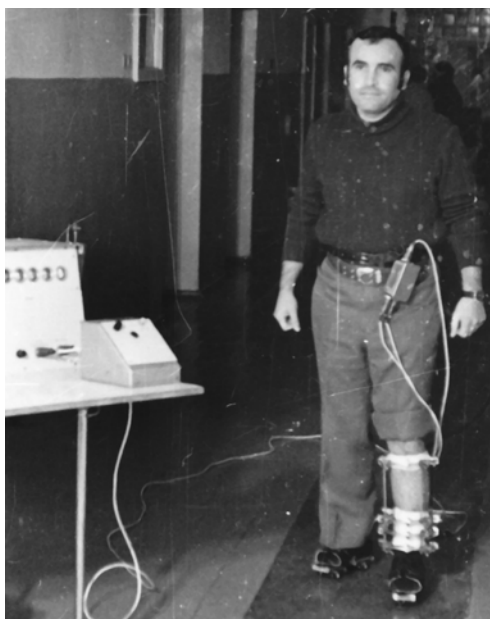
Accelerometer device (**a**), the scheme of its inclusion in the measuring circuit (**б**) and the accelerogram (**в**) during walking (**1**) and running (**2**) of a healthy subject [13]

лаборатории были созданы оригинальные динамометрические стенды [24, 25]. В дальнейшем эти методики были усовершенствованы [26, 27] и опубликованы [28, 29] (рис. 10).

На этапе внедрения в клиническую практику амбулаторного режима лечения пациентов ортопедо-травматологического профиля (в конце 1980-х и начале 1990-х гг.) потребовалась разработка функциональ-

ных критериев для перевода стационарных пациентов на этот режим лечения. Сотрудники лаборатории провели комплексную работу, включающую исследование суточной локомоторной активности, линейной скорости передвижения, асимметрии функциональной нагрузки на конечность, энергетической стоимости локомоций.

При решении вопроса о целесообразности и своевременности перевода стационарных пациентов на ам-



а

РИС. 8.

а – внешний вид пациента во время обследования по оценке функциональной нагрузки на нижнюю конечность в процессе чрескостного остеосинтеза аппаратом Илизарова [16];

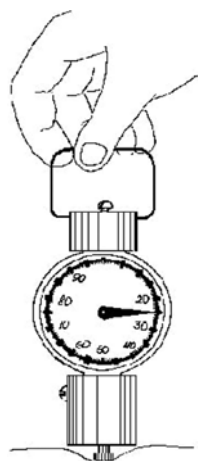
б – к.м.н. Борис Иванович Кудрин



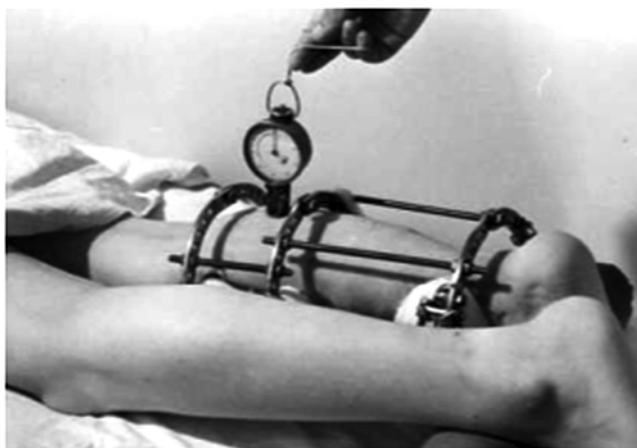
б

FIG. 8.

а – the patient during the evaluation of the lower limb functional load during transosseous osteosynthesis with the Ilizarov apparatus [16]; **б** – Boris I. Kudrin, Cand. Sc. (Med.)



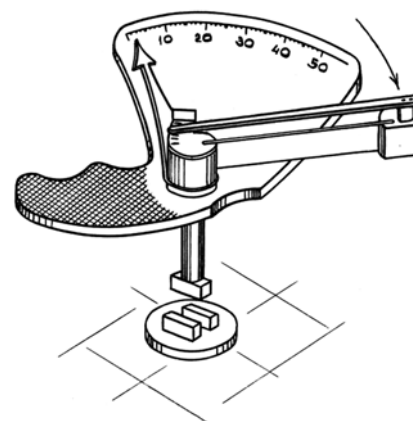
а



б

РИС. 9.

Оригинальное устройство для исследования биомеханических свойств мышц – тонометр [18, 20]: **а** – внешний вид (схема); **б** – процесс измерения тонуса мышц. **в** – оригинальная конструкция (схема) для оценки упругости кожных покровов – эластометр [19]



в

FIG. 9.

A tonometer, an original device for studying biomechanical properties of muscles [18, 20]: **а** – external view (scheme); **б** – the process of measuring the myogenic tonus. **в** – an elastometer, the original design (scheme) for the assessment of skin elasticity [19]

булаторный режим лечения, наряду с оценкой клинического состояния и анализом обеспеченности их социально-бытовыми условиями, предлагалось использовать следующие физиологические критерии: величина асимметрии нагружения нижних конечностей при стоянии без дополнительных средств опоры – не более 20 %; скорость ходьбы – не менее 2 км/ч; суточная локомоторная активность – не менее 2000 м; частота пульса при ходьбе – не более 100–110 уд./мин [30].

В 1990–2000-е годы в лаборатории физиологии и биомеханики выполнены и успешно защищены ряд кандидатских и докторских диссертаций, в которых биомеханический компонент был одним из ведущих.

В докторской диссертации В.А. Щурова (1993) был обоснован физиологический механизм эффекта стимулирующего влияния напряжения растяжения тканей, возникающего в процессе естественного роста и при удлинении конечностей по Илизарову [31].



а

б

в

РИС. 10.

Динамометрические стенды: **а** – внешний вид динамометрического стенда для исследования силы мышц бедра; **б** – процесс измерения; **в** – исследование силы мышц голени в процессе лечения аппаратом Илизарова

FIG. 10.

Dynamometric stands: **а** – an external view of the dynamometric stand for studying femoral muscle strength; **б** – the process of measuring; **в** – studying the lower leg muscle strength during treatment with the Ilizarov apparatus

В кандидатской диссертации Т.И. Долгановой (1993) проведён анализ особенностей гемодинамики, биомеханических свойств тканей и функционального состояния пациентов с дефектами костей голени при лечении по методу Илизарова [32]. В работе Е.Н. Щуровой (1996) определена роль двигательной активности в сохранении резервов функциональной адаптации кровообращения у пациентов с облитерирующими поражениями артерий нижних конечностей при лечении по методу Г.А. Илизарова [33–35]. В диссертационной работе Т.И. Меншиковой (1997) дан физиологический анализ [36–38] влияния удлинения нижних конечностей на показатели локомоторной двигательной активности пациентов с ахондроплазией [39]. В работе Д.В. Долганова (1997) освещена роль тканевой гидратации в вегетативном обеспечении конечности при чрескостном остеосинтезе [40, 41]. В диссертационном исследовании Л.Ю. Горбачевой (2002) проанализировано влияние степени функциональной нагрузки повреждённой конечности на восстановление сократительной способности мышц и репаративную регенерацию кости при лечении травматологических больных по методу Г.А. Илизарова [42].

В докторских диссертациях продолжены направления разработки теоретического обоснования и количественного подтверждения общебиологических закономерностей открытия Г.А. Илизарова [2]. Физиологические исследования способствовали более углублённому пониманию механизмов «эффекта Г.А. Илизарова», его биомеханических и структурных составляющих, иллюстрировали прикладной функциональный результат реализации закономерностей открытия Г.А. Илизарова [43–45].

Результаты многолетних исследований и разработанные конструкции были обобщены, усовершенствованы и опубликованы во втором лондонском издании сборника «Биомеханика и биоматериалы в ортопедии» в 2016 г. (Springer) [46].

В настоящее время в Центре Илизарова продолжают и приумножаются биомеханические исследования, традиции которых заложены более полувека назад.

Одно из направлений исследований – это поиск диагностических критериев оценки нарушений вертикальной ориентации позвоночника. Сотрудники лаборатории стали использовать пролонгированное топографическое обследование для оценки стереотипа постральной активности позвоночника и его кинематической лабильности. Внедрены функциональные пробы с коррекцией и гиперкоррекцией укорочения конечностей, что обеспечивало дифференцированную диагностику структуральных и функциональных сколиозов, определение необходимости и величины оптимальной коррекции разницы высоты ног. Топографический анализ стереотипов постральной активности и кинематической лабильности позвоночника позволил изучать патогенетические условия, при которых функциональные сколиозы трансформируются в структуральные [47–49].

В лаборатории анализа походки ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России (Ilizarov Gait Analysis Laboratory) на 7-метровой дорожке производится компьютерный анализ параметров ходьбы у пациентов ортопедического профиля с использованием современных систем видеоанализа кинетики и кинематики движений человека [50] (рис. 11).

Данные регистрировались 8 оптическими камерами Qualisys 7+ (Швеция) с технологией видеозахвата пассивных маркеров, синхронизированными с шестью динамометрическими платформами KISTLER (Швейцария) и дополненными 16 беспроводными датчиками EMG системы Noraxon (США). Анализ кинематики и кинетики проводится в программах Qualisys и Visual 3D (C-Motion) с автоматизированным расчётом значений. С использованием опции «виртуального подъёма платформы» определяют



а



б



в

РИС. 11.

Компьютерный анализ параметров ходьбы с использованием современных систем видеоанализа: **а** – общий вид и обустройство лаборатории анализа походки; **б** – процесс обследования пациента сотрудниками лаборатории; **в** – внешний вид пациента перед обследованием со светоотражающими маркерами и электромиографическими датчиками

FIG. 11.

Computer analysis of gait parameters using modern video analysis systems: **а** – general view and arrangement of the gait analysis laboratory; **б** – the process of examining the patient by the laboratory staff; **в** – external view of a patient before the examination with reflective markers and electromyographic sensors

ся биомеханические характеристики «лестничного движения». Результаты исследований отражены в современных публикациях [51–53]. В нашем Центре сформировано встроенное программное обеспечение для формирования отчёта по результатам обследования в виде дополняющих графики цифровых данных в таблицах [54].

ВЫВОДЫ

Начальный этап развития биомеханических исследований в Центре Илизарова включал создание аппаратуры для исследования процессов, происходящих в тканях конечностей и самой конструкции аппарата Илизарова при его тракционном и компрессионном воздействии на биологические структуры.

Содружество врачей, научных сотрудников и инженеров лаборатории клинической физиологии и биомеханики (созданной в 1971 г.) позволило разработать устройства и методики для измерения температуры при сверлении кости спицей; оценки влияния сил натяжения спиц на жёсткость фиксации фрагментов кости в аппарате; исследования осевой микроподвижности костных фрагментов и реологических свойств костного регенерата; изучения функций опорно-двигательного аппарата (оригинальная биомеханическая дорожка, электронно-механический шагомер, акселерометр); исследования биомеханических свойств мышц (миотонометр, динамометрические стенды); анализа упруго-эластических свойств кожи (эластометр).

В последующие годы комплексные биомеханические исследования способствовали осуществлению теоретического обоснования и количественному подтверждению стимулирующего влияния напряжения растяжения на процессы роста и регенерации тканей – «эффекта Илизарова», показали прикладной, функциональный

результат реализации общебиологических закономерностей открытия Г.А. Илизарова.

В настоящее время в Центре Илизарова осуществлён переход на высокотехнологичные методы биомеханических исследований, разработано встроенное программное обеспечение формирования отчёта в виде дополняющих графики цифровых данных компьютерного 3D-видеоанализа походки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Илизаров Г.А. Способ сращения костей при переломах и аппарат для осуществления этого способа: Авторское свидетельство № 98471. № 102/17-762/417962; заявл. 9.06.1952; опубл. 17.08.1954. Бюл. № 6.
- Илизаров Г.А. Общебиологическое свойство тканей отвечать на дозированное растяжение ростом и регенерацией – «Эффект Илизарова»: Открытие № 355 СССР. № 11271; заявл. 25.12.1985; опубл. 23.04.1989. Бюл. «Открытия. Изобретения» № 15.
- Илизаров Г.А. Десятилетний опыт применения аппарата автора при компрессионном остеосинтезе в травматологии и ортопедии. Межобластная научно-практическая конференция института (посвященная компрессионному остеосинтезу, суставной патологии и вопросам клинической травматологии) (Свердловск, 17–20 апреля 1961 г.). Свердловск, 1961: 10–12.
- Илизаров Г.А. Чрескостный компрессионный остеосинтез аппаратом автора (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь: Пермский государственный медицинский институт; 1968.
- Тарушкин О.В., Руц Ф.Я., Шевченко Г.И. Измерение температуры режущего конца спицы при сверлении кости.

Чрескостный компрессионный, дистракционный и компрессионно-дистракционный остеосинтез в травматологии и ортопедии: Сборник научных трудов. Челябинск; 1976; 2: 134-137.

6. Либберман С.Б., Семенова В.Д. Влияние сил натяжения спиц на жесткость фиксации фрагментов кости в аппаратах Илизарова. *Чрескостный компрессионный, дистракционный и компрессионно-дистракционный остеосинтез в травматологии и ортопедии: Сборник научных трудов.* Челябинск; 1976; 2: 143-148.

7. Щуров В.А., Кудрин Б.И., Шишкин А.В. Динамика изменения микроподвижности костных отломков при компрессионном остеосинтезе. *Ортопедия, травматология и протезирование.* 1979; (6): 44-45.

8. Щуров В.А., Кудрин Б.И., Шеин А.П. Метод измерения осевой микроподвижности костных фрагментов голени в условиях компрессионного остеосинтеза. *Ортопедия, травматология и протезирование.* 1981; (5): 52-53.

9. Котельников В.П., Тарушкин О.В., Руц Ф.Я., Кудрин Б.И. Устройство для автоматической регистрации и обработки временных параметров ходьбы – «подографометр». *Теоретические и практические аспекты чрескостного компрессионного и дистракционного остеосинтеза: Тезисы докладов Всесоюзной научно-практической конференции (Курган, 22–23 июня 1976 г.).* Курган; 1976: 30-31.

10. Кудрин Б.И., Мурашка В.И., Стерликова Н.Н. Влияние оперативного лечения и обучение ходьбе на временные показатели походки больных с анкилозом тазобедренного сустава в порочном положении. *Чрескостный компрессионный, дистракционный и компрессионно-дистракционный остеосинтез в травматологии и ортопедии: Сборник научных трудов.* Л.; 1978; 4: 103-105.

11. Кудрин Б.И., Стерликова Н.Н. Изменение временной структуры шага под влиянием обучения ходьбе больных с патологией тазобедренного сустава. *Чрескостный компрессионный, дистракционный и компрессионно-дистракционный остеосинтез в травматологии и ортопедии: Сборник научных трудов.* Челябинск; 1976; 2: 107-110.

12. Кудрин Б.И., Руц Ф.Я. Методика и устройство для измерения двигательной активности больных с травмами и заболеваниями опорно-двигательного аппарата. *Лечение переломов и их последствий методом чрескостного остеосинтеза: Материалы Всесоюзной научно-практической конференции.* Курган; 1979: 219-221.

13. Кудрин Б.И. Изучение с помощью механотронных акселерометров некоторых кинематических параметров походки больных с патологией тазобедренного сустава: отчет о НИР (заключительный). Курган; 1979.

14. Руц Ф.Я., Кудрин Б.И., Шевченко Г.И., Тарушкин О.В. Устройство для измерения функциональной нагрузки на нижние конечности при стоянии и ходьбе. *Теоретические и практические аспекты чрескостного компрессионного и дистракционного остеосинтеза: Тезисы докладов Всесоюзной научно-практической конференции (Курган, 22–23 июня 1976 г.).* Курган; 1976: 28-30.

15. Кудрин Б.И., Голиков В.Д. Опороспособность нижних конечностей в период фиксации переломов бедра аппаратом Илизарова. *Теоретические и практические аспекты чрескостного компрессионного и дистракционного остеосинтеза: Тезисы докладов Всесоюзной научно-практической конференции (Курган, 22–23 июня 1976 г.).* Курган; 1976: 31-32.

16. Кудрин Б.И., Шестаков В.А. Функциональная нагрузка на нижние конечности у больных с ложными суставами костей голени во время амбулаторного лечения по методу Илизарова. *Чрескостный компрессионный, дистракционный и компрессионно-дистракционный остеосинтез в травматологии и ортопедии: Сборник научных трудов.* Челябинск; 1976; 2: 100-103.

17. Утенькин А.А., Дьячкова Г.В. Об исходном сопротивлении мягких тканей при удлинении конечности. *Ортопедия, травматология и протезирование.* 1979; (6): 25-27.

18. Щуров В.А., Кудрин Б.И., Макушин В.Д., Шеин А.П. Исследования биомеханических свойств кожи и мышц при лечении больных с разгибательными контрактурами коленного сустава. *Лечение переломов и их последствий методом чрескостного остеосинтеза: Материалы Всесоюзной научно-практической конференции.* Курган; 1979: 221-223.

19. Кудрин Б.И. Методика прижизненного механического тестирования кожных покровов человека. *Ортопедия, травматология и протезирование.* 1980; (5): 63-65.

20. Щуров В.А., Кудрин Б.И., Шеин А.П. Взаимосвязь биомеханических и функциональных характеристик мягких тканей голени при ее удлинении по Илизарову. *Ортопедия, травматология и протезирование.* 1981; (10): 30-34.

21. Щуров В.А., Илизаров Г.А. Влияние напряжения растяжения на биомеханические свойства мышц, их кровоснабжение и рост голени. *Физиология человека.* 1988; 14(1): 26-32.

22. Щуров В.А., Долганова Т.И., Щурова Е.Н. Скорость распространения пульсовой волны при изменении длины конечности и регионарного артериального давления у обследуемых разного возраста. *Физиология человека.* 1993; 19(4): 64-69.

23. Щуров В.А., Гребенюк Л.А. Зависимость биомеханических свойств мышц голени от их длины у больных с патологией опорно-двигательного аппарата. *Физиология человека.* 1994; 20(3): 104-112.

24. Кудрин Б.И., Шеин А.П. Измерение силовых характеристик сгибателей и разгибателей голени. *Ортопедия, травматология и протезирование.* 1982; (3): 44-46.

25. Кудрин Б.И., Щуров В.А., Стегалин А.А. Стенд для измерения силовых характеристик мышц голени у ортопедо-травматологических больных. *Ортопедия, травматология и протезирование.* 1985; (8): 55-57.

26. Щуров В.А. *Устройство для ангулодинамометрии:* Пат. № 2029535 Рос. Федерация; МКИ6 А61 Н1/10. № 5042260/14; заявл. 15.05.1992; опубл. 27.02.1995. Бюл. № 6.

27. Щуров В.А., Долганов Д.В., Долганова Т.И., Атманский И.А. *Устройство для определения силы мышц бедра:* Пат. № 35703 Рос. Федерация; МКИ7 А61 В17/56. № 2003118782/20; заявл. 23.06.2003; опубл. 10.02.2004. Бюл. № 4.

28. Shchurov VA, Dolganova TI, Dolganov DV. Femoral muscle dynamometer. *Biomedical Engineering.* 2014; 48(1): 30-32. doi: 10.1007/s10527-014-9410-9

29. Shchurov VA, Dolganova TI, Dolganov DV. Device for measuring lower leg muscle strength. *Biomedical Engineering.* 2016; 50(2): 124-127. doi: 10.1007/s10527-016-9602-6

30. Шевцов В.И., Долганов Д.В., Щуров В.А., Швед С.И., Шестаков В.А., Лисина Т.И., и др. Некоторые физиологические критерии перевода стационарных ортопедо-травматологических больных на лечение. *Актуальные проблемы чрескостного остеосинтеза по Илизарову: Сборник научных трудов.* Курган; 1987; 12: 92-98.

31. Щуров В.А. *Физиологические основы эффекта стимулирующего влияния растяжения на рост и развитие при уд-*

линии конечности по Илизарову: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь; 1993.

32. Долганова Т.И. Кровообращение и биомеханические свойства конечностей у больных с дефектами костей голени при лечении по методу Илизарова: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 1993.

33. Щурова Е.Н. Возрастные резервы периферического кровообращения и их роль в компенсации недостаточности кровоснабжения нижних конечностей: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Челябинск; 1996.

34. Шевцов В.И., Щурова Е.Н., Щуров В.А. Функциональные исходы лечения по методу Илизарова больных облитерирующим эндартериитом нижних конечностей. *Хирургия*. 1997; (6): 47-50.

35. Шевцов В.И., Щуров В.А., Щурова Е.Н., Шатохин В.Д., Гребенюк Л.А. Сравнительная оценка функциональной реабилитации больных с облитерирующим тромбангиитом после симпатэктомии, остеотомии и лечения по методу Илизарова. *Гений ортопедии*. 1996; (4): 40-42.

36. Меншикова Т.И. Изменение функции опорно-двигательного аппарата при коррекции нарушенного естественного роста нижних конечностей у детей и подростков: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Челябинск; 1997.

37. Меншикова Т.И., Щуров В.А. Влияние удлинение нижних конечностей на показатели локомоторной двигательной активности больных ахондроплазией. *Гений ортопедии*. 1997; (1): 19-23.

38. Щуров В.А., Меншикова Т.И. Особенности продольного роста голени у больных с ахондроплазией. *Физиология человека*. 1999; 25(2): 114-118.

39. Shevtsov VI, Menshchikova TI, Shchurov VA. Theoretical premises and practical results of lower limb length increase in patient with achondroplasia. *Russian Journal of Biomechanics*. 2000; 4(3): 74-79.

40. Долганов Д.В. Роль тканевой гидратации в вегетативном обеспечении конечности при чрескостном остеосинтезе: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Челябинск; 1997.

41. Долганов Д.В., Свешников А.А. Участие тканевой гидратации в регуляции костеобразовательной активности. *Гений ортопедии*. 1996; (4): 47-51.

42. Горбачева Л.Ю. Влияние функциональной нагрузки поврежденной конечности на восстановление сократительной способности мышц и репаративную регенерацию кости: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Тюмень; 2002.

43. Щурова Е.Н. Особенности возрастной динамики функционального состояния нижних конечностей в условиях недостаточности кровоснабжения и иннервации: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Тюмень; 2005.

44. Долганова Т.И. Физиологический анализ компенсаторно-приспособительных процессов в организме при лечении по Илизарову пациентов с дефектом длинных костей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Курган; 2006.

45. Меншикова Т.И. Структурно-функциональные аспекты в обосновании оперативного удлинения нижних конечностей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Тюмень; 2007.

46. Shchurov VA. Effect of tension stress by surgical lengthening of limbs with growth retardation on biomechanical and functional properties of tissues. *Biomechanics and Biomaterials in Orthopedics*. 2016; 23: 283-298. doi: 10.1007/978-1-84882-664-9_21

47. Долганов Д.В., Меншикова И.А., Ершов Э.В. Топографический контроль коррекции деформаций позвоночника

у пациентов с односторонним укорочением нижней конечности. *Хирургия позвоночника*. 2010; (3): 42-47.

48. Долганов Д.В., Колесников С.В., Долганова Т.И. Топографические проявления и критерии мобильных деформаций позвоночника. *Гений ортопедии*. 2017; 23(2): 195-200.

49. Долганов Д.В., Долганова Т.И., Самылов В.В. Оценка нарушений постуральной функции позвоночника в ортостатических стереотипах. *Гений ортопедии*. 2018; 24(3): 357-364.

50. Аксенов А.Ю., Хит Г.Х., Клишкова Т.А., Долганова Т.И. Методология видеоанализа в диагностике нарушений локомоторной функции у детей с церебральным параличом при использовании ограниченного числа светотражающих камер (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2019; 25(1): 102-110. doi: 10.18019/1029-4427-2019-25-1-102-110

51. Popkov D, Dolganova T, Mingasov E, Dolganov D, Kobzyev A. Combined technique of titanium telescopic rods and external fixation in osteogenesis imperfecta patients: First 12 consecutive cases. *J Orthop*. 2020; (22): 316-325. doi: 10.1016/j.jor.2020.05.017

52. Гатамов О.И., Долганова Т.И., Долганов Д.В., Борзюнов Д.Ю., Чибиров Г.М., Попков Д.А. Изменения походки у взрослых и подростков с ДЦП после многоуровневых вмешательств при исходном типе ходьбы, классифицируемом как stiff knee gait. *Гений ортопедии*. 2020; 26(2): 185-190. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-2-185-190

53. Аксенов А.Ю., Хатчинс С., Клишкова Т.А. Использование видеоанализа походки для оптимизации локомоторного стереотипа у пациентов с перемежающейся хромотой. *Гений ортопедии*. 2019; 25(1): 79-85. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-1-79-8

54. Аксенов А.Ю., Клишкова Т.А. Программа формирования отчета биомеханики ходьбы человека: Свидетельство № 2020665238 Рос. Федерация; правообладатель «НМИЦ травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» МЗ РФ; заявл. 24.11.2020; опубл. 24.11.2020.

REFERENCES

1. Ilizarov GA. The method of splicing bones in fractures and the apparatus for implementing this method: Inventor's certificate No. 98471. 1954; (6). (In Russ.).

2. Ilizarov GA. The general biological property of tissues to respond to dosed stretching with growth and regeneration – "The Ilizarov Effect": Discovery No. 355 of the USSR. 1989; (15). (In Russ.).

3. Ilizarov GA. Ten years of experience in the use of the author's apparatus for compression osteosynthesis in traumatology and orthopedics. *Mezhoblastnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya instituta (posvyashchennaya kompressionnomu osteosintezu, sustavnoy patologii i voprosam klinicheskoy travmatologii) (Sverdlovsk, 17–20 aprelya 1961 g.)*. Sverdlovsk, 1961: 10-12. (In Russ.).

4. Ilizarov GA. Transosseous compression osteosynthesis with the author's apparatus (experimental clinical study): Abstract of the Dissertation of Dr. Sc. (Med.). Perm; 1968. (In Russ.).

5. Tarushkin OV, Ruts FYa, Shevchenko GI. Measurement of the temperature of the cutting end of the wire when drilling the bone. *Chreskostnyy kompressionnyy, distraktsionnyy i kompressionno-distraktsionnyy osteosintez v travmatologii i ortopedii: Sbornik nauchnykh trudov*. Chelyabinsk; 1976; 2: 134-137. (In Russ.).

6. Lieberman SB, Semenova VD. Effect of the tension forces of the wires on the rigidity of the bone fragments fixation in the Ilizarov apparatus. *Chreskostnyy kompressionnyy, distraktsionnyy i kompressionno-distraktsionnyy osteosintez v travmatologii i ortopedii: Sbornik nauchnykh trudov*. Chelyabinsk; 1976; 2: 143-148. (In Russ.).
7. Shchurov VA, Kudrin BI, Shishikin AV. Dynamics of changes in the micromotion of bone fragments during compression osteosynthesis. *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*. 1979; (6): 44-45. (In Russ.).
8. Shchurov VA, Kudrin BI, Shein AP. A method for measuring the axial micromotion of the shin bone fragments under conditions of compression osteosynthesis. *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*. 1981; (5): 52-53. (In Russ.).
9. Kotelnikov VP, Tarushkin OV, Ruts FYa, Kudrin BI. A device for automatic recording and processing of walking time parameters – a “podographometer”. *Teoreticheskie i prakticheskie aspekty chreskostnogo kompressionnogo i distraktsionnogo osteosinteza: Tezisy dokladov Vsesoyuznoy nauchno-prakticheskoy konferentsii (Kurgan, 22–23 iyunya 1976 g.)*. Kurgan; 1976: 30-31. (In Russ.).
10. Kudrin BI, Murashka VI, Sterlikova NN. Effect of surgical treatment and learning to walk on the temporal indicators of gait in patients with hip joint ankylosis in a vicious position. *Chreskostnyy kompressionnyy, distraktsionnyy i kompressionno-distraktsionnyy osteosintez v travmatologii i ortopedii: Sbornik nauchnykh trudov*. Leningrad; 1978; 4: 103-105. (In Russ.).
11. Kudrin BI, Sterlikova NN. Change in the temporal structure of the step under the influence of learning to walk in patients with hip joint pathology. *Chreskostnyy kompressionnyy, distraktsionnyy i kompressionno-distraktsionnyy osteosintez v travmatologii i ortopedii: Sbornik nauchnykh trudov*. Chelyabinsk; 1976; 2: 107-110. (In Russ.).
12. Kudrin BI, Ruts FYa. Method and device for measuring the motor activity of patients with injuries and diseases of the musculoskeletal system. *Lechenie perelomov i ikh posledstviy metodom chreskostnogo osteosinteza: Materialy Vsesoyuznoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Kurgan; 1979: 219-221. (In Russ.).
13. Kudrin BI. *The study of some kinematic parameters of the gait of patients with pathology of the hip joint using mechatronic accelerometers: Research record (final)*. Kurgan; 1979. (In Russ.).
14. Ruts FYa, Kudrin BI, Shevchenko GI, Tarushkin OV. A device for measuring the functional load on the lower limbs while standing and walking. *Teoreticheskie i prakticheskie aspekty chreskostnogo kompressionnogo i distraktsionnogo osteosinteza: Tezisy dokladov Vsesoyuznoy nauchno-prakticheskoy konferentsii (Kurgan, 22–23 iyunya 1976 g.)*. Kurgan; 1976: 28-30. (In Russ.).
15. Kudrin BI, Golikov VD. Supporting ability of the lower extremities during the fixation of hip fractures with the Ilizarov apparatus. *Teoreticheskie i prakticheskie aspekty chreskostnogo kompressionnogo i distraktsionnogo osteosinteza: Tezisy dokladov Vsesoyuznoy nauchno-prakticheskoy konferentsii (Kurgan, 22–23 iyunya 1976 g.)*. Kurgan; 1976: 31-32. (In Russ.).
16. Kudrin BI, Shestakov VA. Functional load on the lower limbs in patients with false joints of the leg bones during outpatient treatment according to the Ilizarov method. *Chreskostnyy kompressionnyy, distraktsionnyy i kompressionno-distraktsionnyy osteosintez v travmatologii i ortopedii: Sbornik nauchnykh trudov*. Chelyabinsk; 1976; 2: 100-103. (In Russ.).
17. Utenkin AA, Dyachkova GV. On the initial resistance of soft tissues during limb lengthening. *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*. 1979; (6): 25-27. (In Russ.).
18. Shchurov VA, Kudrin BI, Makushin VD, Shein AP. Studies of the biomechanical properties of the skin and muscles in the treatment of patients with extensor contractures of the knee joint. *Lechenie perelomov i ikh posledstviy metodom chreskostnogo osteosinteza: Materialy Vsesoyuznoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Kurgan; 1979: 221-223. (In Russ.).
19. Kudrin BI. The method of intravital mechanical testing of human skin. *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*. 1980; (5): 63-65. (In Russ.).
20. Shchurov VA, Kudrin BI, Shein AP. The relationship of biomechanical and functional characteristics of the soft tissues of the lower leg during its lengthening according to Ilizarov. *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*. 1981; (10): 30-34. (In Russ.).
21. Shchurov VA, Ilizarov GA. The effect of tensile stress on the biomechanical properties of muscles, their blood supply and leg growth. *Human Physiology*. 1988; 14(1): 26-32. (In Russ.).
22. Shchurov VA, Dolganova TI, Shchurova EN. Velocity of pulse wave propagation with changes in limb length and regional arterial pressure in subjects of different age. *Human Physiology*. 1993; 19(4): 64-69. (In Russ.).
23. Shchurov VA, Grebenyuk LA. Dependence of the biomechanical properties of the leg muscles on their length in patients with pathology of the musculoskeletal system. *Human Physiology*. 1994; 20(3): 104-112. (In Russ.).
24. Kudrin BI, Shein AP. Measurement of the power characteristics of the flexors and extensors of the lower leg. *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*. 1982; (3): 44-46. (In Russ.).
25. Kudrin BI, Shchurov VA, Stegalin AA. Stand for measuring the strength characteristics of the leg muscles in orthopedic and trauma patients. *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*. 1985; (8): 55-57. (In Russ.).
26. Shchurov VA. *Device for angulodynamometry*: Patent No. 2029535 of the Russian Federation. 1995; (6). (In Russ.).
27. Shchurov VA, Dolganov DV, Dolganova TI, Atmansky IA. *Device for determining the strength of the thigh muscles*: Patent No. 35703 of the Russian Federation. 2004; (4). (In Russ.).
28. Shchurov VA, Dolganova TI, Dolganov DV. Femoral muscle dynamometer. *Biomedical Engineering*. 2014; 48(1): 30-32. doi: 10.1007/s10527-014-9410-9
29. Shchurov VA, Dolganova TI, Dolganov DV. Device for measuring lower leg muscle strength. *Biomedical Engineering*. 2016; 50(2): 124-127. doi: 10.1007/s10527-016-9602-6
30. Shevtsov VI, Dolganov DV, Shchurov VA, Shved SI, Shestakov VA, Lisina TI, et al. Some physiological criteria for the transfer of inpatient orthopedic and trauma patients for treatment. *Aktual'nye problemy chreskostnogo osteosinteza po Ilizarovu: Sbornik nauchnykh trudov*. Kurgan; 1987; 12: 92-98. (In Russ.).
31. Shchurov VA. *Physiological basis of the effect of the stimulation of stretching on growth and development during limb lengthening according to Ilizarov*: Abstract of the Dissertation of Dr. Sc. (Med.). Perm; 1993. (In Russ.).
32. Dolganova TI. *Blood circulation and biomechanical properties of the limbs in patients with leg bone defects in the treatment according to the Ilizarov method*: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Novosibirsk; 1993. (In Russ.).
33. Shchurova EN. *Age-related reserves of peripheral circulation and their role in compensating for insufficient blood supply to the lower extremities*: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Biol.). Chelyabinsk; 1996. (In Russ.).

34. Shevtsov VI, Shchurova EN, Shchurov VA. Functional outcomes of treatment according to the Ilizarov method in patients with obliterating endarteritis of the lower extremities. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 1997; (6): 47-50. (In Russ.).
35. Shevtsov VI, Shchurov VA, Shchurova EN, Shatokhin VD, Grebenyuk LA. Comparative evaluation of the functional rehabilitation of patients with thromboangiitis obliterans after sympathectomy, osteotomies and treatment by the Ilizarov method. *Genij ortopedii*. 1996; (4): 40-42. (In Russ.).
36. Menshchikova TI. *Changes in the function of the musculo-skeletal system during the correction of impaired natural growth of the lower extremities in children and adolescents*: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Biol.). Chelyabinsk; 1997. (In Russ.).
37. Menshchikova TI, Shchurov VA. Influence of lengthening of the lower extremities on the indices of locomotor activity in patients with achondroplasia. *Genij ortopedii*. 1997; (1): 19-23. (In Russ.).
38. Shchurov VA, Menshchikova TI. Features of the longitudinal growth of the lower leg in patients with achondroplasia. *Human Physiology*. 1999; 25(2): 114-118. (In Russ.).
39. Shevtsov VI, Menshchikova TI, Shchurov VA. Theoretical premises and practical results of lower limb length increase in patient with achondroplasia. *Russian Journal of Biomechanics*. 2000; 4(3): 74-79.
40. Dolganov DV. *The role of tissue hydration in the vegetative support of the limb during transosseous osteosynthesis*: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Biol.). Chelyabinsk; 1997. (In Russ.).
41. Dolganov DV, Svishnikov AA. Tissue hydration in the regulation of bone formation activity. *Genij ortopedii*. 1996; (4): 47-51. (In Russ.).
42. Gorbacheva LY. *Influence of the functional load of the injured limb on the restoration of muscle contractility and reparative bone regeneration*: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Biol.). Tyumen; 2002. (In Russ.).
43. Shchurova EN. *Features of the age dynamics of the functional state of the lower extremities in conditions of insufficiency of blood supply and innervation*: Abstract of the Dissertation of Dr. Sc. (Biol.). Tyumen; 2005. (In Russ.).
44. Dolganova TI. *Physiological analysis of compensatory-adaptive processes in the body during Ilizarov treatment of patients with long bone defects*: Abstract of the Dissertation of Dr. Sc. (Med.). Kurgan; 2006. (In Russ.).
45. Menshchikova TI. *Structural and functional aspects in the rationale for surgical lengthening of the lower extremities*: Abstract of the Dissertation of Dr. Sc. (Med.). Tyumen; 2007. (In Russ.).
46. Shchurov VA. Effect of tension stress by surgical lengthening of limbs with growth retardation on biomechanical and functional properties of tissues. *Biomechanics and Biomaterials in Orthopedics*. 2016; 23: 283-298. doi: 10.1007/978-1-84882-664-9_21
47. Dolganov DV, Menshchikova IA, Yershov EV. Topographic control of spinal deformity correction in patients with unilateral shortening of the lower limb. *Spine Surgery*. 2010; (3): 42-47. (In Russ.).
48. Dolganov DV, Kolesnikov SV, Dolganova TI. Topographic manifestations and criteria of mobile spine deformities. *Genij ortopedii*. 2017; 23(2): 195-200. (In Russ.).
49. Dolganov DV, Dolganova TI, Samylov VV. Evaluation of postural function disorders of the spine in orthostatic stereotypes. *Genij ortopedii*. 2018; 24(3): 357-364. (In Russ.).
50. Aksenov AY, Heath GH, Klishkovskaya TA, Dolganova TI. Optimising video-based data capture for pathological gait analysis in children with cerebral palsy using a limited number of retro-reflective cameras (literature review). *Genij ortopedii*. 2019; 25(1): 102-110. (In Russ.). doi: 10.18019/1029-4427-2019-25-1-102-110
51. Popkov D, Dolganova T, Mingasov E, Dolganov D, Kobzyev A. Combined technique of titanium telescopic rods and external fixation in osteogenesis imperfecta patients: First 12 consecutive cases. *J Orthop*. 2020; (22): 316-325. doi: 10.1016/j.jor.2020.05.017
52. Gatamov OI, Dolganova TI, Dolganov DV, Borzunov DY, Chibirov GM, Popkov DA. Changes in gait patterns of adults and adolescents with cerebral palsy following single-event multilevel procedures in stiff knee gait at baseline. *Genij ortopedii*. 2020; 26(2): 185-190. (In Russ.). doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-2-185-190
53. Aksenov AY, Hutchins S, Klishkovskaya TA. Application of gait video-based analysis to improve walking distance in patients with intermittent claudication. *Genij ortopedii*. 2019; 25(1): 79-85. (In Russ.). doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-1-79-8
54. Aksenov AY, Klishkovskaya TA. *The program for generating a report on the biomechanics of human gait*: Inventor's certificate No. 2020665238 of the Russian Federation. 2020. (In Russ.).

Сведения об авторах

Щурова Елена Николаевна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, e-mail: elena.shurova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0816-1004>

Долганова Тамара Игоревна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, e-mail: dti025fd@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-3451>.

Долганов Дмитрий Владимирович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, e-mail: paradigma-dv@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8708-1303>

Менщикова Татьяна Ивановна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, e-mail: tat-mench@mail.ru

Information about authors

Elena N. Shchurova – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, e-mail: elena.shurova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0816-1004>

Tamara I. Dolganova – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, e-mail: dti025fd@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-3451>.

Dmitry V. Dolganov – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, e-mail: paradigma-dv@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8708-1303>

Tatiana I. Menshchikova – Dr. Sc. (Biol.), Senior Research Officer, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, e-mail: tat-mench@mail.ru

Формат А4 (60х84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 20.02.2023.
Подписано в печать 27.02.2023, дата выхода в свет 02.03.2023.
Печ. л. 32,5. Усл. печ. л. 30,23. Уч. изд. л. 26.8. Зак. 005-23. Тир. 500

Отпечатано в редакционно-издательском отдлн ИНЦХТ.
Адрес типографии: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
Тел. (3952) 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com

