

16+

# МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА

И ОБРАЗОВАНИЕ  
УРАЛА

№ 1 – 2023

ISSN 1814-8999

1/113

# МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА И ОБРАЗОВАНИЕ УРАЛА

Рецензируемый научно-практический журнал. Выходит 4 раза в год  
Том 24, № 1 (113), 31 марта 2023 г.

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

**Петров Иван Михайлович**, главный редактор, д. м. н.  
**Цирятева Светлана Борисовна**, научный редактор, д. м. н.  
**Салов Роман Михайлович**, директор проекта

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

**Драпкина Оксана Михайловна**, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва)  
**Мартынов Анатолий Иванович**, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва)  
**Тутельян Виктор Александрович**, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва)  
**Чучалин Александр Григорьевич**, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва)  
**Баженов Дмитрий Васильевич**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор (Тверь)  
**Крюков Евгений Владимирович**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор (Москва)  
**Снежицкий Виктор Александрович**, член-корреспондент НАНБ, д. м. н., профессор (Гродно, Беларусь)  
**Шалаев Сергей Васильевич**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор (Тюмень)  
**Алиев Фуад Шамильевич**, д. м. н., профессор (Тюмень)  
**Башмакова Надежда Васильевна**, д. м. н., профессор (Екатеринбург)  
**Брынза Наталья Семеновна**, д. м. н. (Тюмень)  
**Вайнерт Дитмар**, Ph. D. (Галле, Германия)  
**Василькова Татьяна Николаевна**, д. м. н., профессор (Тюмень)  
**Вербовой Андрей Феликсович**, д. м. н., профессор (Самара)  
**Волокитина Елена Александровна**, д. м. н., профессор (Екатеринбург)  
**Гладкевич Анатолий Владимирович**, Ph. D. (Гронинген, Нидерланды)  
**Губин Александр Вадимович**, д. м. н., профессор (Москва)  
**Дарвин Владимир Васильевич**, д. м. н., профессор (Сургут)  
**Жмуров Владимир Александрович**, д. м. н., профессор (Тюмень)  
**Какорина Екатерина Петровна**, д. м. н., профессор (Москва)  
**Кашуба Эдуард Алексеевич**, д. м. н., профессор (Тюмень)  
**Кирпичев Иван Владимирович**, д. м. н., доц. (Иваново)  
**Колпаков Виктор Васильевич**, д. м. н., профессор (Тюмень)  
**Кукарская Ирина Ивановна**, д. м. н., профессор (Тюмень)  
**Марченко Александр Николаевич**, д. м. н. (Тюмень)  
**Москвичева Марина Геннадьевна**, д. м. н., профессор (Челябинск)  
**Низамов Фатых Хаялович**, д. м. н., профессор (Тюмень)  
**Паськов Роман Владимирович**, д. м. н. (Салехард)  
**Петрушина Антонина Дмитриевна**, д. м. н., профессор (Тюмень)  
**Полякова Валентина Анатольевна**, д. м. н., профессор (Тюмень)  
**Сашенков Сергей Львович**, д. м. н., профессор (Челябинск)  
**Сергеев Константин Сергеевич**, д. м. н., профессор (Тюмень)  
**Смелышева Лада Николаевна**, д. м. н., профессор (Курган)  
**Шарухо Галина Васильевна**, д. м. н. (Тюмень)

## УЧРЕДИТЕЛИ:

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

ООО «Научно-производственное инновационное предприятие «Тюменский институт медицинской информатики»

Журнал входит в перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР И ДАТА ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ О РЕГИСТРАЦИИ:** ПИ № ТУ72-01625 от 23 марта 2021 г.

**ISSN:** 1814-8999

**ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСЫ:** [www.tyumsmu.ru](http://www.tyumsmu.ru); [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**АДРЕС РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЯ:** 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, научно-издательский отдел.  
Телефон (3452) 20-07-07, E-mail: [redotdel\\_tgma@mail.ru](mailto:redotdel_tgma@mail.ru).

# MEDICAL SCIENCE AND EDUCATION OF URAL

Peer-reviewed scientific and practical journal. Published 4 times a year  
Vol. 24, № 1 (113), March, 31, 2023

## EDITORIAL STAFF:

**Petrov I. M.**, Editor in Chief, Ph. D.

**Tsiryateva S. B.**, Science in Chief, Ph. D.

**Salov R. M.**, Project director

## EDITORIAL BOARD:

**Drapkina O. M.**, academician of the Russian Academy of Sciences, Ph. D., Professor (Moscow)

**Martynov A. I.**, academician of the Russian Academy of Sciences, Ph. D., Professor (Moscow)

**Tutelyan V. A.**, academician of the Russian Academy of Sciences, Ph. D., Professor (Moscow)

**Chuchalin A. G.**, academician of the Russian Academy of Sciences, Ph. D., Professor (Moscow)

**Bazhenov D. V.**, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Ph. D., Professor (Tver)

**Kryukov E. V.**, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Ph. D., Professor (Moscow)

**Snezhitskiy V. A.**, corresponding member of the Belarusian National Academy of Sciences, Ph. D., Professor (Grodno, Belarus)

**Shalaev S. V.**, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Ph. D., Professor (Tyumen)

**Aliev F. Sh.**, Ph. D., Professor (Tyumen)

**Bashmakova N. V.**, Ph. D., Professor (Ekaterinburg)

**Brynza N. S.**, Ph. D. (Tyumen)

**Weinert Dietmar**, Ph. D. (Halle, Germany)

**Vasilkova T. N.**, Ph. D., Professor (Tyumen)

**Verbovoy A. F.**, Ph. D., Professor (Samara)

**Volokitina E. A.**, Ph. D., Professor (Ekaterinburg)

**Gladkevich A. V.**, Ph. D. (Groningen, Netherlands)

**Gubin A. V.**, Ph. D., Professor (Moscow)

**Darvin V. V.**, Ph. D., Professor (Surgut)

**Zhmurov V. A.**, Ph. D., Professor (Tyumen)

**Kakorina E. P.**, Ph. D., Professor (Moscow)

**Kashuba E. A.**, Ph. D., Professor (Tyumen)

**Kirpichev I. V.**, Ph. D. (Ivanovo)

**Kolpakov V. V.**, Ph. D., Professor (Tyumen)

**Kukarskaya I. I.**, Ph. D., Professor (Tyumen)

**Marchenko A. N.**, Ph. D., Professor (Tyumen)

**Moskvicheva M. G.**, Ph. D., Professor (Chelyabinsk)

**Nizamov F. H.**, Ph. D., Professor (Tyumen)

**Paskov R. V.**, Ph. D., Professor (Salekhard)

**Petrushina A. D.**, Ph. D., Professor (Tyumen)

**Polyakova V. A.**, Ph. D., Professor (Tyumen)

**Sashenkov S. L.**, Ph. D., Professor (Chelyabinsk)

**Sergeev K. S.**, Ph. D., Professor (Tyumen)

**Smelysheva L. N.**, Ph. D., Professor (Kurgan)

**Sharuh G. V.**, Ph. D. (Tyumen)

## PROMOTERS:

Tyumen State Medical University

«Scientific and Production Innovative Enterprise «Tyumen Institute of Medical Informatics», LLC

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications recommended by Higher Assessment Board (VAK), which are to publish the results of Ph. D. theses.

**ISSN:** 1814-8999

**Internet:** [www.tyumsmu.ru](http://www.tyumsmu.ru); [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**Address of the editorial and publisher:** 54, Odesskay St., Tyumen, 625023, Russia.

Tel. (3452) 20-07-07, E-mail: [redotdel\\_tgma@mail.ru](mailto:redotdel_tgma@mail.ru)

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ..... 7

Использование рекомбинантного интерлейкина-2 в профилактике инфекций области хирургического вмешательства в неотложной абдоминальной хирургии ..... 7  
*Алексеев А. М., Тараско А. Д.*

Особенности терапии артериальной гипертензии на врачебном участке ..... 11  
*Богданов Д. В., Шишминцева Е. П.*

Оценка профессионального риска хронических неинфекционных заболеваний у работающих во вредных условиях труда ..... 15  
*Благинина Т. Ф., Болотнова Т. В., Куимова Ж. В., Ревнивых И. Ю., Камшилова О. А., Марутян О. Л., Семенова Л. Г.*

Оценка психоэмоциональных факторов риска, влияющих на приверженность к терапии, у больных хронической сердечной недостаточностью в амбулаторном звене ..... 22  
*Волкова С. Ю., Алёхина М. Н., Боярская Е. А.*

Анализ клинико-функциональных параметров системы дыхания у больных ХОБЛ, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в отдаленном периоде наблюдения ..... 27  
*Клестер Е. Б., Елыкомов В. А., Клестер К. В., Яркова В. Г.*

Оценка безопасности каротидной эндартерэктомии в остром периоде ишемического инсульта после тромболитической терапии ..... 34  
*Кокухин А. В., Лебедев И. А., Некрасов Д. А., Оконечникова Н. С., Болдырева Ю. В., Храмова Е. Б., Хорошева Е. Ю.*

Особенности интенсивной терапии острых отравлений психостимуляторами альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA ..... 38  
*Лодягин А. Н., Рахманова Е. А., Шень Н. П.*

Факторы риска и особенности соматической патологии при артериальных и венозных тромбозах у женщин репродуктивного возраста. .... 44  
*Мовчан Т. В., Вереина Н. К., Хвоцица Т. Н.*

Особенности операции абдоминопластики в отдаленном послеродовом периоде у пациенток с малыми и средними пупочными грыжами ..... 50  
*Олейник Е. В., Аутлев К. М., Николаевский В. В., Кайгародова О. Д., Белобородова А. Р., Кручинин Е. В.*

Первые результаты оценки распространенности саркопении у лиц пожилого возраста в г. Тюмень . . . 54  
*Туровичина Е. Ф., Логинова Н. В., Клещевникова Т. М., Елфимова И. В., Перетягина Н. Р., Тюменцева Н. В.*

Профилактика ВПЧ-инфекции и репродуктивная функция женщин ..... 59  
*Чегус Л. А., Каспарова А. Э., Чёрная Е. Е., Семенченко С. И., Меньших О. И., Хадирнебиева Ф. Р., Канабаев А. В.*

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ . . . . 67

Улучшение результатов лечения и диагностики послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии с применением многофункционального устройства ..... 67  
*Алипов В. В., Тахмезов А. Э., Полиданов М. А., Мусаелян А. Г., Кондрашкин И. Е., Волков К. А., Алипов А. И.*

Влияние масла черного тмина на биохимические показатели гомеостаза крыс ..... 72  
*Алхасова Х. М., Соловьев В. Г., Зиновьева А. В., Астахова Т. Ю.*

Аномалии положения зубов и плотность костной ткани в аспекте судебно-медицинской идентификации ..... 77  
*Гордеева Ж. Н., Звягин В. Н., Калимуллин Р. Р.*

Оценка уровня информированности осужденных по вопросам профилактики ВИЧ-инфекции в местах лишения свободы ..... 82  
*Кондратова С. Е.*

Хроновектор конвергенции иммунокомпетентных клеток при формировании кожного регенерата и мезонефронов. .... 86  
*Матусевич С. Л., Шидин В. А., Аптекарь И. А., Ахматов А. В., Леднева Д. С., Марков А. А., Мкртычева К. К., Мухамедьяров Д. А., Нургалиева А. Р., Соловьёва О. Г., Стеблюк А. Н.*

Морфометрические показатели околотитовидных желез крыс после 60-ти дневного воздействия бензоата натрия или тартразина и смоделированной травмы кости ..... 94  
*Морозов В. Н., Лузин В. И.*

Ситуационный подход к управлению заболеванием хронической сердечной недостаточностью с учетом гендерного фактора (ретроспективное CASE-исследование) ..... 100  
*Немков А. Г., Ярцев С. Е., Потапов А. П.*

Суточный ритм артериального давления у студентов северного вуза с разным биоритмологическим стереотипом ..... 109  
*Суринов Д. В., Рагозин О. Н., Петрова Ю. А., Шаламова Е. Ю., Погонишева И. А., Погонишев Д. А., Кудяшева В. П.*

Анализ аварийных ситуаций в бюро судебно-медицинской экспертизы ..... 113  
*Тимофеев Р. М., Марченко А. Н., Калашников А. А.*

Морфофункциональное состояние мозгового вещества надпочечников и их циркадные ритмы в условиях постоянного освещения и хронической алкогольной интоксикации ..... 119  
*Чернов И. А., Макарецва Л. А., Авдалян А. М., Проценко Д. Н., Муратова М. В., Кириллов Ю. А.*

<b>ОБМЕН ОПЫТОМ</b> .....	<b>127</b>	<b>ОБЗОРЫ</b> .....	<b>158</b>
Устройство для управления хирургической камерой .....	127	Роль эндотоксина в аспекте оси «кишка-легкое» у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ожирением (обзор литературы) .....	158
<i>Гаджиев Г. А., Ионин В. П., Васильев П. В.</i>		<i>Грахова М. А., Трошина И. А., Голубева Т. И., Платицына С. В., Гербер А. Е.</i>	
Подготовка кадров высшей квалификации по программам ординатуры для решения задач национального проекта «Здравоохранение» .....	133	Особенности изменения органов и систем при сочетанной патологии «описторхоз-туберкулез» (литературный обзор) .....	163
<i>Жмуров В. А., Викулова К. А., Соловьева С. В., Калинина В. Л.</i>		<i>Карпузииков А. В., Зуевский В. П., Петрук Н. Н.</i>	
Обоснование выбора способа аппендэктомии у пациентов с морбидным ожирением .....	138	Дискордантные аномалии сердечно-сосудистой системы у монозиготных двоен .....	167
<i>Пашин Е. С., Аутлев К. М., Нистратова А. В., Антонова О. О., Ячменева А. А., Кручинин Е. В.</i>		<i>Соколова В. В., Кукушкина Д. В., Низамов Ф. Х., Махнев А. В., Речкалов А. А.</i>	
Клинический случай тромбоза легочной артерии. ....	143	Микробиота кишечника у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями .....	172
<i>Сафиуллина З. М., Серещева А. Х., Козлов А. А., Петренко И. В., Ефанов А. Ю.</i>		<i>Щербинина А. Е., Валеева Л. Л., Микова Е. В., Самойлова Е. П., Нистряну Д. Н., Авдеева К. С., Зуева Е. В., Капустина А. А., Ляпина М. В., Мусихина Н. А., Дороднева Е. Ф., Гапон Л. И., Петров И. М., Петелина Т. И.</i>	
Роль эссе в процессе преподавания и освоения естественнонаучных дисциплин в медицинском вузе .....	148	К сведению авторов журнала «Медицинская наука и образование Урала» .....	178
<i>Стрельников С. С., Ушакова О. М., Вохминцев А. П., Скудных А. С.</i>		Пример оформления статьи. ....	179
Острая тампонада сердца, индуцированная центральным венозным катетером (клинический случай) .....	154		
<i>Цирятьева С. Б.</i>			

# CONTENTS

<b>CLINICAL RESEARCHES . . . . . 7</b>	<b>ORIGINAL RESEARCHES. . . . . 67</b>
The use of recombinant interleukin-2 in the prevention of surgical site infection in emergency abdominal surgery . . . . . 8 <i>Alekseev A. M., Tarasko A. D.</i>	Improving the results of treatment and diagnosis of postoperative complications in abdominal surgery using a multifunctional device . . . . . 68 <i>Alipov V. V., Takhmezov A. E., Polidanov M. A., Musayelyan A. G., Kondrashkin I. E., Volkov K. A., Alipov A. I.</i>
Peculiarities of therapy of arterial hypertension in the medical site . . . . . 12 <i>Bogdanov D. V., Shishmintseva E. P.</i>	The effect of black cumin oil on the biochemical parameters of rat homeostasis. . . . . 73 <i>Alkhasova H. M., Soloviev V. G., Zinovieva A. V., Astakhova T. Y.</i>
Assessment of the occupational risk of chronic non-communicable diseases in working under harmful conditions . . . . . 16 <i>Blaginitina T. F., Bolotnova T. V., Kuimova Z. V., Revniviykh I. Yu., Kamshilova O. A., Marutyay O. L., Semenova L. G.</i>	Dental anomalies and bone density in forensic identification . . . . . 78 <i>Gordeeva J. N., Zvyagin V. N., Kalimullin R. R.</i>
The assessment of risk psycho-emotional factors affecting on the commitment to therapy patients with chronic heart failure, in outpatient care . . . . . 23 <i>Volkova S. Yu., Alyokhina M. N., Boyarskaya E. A.</i>	Assessment of inmates awareness of HIV prevention in prisons. . . . . 83 <i>Kondratova S. E.</i>
Analysis of the clinical and functional parameters of the respiratory system in COPD patients who underwent a new coronavirus infection in the long-term follow-up period . . . . . 28 <i>Klester E. B., Elykomov V. A., Klester K. V., Yarkova V. G.</i>	Immunocompetent cells timeline convergence on wound healing and mesonephrogenesis . . . . . 87 <i>Matusevich S. L., Shidin V. A., Aptekar I. A., Akhmatov A. V., Ledneva D. S., Markov A. A., Mkrtycheva K. K., Mukhamedyarov D. A., Nurgalieva A. R., Solovyeva O. G., Steblyuk A. N.</i>
Safety evaluation of carotid endarterectomy in the acute period of ischemic stroke after thrombolytic therapy . . . . . 35 <i>Kokuhin A. V., Lebedev I. A., Nekrasov D. A., Okonechnikova N. S., Boldyreva Yu. V., Khramova E. B., Khorosheva E. Yu.</i>	Morphometric parameters of rat's parathyroid glands after 60 days exposure to sodium benzoate or tartrazine and simulated bone injury . . . . . 95 <i>Morozov V. N., Luzin V. I.</i>
Features of intensive care of acute poisoning with psychostimulants alpha-pyrrolidinopentiophenone and synthetic cannabinoid MDMB-FUBINACA . . . . . 39 <i>Lodyagin A. N., Rakhmanova E. A., Shen N. P.</i>	Evidence-informed policy and integrated knowledge translation approach in heart failure management based on gender difference (retrospective CASE-study) . . . . . 101 <i>Nemkov A. G., Yartsev S. E., Potapov A. P.</i>
Risk factors and features of somatic pathology in reproductive age women with arterial and venous thrombosis. . . . . 45 <i>Movtchan T. V., Vereina N. K., Khvoshchina T. N.</i>	Daily rhythm of arterial pressure in students of northern university with different biorhythmological stereotype. . . . . 110 <i>Surinov D. V., Ragozin O. N., Petrova Yu. A., Shalamova E. Yu., Pogonyshcheva I. A., Pogonyshchev D. A., Kudyasheva V. P.</i>
Features of abdominoplasty surgery in the long-term postpartum period in patients with small and medium umbilical hernias . . . . . 51 <i>Oleinik E. V., Autlev K. M., Nikolaevsky V. V., Kaygarodova O. D., Beloborodova A. R., Kruchinin E. V.</i>	Analysis of emergencies in the bureau of forensic medical examination. . . . . 114 <i>Timofeev R. M., Marchenko A. N., Kalashnikov A. A.</i>
The first results of assessing the prevalence of sarcopenia in the elderly in the city of Tyumen . . . . . 55 <i>Turovinina E. F., Loginova N. V., Kleshchevnikova T. M., Elfimova I. V., Peretyagina N. R., Tyumenceva N. V.</i>	Morphofunctional state of the adrenal medulum and their circad rhythms under continuous lighting and chronic alcohol intoxication . . . . . 120 <i>Chernov I. A., Makartseva L. A., Avdalyan A. M., Procenko D. N., Muratova M. V., Kirillov Y. A.</i>
HPV infection prevention and female reproductive function . . . . . 60 <i>Chegus L. A., Kasparova A. E., Chernaya E. E., Semenchenko S. I., Menshih O. I., Khadirnebayeva F. R., Kanabayev A. V.</i>	<b>EXCHANGE OF EXPERIENCE . . . . . 127</b>
	Surgical camera control device. . . . . 128 <i>Gadzhiev G. A., Ionin V. P., Vasiliev P. V.</i>
	Training of highly- qualified specialists according to residence programs for solving the tasks of the national project «Healthcare». . . . . 134 <i>Zhmurov V. A., Vikulova K. A., Solovyeva S. V., Kalinina V. L.</i>

Rationale for selection appendectomy method in patients with morbid obesity . . . . .	139	<b>REVIEWS . . . . . 158</b>
<i>Pashin E. S., Autlev K. M., Nistratova A. V., Antonova O. O., Yachmeneva A. A. Kruchinin E. V.</i>		The role of endotoxin in the aspect of the «gut-lung» axis in patients with bronchial asthma in combination with obesity (literature review) . . . . .
Clinical case of pulmonary embolism. . . . .	144	159
<i>Safiullina Z. M., Sereshcheva A. H., Kozlov A. A., Petrenko I. V., Efanov A. Yu.</i>		<i>Grakhova M. A., Troshina I. A., Golubeva T. I., Platitsyna S. V., Gerber A. E.</i>
The role of essays in the process of teaching and mastering natural science disciplines in a medical university. . . . .	149	Features of changes in organs and systems during the course of combined pathology «opisthorchiasis- tuberculosis» (literary review) . . . . .
<i>Strelnikov S. S., Ushakova O. M., Vokhmintsev A. P., Skudnykh A. S.</i>		164
Central venous catheter-Induced cardiac tamponade (review and case report) . . . . .	155	<i>Karapuzikov A. V., Zuevsky V. P., Petruk N. N.</i>
<i>Tsiriyateva S. B.</i>		Discordant abnormalities of the cardiovascular system in monozygotic twins . . . . .
		168
		<i>Sokolova V. V., Kukushkina D. V., Nizamov F. H., Makhnev A. V., Rechkalov A. A.</i>
		Microbiota in patients with cardiovascular diseases. . . . .
		173
		<i>Shcherbinina A. E., Valeeva L. L., Mikova E. V., Samoilova E. P., Nistryanu D. N., Avdeeva K. S., Zueva E. V., Kapustina A. A., Lyapina M. V., Musikhina N. A., Dorodneva E. F., Gapon L. I., Petrov I. M., Petelina T. I.</i>

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медицинская наука и образование Урала. 2023. Т. 24, № 1. С. 7-10

Medical science and education of Ural. 2023. Vol. 24, no. 1. P. 7-10

Научная статья / Original article

УДК 617-089

doi: 10.36361/18148999\_2023\_24\_1\_7

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИЙ ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА В НЕОТЛОЖНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Алексеев Андрей Михайлович✉, Тараско Андрей Дмитриевич

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Новокузнецк, Россия

✉ alekseevand@spbu.su

**Аннотация.** По существующим на сегодняшний день данным инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) находятся на 2-3-м месте по частоте (15-20%) среди всех внутрибольничных инфекционных осложнений с тенденцией к увеличению как в абсолютных, так и относительных цифрах.

**Цель:** изучить потенциал применения рекомбинантного интерлейкина-2 в профилактике ИОХВ в неотложной абдоминальной хирургии.

**Результаты.** Средние сроки лечения антибактериальными препаратами в группе локальной цитокино-терапии находились на уровне  $-5 \pm 0,01$ , в группе сравнения  $-6,5 \pm 0,02$  суток. Показатели визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) значимо не различались за исключением 1-го дня после операции, когда показатель ВАШ в группе применения рИЛ-2 был выше, чем в контрольной группе (8,6 против 8,1,  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Таким образом, продолжительность терапии антибактериальными препаратами в группе сравнения выше, чем в группе цитокинотерапии ( $p < 0,05$ ). Необходимы более чувствительные аналитические измерительные инструменты для исследования местных и системных осложнений в неотложной абдоминальной хирургии.

**Ключевые слова:** интерлейкины, абдоминальная хирургия, профилактика, инфекции, операция

**Введение.** По существующим на сегодняшний день данным, инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) находятся на 2-3-м месте по частоте (15-20%) среди всех внутрибольничных инфекционных осложнений с тенденцией к увеличению как в абсолютных, так и относительных цифрах [1, 4].

Существуют сведения, что 30-80% ИОХВ наблюдается после выписки из медицинской организации (статистические сведения относительно этой инфекции собирают в течение 30 дней от начала вмешательства, если не были задействованы импланты, и в течение 1 года, если импланты были задействованы), именно поэтому, истинная частота этих инфекционных осложнений может быть существенно выше [7].

ИОХВ удлиняют продолжительность пребывания больного в медицинском учреждении в среднем на 6,5 суток, а также увеличивают количество и частоту применения антибактериальных препаратов, что совместно увеличивает риск формирования лекарственной устойчивости возбудителей инфекций и селекции внутрибольничных полирезистентных штаммов.

Рекомбинантный человеческий интерлейкин 2 (рИЛ-2) или interleukin-2 (IL-2) представляет собой биоактивный белок, который вызывает пролиферацию Т-клеток и является центральным регулятором иммунных ответов. На сегодняшний день доказанными свойствами этого препарата являются высокая биологическая активность и биосовместимость.

Однако на данный момент сфера использования цитокинов в хирургической практике главным образом представлена системным введением для лечения сепсиса. Труды по исследованию локального действия аутологических цитокинов освещают вопросы терапии инфекций в зоне операции и имеют единичный характер.


Учитывая, что каждая операция способствует иммунодефицитному состоянию, иммуностимулирующие лекарственные средства нужно обязательно включать в комплекс мероприятий [5, 6].

**Цель:** изучить потенциал применения рекомбинантного интерлейкина-2 (рИЛ-2) в профилактике ИОХВ в неотложной абдоминальной хирургии.



## THE USE OF RECOMBINANT INTERLEUKIN-2 IN THE PREVENTION OF SURGICAL SITE INFECTION IN EMERGENCY ABDOMINAL SURGERY

Alekseev Andrey M. , Tarasko Andrey D.

Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk, Russia  
 alekseevand@spbu.su

**Abstract.** According to the data available to date, surgical site infections are in 2-3rd place in frequency (15-20%) among all nosocomial infectious complications with a tendency to increase both in absolute and relative numbers.

**Objective:** to study the potential of using recombinant interleukin-2 in the prevention of SSI in emergency abdominal surgery.

**Results.** The average duration of treatment with antibacterial drugs in the group of local cytokine therapy was at the level of  $5 \pm 0.01$ , in the comparison group –  $6.5 \pm 0.02$  days. VAS scores did not differ significantly, except for the 1st day after surgery, when the VAS score in the rIL-2 group was higher than in the control group (8.6 versus 8.1,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Thus, the duration of antibacterial therapy in the comparison group was higher than in the cytokine therapy group ( $p < 0.05$ ). More sensitive analytical instrumentation is needed to investigate local and systemic complications in emergency abdominal surgery.

**Keywords:** interleukins, abdominal surgery, prevention, infections, operation

**Материалы и методы.** Изучение применения рИЛ-2 для предупреждения возникновения ИОХВ нами осуществлено в 2 группах ( $n = 101$ ) пациентов: основная – включен рИЛ-2 ( $n = 51$ ) и сравнения ( $n = 50$ ). В основной группе кроме антибактериальной профилактики применяли введение подкожно в область раны рИЛ-2. В группе сравнения использовалась только антибиотикопрофилактика.

В нашем исследовании применялся рекомбинантный интерлейкин-2 (ООО НПК БИОТЕХ, Санкт-Петербург, Россия). Согласно инструкции, данный препарат предназначен для инфузий или подкожного введения, и, таким образом, нами применялся в соответствии с допустимой формой введения – подкожно.

Препарат принадлежит к фармакологической лекарственной группе иммуностимуляторов и интерлейкинов, относится к списку Минздрава Б и отпускается по рецепту. Как известно, в 1 мл раствора содержится основное вещество – интерлейкин-2 человека рекомбинантный, и выпускается в дозировках 0,25 мг, 0,5 мг или 1 мг (= 250 000 МЕ / 500 000 МЕ / 1 000 000 МЕ). Дополнительные вещества в составе лекарства не являются лекарственными и выполняют функцию стабилизаторов основного вещества.

В соответствии с рекомендациями компании, разработавшей данный препарат, его вводят 1 раз в сутки подкожно в дозе 0,5-1,0 мг через 1-3 дня, всего может понадобиться от 1 до 3 введений.

Антибактериальная профилактика осуществлялась цефалексином по 2,0 г за 30 минут до операции, в некоторых случаях использовалось дооперационное введение метронидазола по 0,5 г. При продолжительности хирургической операции введение антибактериальных препаратов повторяли.

Тяжесть состояния больных обследовалась согласно классификации физического статуса больных Американского сообщества анестезиологов – ASA [8].

В процессе выполнения данного научного труда нами также была использована ВАШ (визуально-ана-

логовая шкала), которая предназначена для измерения интенсивности боли [3].

В качестве основных статистических параметров были использованы среднее арифметическое значение исходных данных и t-критерий Стьюдента – метод оценки значимости различий средних величин. В исследовании вычисляли статистические показатели: среднюю величину, среднее отклонение, минимальное и максимальное значения при помощи Statistica 10.0. Во время статистической обработки данных нами были использованы методические указания по основным методическим приемам статистического анализа в биологических и медицинских исследованиях [2].

**Результаты.** В нашем исследовании выявлено, что ИОХВ у пациентов с абдоминальной хирургической патологией и оперативным вмешательством встречались в 101 случае (16,8%). Именно эта выборка пациентов послужила основанием для формирования групп сравнения – опытной и группы сравнения. Статистически значимых различий между группами по полу, возрасту, продолжительности хирургической операции, индексу массы тела (ИМТ) не выявлялось ( $p > 0,05$ ).

В частности, в группе, где применялся рИЛ-2 соотношение находилось на уровне: мужчин – 23 или 46,0%, женщин – 27 или 54,0%. В группе сравнения мужчин – 22, женщин – 28 (44,0% и 56,0%). Касательно возрастного состава наибольшее число больных было в возрасте 51-60 лет: в группе рИЛ-2 возраст находился на уровне  $57 \pm 0,09$  лет, в группе сравнения –  $54 \pm 0,11$  лет. Средние показатели индекса массы тела в группе применения рИЛ-2 составляли  $28,65 \pm 2$  кг/м<sup>2</sup>, а в группе сравнения составили  $29,21 \pm 2$  кг/м<sup>2</sup>. Продолжительность хирургической операции в группе применения рИЛ-2 в среднем составила  $95 \pm 0,01$  минут, в группе сравнения –  $77,5 \pm 0,01$  минут, минимальный показатель – 25 минут, максимальный – 215 минут ( $p > 0,05$ ).

По классификации ASA (American Society of Anesthesiologists, Американского общества анестезиологов физический статус пациентов исследования

соответствовал III (с тяжелым системным заболеванием) и IV (с тяжелым системным заболеванием, вызывающим угрозу жизни) классам. В группе применения рИЛ-2 наибольшее количество соотношений пациентов с III и IV классами составляло 16/35. Распределение было следующим: III класс – 31,37%, IV класс – 68,63%, в группе сравнения III класс – 14 (28%), IV класс – 36 (72%). Статистически значимых отличий по данному критерию не установлено ( $p > 0,05$ ).

Причинами выполнения операционного лечения являлись острый аппендицит (флегмонозный, гангренозный, перфоративный, осложненный – абсцесс) – у 24 (47,06) пациентов первой группы и второй; острый холецистит (катаральный, гангренозный, флегмонозный) – у 7 (13,73) и 8 (16,0) соответственно; осложненные грыжи (паховые, пупочные, бедренные) – у 8 (15,69) и 7 (14,0) соответственно; острые заболевания кишечника (перформативные язвы, спайки, абсцесс, и др.) – у 12 (23,53) и 14 (28,0) соответственно.

Указанные заболевания имели тяжелое течение и требовали назначения антибактериальной терапии. Структура заболеваний в исследовании представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Группирование по патологиям

Диагноз	Основная группа, абс. (%)	Группа сравнения, абс. (%)
Аппендицит	24 (47,06)	21 (42,0)
Холецистит	7 (13,73)	8 (16,0)
Сдавленная грыжа	8 (15,69)	7 (14,0)
Кишечный свищ	12 (23,53)	14 (28,0)
Всего	51 (100)	50 (100)

Статистически значимых различий не обнаружено ( $p > 0,05$ ). В группе рИЛ-2 распределение баллов по ASA было следующим: 1 балл – 23 случая (45,10%), 2 балла – 15 (29,41%), 3 балла – 13 (25,49%). В группе сравнения: 1 балл – 23 случая (46,0%), 2 балла – 22 (44,0%), 3 балла – 5 (10,0%) ( $p > 0,05$ ).

В исследовании были следующие вмешательства: удаление аппендикита, желчного пузыря, иссечение грыжи, резекция участка кишки, гастротомия / дуоденотомия и прошивание кровотокающего сосуда в зависимости от выявленной патологии.

Параметры боли по шкале ВАШ представлены ниже (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели ВАШ в исследуемых группах

ВАШ	Группа сравнения	Основная группа
Изначальный уровень (до операции)	6,60 ± 1,70	7,00 ± 1,80
Постоперационный показатель 1 день	8,60 ± 1,00	8,10 ± 0,90*
Постоперационный показатель 3 день	6,70 ± 1,00	6,40 ± 0,80

Примечание: \* – уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

Как показано в таблице 2, показатели ВАШ значимо не различались, за исключением 1-го дня после операции, когда показатель ВАШ в группе применения рИЛ-2

был выше, чем в контрольной группе. Параметры ВАШ улучшились в обеих группах наблюдения, тем не менее, не было значительных значимых различий между группами в течение послеоперационного наблюдения.

Таким образом, использование рИЛ-2 не оказало значительного влияния на болевой синдром. Это могло быть обусловлено тем, что все пациенты, участвовавшие в исследовании, требовали экстренной неотложной помощи и имели острую абдоминальную патологию. Необходим более чувствительный аналитический измерительный инструмент для исследования местных и системных осложнений в неотложной абдоминальной хирургии.

Следует также отметить, что нежелательных лекарственных реакций у больных в основной группе не наблюдалось, что доказывает безопасность применения данного препарата при лечении пациентов с ИОХВ в абдоминальной хирургии.

Средние сроки лечения антибактериальными препаратами в группе локальной цитокинотерапии находились на уровне – 5 ± 0,01 суток, в группе сравнения – 6,5 ± 0,02 суток. В группе сравнения продолжительность терапии антибактериальными препаратами выше, чем в группе цитокинотерапии ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Таким образом, продолжительность терапии антибактериальными препаратами в группе сравнения выше, чем в группе цитокинотерапии ( $p < 0,05$ ). Необходимы более чувствительные аналитические измерительные инструменты для исследования местных и системных осложнений в неотложной абдоминальной хирургии.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Брусина Е. Б., Ковалишена О. В., Цигельник А. М. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в хирургии: тенденции и перспективы профилактики // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16, № 4 (95). С. 73-78.
- Жильцов И. В. Основы медицинской статистики. Дизайн биомедицинских исследований: практическое руководство / под ред. И. В. Жильцова, В. М. Семенова, С. К. Зенькова. Витебск: ВГМУ, 2014. 154 с.
- Мохов Е. М., Кадыков В. А., Сергеев А. Н. и др. Оценочные шкалы боли и особенности их применения в медицине (обзор литературы) // Верхневолжский медицинский журнал. 2019, № 18 (2). С. 34-37.
- Подымов А. Управление рисками в оперблоке. Сколько стоят инфекции области хирургического вмешательства? // Практическая медицина. 2016. № 5 (97). С. 145-148.
- Стяжкина С. Н., Леднева А. В., Виноходова Е. М., Комплексное применение цитокинов в клинической практике // LAP LAMBERT Academic Publishing. Германия. 2015. 72 с.
- Третьяков Е. В., Варганов М. В., Стяжкина С. Н. Морфологические изменения слизистой оболочки тонкого кишечника под влиянием энтеральной иммунокоррекции и энтерального питания у пациентов с асептическим панкреонекрозом // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 1. 3 с.
- Яковлев С. В., Суворова М. П., Белобородов В. Б. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ, Антибиотики и химиотерапия. 2016. № 61 (5-6). С. 32-42.

8. Ferrari L., Leahy I., Staffa S., Johnson C. и др. One Size Does Not Fit All: A Perspective on the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification for Pediatric Patients // *Anesthesia & Analgesia*. 2020. № 130 (6). P. 1685-1692.

**Сведения об авторах и дополнительная информация**

Алексеев Андрей Михайлович, филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, к. м. н., доцент кафедры хирургии, урологии, эндоскопии и детской хирургии.

Тараско Андрей Дмитриевич, филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой хирургии, урологии, эндоскопии и детской хирургии  
Конфликт интересов. Авторы декларируют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.  
Финансирование. Авторы декларируют об отсутствии финансирования данного исследования.

*Статья поступила в редакцию 01.03.2023.*

## ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ВРАЧЕБНОМ УЧАСТКЕ

Богданов Дмитрий Владимирович<sup>1</sup>✉, Шишминцева Екатерина Павловна<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

<sup>2</sup> Городская больница № 3, Коркино, Россия

✉ dmitrchel@mail.ru

**Аннотация.** *Цель исследования* – оценка терапии артериальной гипертензии на врачебном участке, наименее значимые группы препаратов, их комбинации. *Обследованы 384 пациента с артериальной гипертензией, женщин – 228 (59%), мужчин – 156 (41%), средний возраст – 55,0 ± 14,1 года.*

**Методы исследования** – общеклиническое, ЭКГ, эхокардиография, липиды крови, глюкоза крови, креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации, ультразвуковая доплерография сонных артерий.

**Результаты.** Гипертоническая болезнь I стадии имела место у 113 (29,4%), II стадии – у 194 (50,5%), III стадии – у 77 (20,1%) пациентов. Высокие цифры артериального давления отмечены лишь у 10% пациентов. Контроль артериальной гипертензии достигнут исходно у 4% обследованных. Какую-либо терапию в исследованной группе исходно принимали 54% обследованных, гипотензивные препараты – 37% пациентов, комбинированные гипотензивные препараты – 24,5%. Среди гипотензивных препаратов на врачебном участке преобладали блокаторы ренин-ангиотензиновой системы – 73%. Применение дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов оказалось недостаточным (2%), но использование бета-блокаторов достигало 26%. По результатам исходного осмотра к лечению у 161 пациента добавили гипотензивные препараты, доведя число получавших гипотензивную терапию до 79%. Коррекция исходной гипотензивной терапии в исследованной группе потребовалась в 108 случаях (у 77% лечившихся пациентов), что указывает на недостаточное соответствие исходной терапии существующим рекомендациям. Статинотерапию получали чуть менее половины обследованных – 48,7%, что составило 59,6% среди больных имевших показания к их назначению. В целом можно говорить о достаточно большом использовании данной группы препаратов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, врачебный участок, антигипертензивная терапия, статины

**Введение.** Артериальная гипертензия (АГ) – самый распространенный кардиологический синдром. Диагностикой и лечением АГ занимаются не только кардиологи, но и терапевты. Проблема лечения АГ – недостаточное использование рекомендованных схем терапии, недостаточное знание пациентов о своем заболевании [5, 9, 10]. Сходная проблема существует и с назначением статинов, что актуально для пациентов с АГ ввиду закономерного сочетания АГ и дислипидемий. Представляет интерес изучение состояния терапии АГ на конкретном врачебном участке.

**Цель настоящего исследования** – оценка используемой терапии АГ на врачебном участке с точки зрения назначаемых групп препаратов и их комбинаций.

**Материалы и методы.** В исследование включены 384 пациента с территории одного врачебного участка в городе Коркино (Челябинская область). Из числа пациентов женщин было 228 (59%), мужчин – 156 (41%) человек. Средний возраст пациентов составил 55,0 ± 14,1 года. Обследование проводили на основании существующих клинических рекомендаций по АГ [1, 4, 6, 7]. Критерии включения в исследование: подтвержденная эссенциальная АГ (гипертоническая болезнь, ГБ),

возраст пациента ≥ 18 лет, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст пациентов < 18 лет, отсутствие информированного согласия на участие в исследовании, подозрение на симптоматическую АГ.

От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, тема исследования одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол от 02.10.2019 № 8).

Учитывали основные факторы сердечно-сосудистого риска: мужской пол, возраст 55 лет и старше у мужчин, 65 лет и старше у женщин, курение (в том числе отказ от курения за последний год), наличие дислипидемии, гипергликемии, избыточной массы тела (с индексом массы тела – ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>) или ожирения (с ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>); отягощенный наследственный анамнез, наличие гиподинамии; частоту сердечных сокращений в покое > 80 ударов в минуту [1, 4, 6]. Физикальное исследование выполняли по общепринятой схеме. Выполняли расчет ИМТ и окружности

## PECULIARITIES OF THERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION IN THE MEDICAL SITE

Bogdanov Dmitriy V.<sup>1</sup>, Shishmintseva Ekaterina P.<sup>2</sup><sup>1</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia<sup>2</sup> City hospital No 3, Korkino, Russia

✉ dmitrchel@mail.ru

**Abstract.** *The purpose of the study was to evaluate the treatment of arterial hypertension at the medical site, the groups of drugs prescribed, and their combinations. 384 patients with arterial hypertension were examined, 228 (59%) women, 156 (41%) men, mean age 55.0 ± 14.1 years.*

**Research methods** – general clinical, ECG, echocardiography, lipids, glucose, creatinine with the calculation of glomerular filtration rate, Doppler ultrasound of the carotid arteries.

**Results.** *Stage I hypertension occurred in 113 (29.4%) patients, stage II – in 194 (50.5%), stage III – in 77 (20.1%) patients. High blood pressure was noted only in 10% of patients. Arterial hypertension control was achieved initially in 4% of the examined patients. Any therapy in the study group was initially taken by 54% of the examined, antihypertensive drugs – 37% of patients, combined antihypertensive drugs – 24.5%. Among the antihypertensive drugs at the medical site, blockers of the renin-angiotensin system prevailed – 73%. The use of dihydropyridine calcium channel blockers was insufficient (2%), but the use of beta-blockers reached 26%. According to the results of the initial examination, antihypertensive drugs were added to the treatment in 161 patients, bringing the number of those receiving antihypertensive therapy to 79%. Correction of the initial antihypertensive therapy in the group was required in 108 cases (in 77% of treated patients), which indicates insufficient compliance of the initial therapy with existing recommendations. Slightly less than half of the examined patients received statin therapy – 48.7%, which amounted to 59.6% among patients who had indications for their appointment. In general, we can talk about a fairly large use of this group of drugs.*

**Keywords:** *arterial hypertension, medical department, antihypertensive therapy, statins*

талии (ОТ). Измеряли АД механическим тонометром по существующим правилам. Рассчитывали пульсовое АД (ПАД) как разницу систолического и диастолического АД. Лабораторное исследование включало: определение уровня общего холестерина (ОХС) – у 192 пациентов, уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) – у 92, уровня липопротеидов высокой плотности (ЛВП) – у 104, уровня триглицеридов (ТГ) – у 135 пациентов [1]. Уровень глюкозы крови определили у 184 пациентов. Сахарный диабет II типа выявлен у 33 (8,59%) больных. Уровень креатинина крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ определили у 177 человек. Мочу на альбуминурию (АУ) исследовали у 290 пациентов. Из методик инструментального исследования использовали: ЭКГ (у 193 пациентов), ЭхоКГ (у 161 пациента). Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) оценивали по индексу массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) [1, 4]. Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных и сонных артерий выполнена у 105 пациентов, измеряли толщину комплекса интима-медиа (ТИМ), наличие атером и стенозов сонных артерий.

Принимаемое лечение оценивали путем опроса при первом контакте с пациентами. Коррекция лечения проводилась по существующим рекомендациям [1, 3, 4, 7, 8]. Используемые препараты – бета-блокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики, статины.

Статистическая обработка материала включала в себя использование непараметрических критериев согласия, при этом уровень доверительной вероятности

задавали равным 95%. Решение о различии групповых средних принимали при  $p < 0,05$ . При сравнении относительных величин применяли критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. При распределении отличном от нормального для параметров приведены медиана и квартили P25 и P75 (Me [P25; P75]). Показатели с распределением близким к нормальному представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее,  $SD$  – среднее квадратичное отклонение.

**Результаты и обсуждение.** Характеристика АГ в обследованной группе представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика АГ в обследованной группе

Показатель	Значение
ГБ I стадии, n (%)	113 (29,4%)
ГБ II стадии, n (%)	194 (50,5%)
ГБ III стадии, n (%)	77 (20,1%)
АГ 3 степени, n (%)	40 (10,4%)
Контролируемая АГ исходно на фоне терапии, n (%)	16 (4,17%)

Преобладали пациенты со II стадией ГБ. Высокие цифры АД отмечены лишь у 10% пациентов. Контроль АГ достигнут исходно лишь у 4% обследованных.

Следующим этапом исследования стала оценка получаемой гипотензивной терапии в исследованной группе (таблица 2). Процентное отношение дано от общего числа обследованных (384 человека).

Как видно из таблицы, примерно 45% пациентов не принимали лечение, 25% не знали о своем заболевании. Любую терапию (не только гипотензивную) принимали 54% обследованных. Гипотензивные препараты получали исходно 37% пациентов. Комбинированную терапию принимал 51 пациент, 13,3% от всех обследованных.

дованных или 24,5% от всех, получавших лечение. По результатам исходного осмотра к лечению у 161 пациента добавили гипотензивные препараты, доведя число получавших гипотензивную терапию до 79%. У 77% лечившихся пациентов корректировали уже получаемую гипотензивную терапию. ББ использовали исходно у 8,9% пациентов, преимущественно в комбинации с другими препаратами. ББ добавлены у 65 пациентов – в итоге их применение достигло 26%. В изученной группе исходно иАПФ получали 27,3% больных. После коррекции число пациентов, получавших иАПФ достигло 53%. В 30% случаев в силу возникновения кашля пришлось заменить иАПФ на АРА. В целом АРА исходно употребляли лишь 6% больных, коррекция терапии увеличила данное число до 20,8%. Дигидропиридиновые БКК принимали 6,77% пациентов с учетом тех, кому данные препараты добавили после начала исследования. Диуретики использовали чаще, чем БКК, в целом – у 110 (28,6%) пациентов, как монотерапия они не применялись. У 2 пациентов исходно выявлены нерациональные комбинации – одновременный прием иАПФ и АРА, проведена коррекция терапии.

**Таблица 2** – Гипотензивная терапия в исследованной группе

Показатель	Число пациентов
Знали о заболевании и принимали любую терапию, n (%)	208 (54,1%)
Знали о заболевании и не принимали любую терапию, n (%)	79 (20,6%)
Не знали о заболевании и не принимали терапию, n (%)	97 (25,3%)
Гипотензивные препараты исходно, n (%)	141 (36,7%)
Назначены гипотензивные по результатам осмотра, n (%)	161 (41,9%)
Коррекция исходной терапии, n (%) / (% от числа исходно леченных)	108 (28,1%) / (76,6%)
ББ исходно, монотерапия и комбинации с другими препаратами, n (%)	34 (8,86%)
ББ добавлены, n (%)	65 (16,9%)
ББ всего, n (%)	99 (25,7%)
иАПФ, исходно, монотерапия, n (%)	76 (19,8%)
иАПФ исходно в комбинациях с другими препаратами, n (%)	29 (7,55%)
иАПФ, исходно, всего, n (%)	105 (27,3%)
иАПФ добавлены, n (%)	97 (25,3%)
иАПФ всего, n (%)	202 (52,6%)
АРА исходно, монотерапия, n (%)	8 (2,08%)
АРА исходно в комбинациях с другими препаратами, n (%)	16 (4,17%)
АРА добавлены, n (%)	56 (14,6%)
Замена иАПФ на АРА, n (%) от 105 пациентов исходно получавших иАПФ)	32 (30,5%)
БКК, исходно, монотерапия и комбинации, n (%)	8 (2,08%)
БКК добавлены, n (%)	18 (4,69%)
Диуретики исходно, в комбинациях, n (%)	19 (4,95%)
Диуретики добавлены, n (%)	91 (23,7%)
Нерациональные комбинации, n (%)	2 (0,52%)
Комбинированная терапия исходно, n (%)	51 (13,3%)

Наши данные не вполне соответствуют известному «правилу половин» при АГ – когда половина пациентов знают о наличии у них АГ, половина из знающих – принимают лечение, и половина от леченных достигают целевого АД [2, 10]. Спектр гипотензивной терапии отличался от такового, описанного в литературе [2, 10]. Так, по литературным данным, частота использования диуретиков составляла 31-73% [2, 9, 10]. Частота приема ББ соответствовала результатам других авторов – 24-69%. Дигидропиридиновые БКК применяли в исследованной группе примерно 5%. По литературным данным частота их использования по России – 67% [2, 9, 10]. Самые часто применяемые гипотензивные – блокаторы РААС (иАПФ и сартаны). В исследованной группе иАПФ получали 53% пациентов, сартаны – 20%. По литературным данным частота использования иАПФ доходила до 64%, сартанов – до 62% [10]. Комбинированная гипотензивная терапия сейчас является стартовой для подавляющего числа больных с АГ, по российским данным, ее получали до 52% пациентов [2, 9, 10], в нашем исследовании – 24,5%. Таким образом, можно сделать вывод о недостаточной частоте назначения основных групп гипотензивных и их комбинаций на исследованном участке.

Исходно статины получали 102 пациента – 26,5% из всех обследованных или 52% из 197 лиц с проведенной оценкой липидного спектра. Сравнивали подгруппы пациентов в зависимости от приема статинов (таблица 3).

**Таблица 3** – Сравнение подгрупп пациентов в зависимости от приема статинов

Параметр	Статины исходно (n = 102)	Прочие пациенты (n = 95)	p
Относительные показатели, число пациентов (%)			
18-44 года	2 (1,96%)	19 (20%)	<0,0001
Атеромы	30 (29,4%)	12 (12,6%)	0,01
АУ	28 (27,5%)	9 (9,47%)	0,003
ББ	57 (55,9%)	14 (14,7%)	<0,0001
ГБ III стадии	48 (47,1%)	17 (17,9%)	<0,0001
Количественные показатели			
Возраст, годы	62,5±9,61	52,3±14,5	<0,0001
САД, мм рт ст	165±14,9	147±21,1	<0,0001
ДАД, мм рт ст	93,7±8,77	86,5±9,60	<0,0001
ПАД, мм рт ст	71,5±14,7	60,2±16,5	<0,0001
ТИМ, мм	1,06±0,20	0,83±0,19	<0,0001
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	151 [127;185]	120 [93,0;145]	<0,0001
ОТ, см	101 ±12,5	94,2 ±12,8	<0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,6 ±5,96	28,8 ±5,20	<0,0001

Статины исходно получали пациенты с преобладанием III стадии ГБ, с наличием атером, МАУ, получавшие ББ. Данным пациентов отличал старший возраст, высокие цифры АД, большая толщина КИМ, больший ИММЛЖ, а также ожирение. Дислипидемия по любому из показателей липидного спектра в первой подгруппе имела место в 73 (71,6%) случаях, во второй – также в 73 (76,8%), p = 0,665. Потребность в статинах выявлена у 144 пациентов из 197 (73,1%). При этом исходно статины в этой подгруппе назначены у 86 (59,6%) больных.

По результатам осмотра статины добавлены в 59 случаях, в итоге статинотерапию получали 48,7% обследованных. По литературным данным, частота использования статинов в общей популяции не превышала 10%, при АГ могла достигать до 32%, при ИБС – до 60% [5, 7]. Таким образом, в исследованной группе частота статинотерапии приближалась к общероссийским данным. Ожидается чаще прием статинов имел место у пациентов с более тяжелыми проявлениями АГ. Тем не менее, различий по липидному спектру в зависимости от приема статинов не выявлено. Это можно объяснить двояко – либо лечение статинами было неэффективно, либо в группе приема статинов все-таки удалось достичь снижения уровней липидов и данные показатели сравнялись с той группой, где статины не назначали. Логично, что статины были исходно назначены пациентам с дислипидемиями, но к моменту начала исследования определенный эффект уже был получен. В целом можно отметить, что среди лиц, имевших потребность в приеме статинов, охват статинотерапией достигал 60%, что соответствует данным литературы [5, 7].

**Выводы.** Любую терапию в исследованной группе принимали 54% обследованных, гипотензивные препараты – 37% пациентов, комбинированные препараты – 24,5%. Среди гипотензивных препаратов на врачебном участке преобладали блокаторы РААС – 73%. Применение дигидропиридиновых БКК оказалось недостаточным (2%), но использование ББ достигало 26%. Коррекция гипотензивной терапии в исследованной группе потребовалась в 108 случаях (у 77% лечившихся пациентов), что указывает на недостаточное соответствие исходной терапии существующим рекомендациям. Статинотерапию получали чуть менее половины обследованных – 48,7%, что составило 59,6% больных, имевших показания к их назначению. В целом можно говорить о достаточном использовании данной группы препаратов.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020;25 (3):3786.
2. Ефанов А. Ю., Петров И. М., Петрова Ю. А., Вялкина Ю. А. и др. Приверженность к лечению и эффективность антигипертензивной терапии среди больных артериальной гипертензией в Тюменской области // Российский кардиологический журнал. 2018; (4):43-48.
3. Задионченко В. С., Щикота А. М., Ялымов А. А. и др. Алгоритм выбора препарата для лечения артериальной гипертензии // РМЖ. 2017;4:296-301.
4. Клинические рекомендации по медикаментозной терапии артериальной гипертензии у взрослых [Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2022 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/364490/9789240061125-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (дата обращения: 19.12.2021).
5. Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Трубачева И. А. Частота и предикторы приема статинов в общей популяции трудоспособного возраста // Российский кардиологический журнал. 2020;25 (6):3920.
6. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2018; 23 (6): 7-122.
7. Кухарчук В. В., Ежов М. В., Сергиенко И. В., Арабидзе Г. Г. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020) // Евразийский кардиологический журнал. 2020; (2):6-29.
8. Ларина В. Н., Барт Б. Я., Вартамян Е. А., Федорова Е. В. и др. Подходы к диагностике и лечебной тактике артериальной гипертензии в свете европейских рекомендаций // Кардиология. 2019;59 (9):64-70.
9. Перепеч Н. Б., Шурыгина В. Д., Трегубов А. В. Приверженность врачей рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15 (4):502-509.
10. Bochkareva E. V., Butina E. K., Kim I. V. et al. Adherence to antihypertensive medication in Russia: a scoping review of studies on levels, determinants and intervention strategies published between 2000 and 2017 // Arch Public Health. 2019;77:43. Published 2019 Sep 25.

#### Сведения об авторах и дополнительная информация

Богданов Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Россия, dmitrchel@mail.ru.

Шишминцева Екатерина Павловна, врач-кардиолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 3» г. Коркино, Россия.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов не заявлен.

Информация о вкладе каждого автора: Богданов Д. В. – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; Шишминцева Е. П. – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных.

Статья поступила в редакцию 20.03.2023.

## ОЦЕНКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У РАБОТАЮЩИХ ВО ВРЕДНЫХ УСЛОВИЯХ ТРУДА

Благинина Татьяна Федоровна<sup>1✉</sup>, Болотнова Татьяна Викторовна<sup>1</sup>, Куимова Жанна Владимировна<sup>1</sup>, Ревнивых Ирина Юрьевна<sup>1</sup>, Камшилова Ольга Александровна<sup>1</sup>, Марутян Ольга Леонидовна<sup>1</sup>, Семенова Людмила Григорьевна<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

<sup>2</sup> Областная клиническая больница № 1, Центр профпатологии, Тюмень, Россия

✉ tatjanka1406@mail.ru

**Аннотация. Актуальность.** Сложная и трудоемкая задача при многофакторном воздействии вредных и опасных производственных факторов – определение профессионального риска у работающих и разработка риск-ориентированной профилактики хронических неинфекционных заболеваний. Поэтому изучение профессионального риска хронических неинфекционных заболеваний, связанных с работой, и создание матрицы для быстрой ее оценки у каждого работающего является актуальной проблемой.

**Цель исследования.** Изучить профессиональный риск хронических неинфекционных заболеваний у работающих во вредных условиях труда и создать матрицу индивидуального профессионального риска.

**Методы.** Проведена оценка степени связи нарушений здоровья с работой по эпидемиологическим данным, отношению шансов (OR) и степени профессиональной обусловленности нарушений здоровья в зависимости от величин относительного риска (RR) и этиологической доли (EF) хронических неинфекционных заболеваний. Для этого были применены гигиенический метод, оценка состояния здоровья работников, категорирование вредных производственных факторов и риска.

**Результаты.** В современных условиях труда профессиональный риск хронических неинфекционных заболеваний выше у работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов цехов. Создана матрица для оценки индивидуального профессионального риска: у стажированных работников по развитию артериальной гипертензии с нулевого до среднего риска RR от 0,7 до 1,2 95% ДИ (0,8-2,0) при воздействии сварочного аэрозоля увеличивается после 10 лет стажа, с нулевого до высокого риска RR от 0,4 до 2,5 95% ДИ (1,7-3,6) – после 10 лет в условиях воздействия общей вибрации, с нулевого до высокого риска RR от 0,5 до 3,3 95% ДИ (1,0-11,4) – после 10 лет стажа на высоте; по развитию ХОБЛ с нулевого до крайне высокого риска RR 3,2 95% ДИ (1,3-4,5) – после 10 лет; профессиональный риск сахарного диабета с нулевого до умеренного риска RR 1,2 95% ДИ (1,1-1,5) и до высокого риска RR 2,3 95% ДИ (2,2-3,0) – в условиях ночных смен, в условиях воздействия производственного шума и общей вибрации с поправкой на ожирение после 10 лет; профессиональный риск ИБС с нулевого до очень высокого риска – в условиях комбинированного воздействия производственного шума, общей вибрации и ночных смен RR 3,5 95% ДИ (3,3-3,9) увеличивается с поправкой на возраст и пол у стажированных работников в 1,5 раза после 10 лет стажа.

**Заключение.** Результаты данного исследования можно использовать при проведении предварительных медицинских осмотров и допуске во вредные условия труда с целью оценки индивидуального профессионального риска хронических неинфекционных заболеваний.

**Ключевые слова:** индивидуальный профессиональный риск, хронические неинфекционные заболевания, риск-ориентированная профилактика, матричный метод

---

**Актуальность.** Некоторые хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) являются производственно-обусловленными [1, 2, 10, 12, 13,]. Одними из самых распространенных производственно обусловленных заболеваний из этого списка являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, некоторые злокачественные новообразования [1, 4, 10, 12, 17, 18, 20]. В 2019 году начался пересмотр существующего руководства по оценке профессионального риска для здоровья работников

в мире и в РФ [18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 28]. Изучаются способы оценки индивидуального профессионального риска ХНИЗ для быстрой и надежной оценки риска у каждого работающего [21, 23, 24, 28]. Поэтому изучение рисков развития ХНИЗ является актуальной темой. «Профессиональный риск – ожидаемая вероятность профессионального или профессионально-обусловленного заболевания, возникающего от воздействия заданного фактора. Индивидуальный профессиональный риск – вероятность профессионального или профес-



## ASSESSMENT OF THE OCCUPATIONAL RISK OF CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES IN WORKING UNDER HARMFUL CONDITIONS

Blaginina Tatyana F.<sup>1</sup>, Bolotnova Tatyana V.<sup>1</sup>, Kuimova Zhanna V.<sup>1</sup>, Revniviykh Irina Yu.<sup>1</sup>, Kamshilova Olga A.<sup>1</sup>, Marutyan Olga L.<sup>1</sup>, Semenova Lyudmila G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital No. 1, Occupational Pathology Center

✉ tatjanka1406@mail.ru

**Abstract. Relevance.** A complex and time-consuming task under the multifactorial impact of harmful production factors is the determination of occupational risk in workers and the development of risk-oriented prevention of chronic non-communicable diseases. Therefore, the study of the individual occupational risk of chronic non-communicable diseases associated with work, and the creation of a matrix for its rapid assessment for each worker is an urgent problem.

**Purpose of the study** is to study the individual occupational risk of chronic non-communicable diseases among workers and create an occupational risk matrix.

**Methods.** An assessment was made of the degree of connection between health disorders and work based on epidemiological data, the odds ratio (OR) and the degree of occupational causation of health disorders, depending on the relative risk (RR) and etiological proportion (EF) of chronic non-communicable diseases. For this, the hygienic method, assessment of the health status of workers, categorization of harmful production factors and risks were applied.

**Results.** In modern working conditions, the occupational risk of chronic non-communicable diseases is higher for those working under the influence of harmful production factors in workshops. A matrix has been created to assess individual occupational risk: in trained workers for the development of arterial hypertension, it increases from zero to medium risk RR from 0.7 to 1.2 95% CI (0.8-2.0) when exposed to welding aerosol after 10 years experience, from zero to high risk RR from 0.4 to 2.5 95% CI (1.7-3.6) – after 10 years in conditions of exposure to general vibration, from zero to high risk RR from 0.5 to 3.3 95% CI (1.0-11.4) – after 10 years of experience at altitude; on the development of chronic obstructive pulmonary disease from zero to very high risk RR 3.2 95% CI (1.3-4.5) and the risk of occupational disease – after 10 years; occupational risk of diabetes mellitus from zero to moderate risk RR 1.2 95% CI (1.1-1.5) to high risk RR 2.3 95% CI (2.2-3.0) – in night shift settings, in terms of exposure to industrial noise and general vibration, adjusted for obesity after 10 years; occupational risk of ischemic heart disease from zero to very high risk – in conditions of combined exposure to industrial noise, general vibration and night shifts RR 3.5 95% CI (3.3-3.9) increases with adjustment for age and sex in long-term workers in 1.5 times after 10 years of experience.

**Conclusion.** The results of this study can be used for conducting a preliminary medical examination of workers of harmful production factors for assess the individual occupational risk of chronic non-communicable diseases.

**Keywords:** individual occupational risk, chronic non-communicable diseases, risk-based prevention, matrix method

сионально-обусловленного заболевания у конкретного работника в зависимости от экспозиционной дозы, времени воздействия [29]. *Риск групповой (популяционный)* – вероятность того, что группа работников одновременно испытывает неблагоприятные последствия данных условий труда за год или рабочий стаж. Обычно считают именно этот риск» [29].

**Цель исследования.** Изучить профессиональный риск хронических неинфекционных заболеваний у работающих во вредных условиях труда и создать матрицу индивидуального профессионального риска.

**Материал и методы исследования.** Исследование проводилось на промышленном предприятии г. Тюмени в 2016-2021 гг. Наше исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации и одобрено независимым локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (протокол № 85 от 29.05.2019).

В исследование было включено 656 работающих на промышленном предприятии по изготовлению железобетонных изделий для строительства в г. Тюмени, из них 405 подвергались воздействию вредных производственных факторов. Все пациенты, включенные

в исследование, подписали информированное добровольное согласие и не имели критериев исключения. Средний возраст работающих составил  $48,3 \pm 14,2$  лет. В исследовании преобладало количество мужчин ( $n = 453, 69,1\%$ ) над количеством женщин ( $n = 203, 30,9\%$ ),  $p < 0,001$ . Возраст обследованных в группах представлен на рисунке 1.

Клиническое обследование при отборе основных групп в исследование включало оценку сбора жалоб и анамнеза жизни, профессионального анамнеза, данные анкетирования, физикальных методов обследования, лабораторных и инструментальных диагностических методов из амбулаторных карт работающих на основании приказа МЗ РФ № 29н от 01.04.2021 г. «Об утверждении порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников». Использовались инструментальные методы: рентгенография легких или флюорография, 12-канальной электрокардиография в покое, спирометрия, пульсоксиметрия на приеме, холтеровское мониторирование артериального давления и ЭКГ, трансторакальная эхокардиография, тональная пороговая аудиометрия, исследование функции вестибулярного

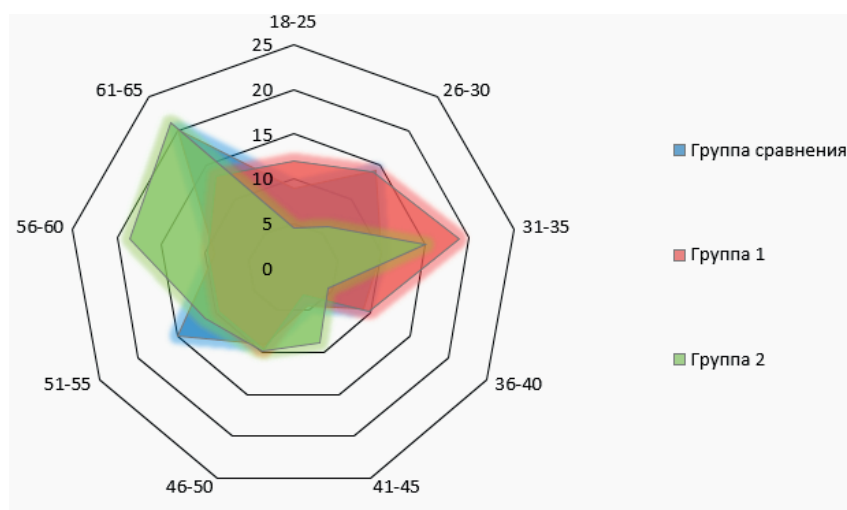


Рисунок 1 – Возрастная характеристика работающих в профессиональных группах

ров ( $M \pm SD$ )  $3,2 \pm 1,6$ , из них ведущими производственными факторами цехов были воздействия общей и комбинированной вибрации, производственного шума, производственной пыли, сварочного аэрозоля, воздействие низких температур, физического напряжения, химических веществ. Работники постоянно находились в условиях их воздействия. Средний стаж работающих во вредных условиях труда в исследуемых группах представлен в таблице 1.

аппарата, биомикроскопия, офтальмоскопия глазного дна, визометрия, периметрия, измерение внутриглазного давления, паллестезиометрия, рефрактометрия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ультразвуковое исследование сонных артерий. Исследование включало осмотры врачей – специалистов. Диагностика заболеваний осуществлялась в рамках углубленного медицинского осмотра согласно Российским клиническим рекомендациям.

Статистический анализ данных проводился в программе Jamovi (Version 1.6, 2021 г.). Отношение шансов OR и степень профессиональной обусловленности нарушений здоровья в зависимости от величин относительного риска RR и этиологической доли EF ХНИЗ, связанных с работой, в зависимости от воздействия или отсутствия вредных производственных факторов с двусторонним 95% доверительным интервалом. На основании группового профессионального риска была создана матрица для оценки индивидуального профессионального риска.

**Результаты и обсуждение.** Группу сравнения – 66 человек – составили инженерно-технические профессии (инженеры, начальники участков, начальники отделов, технологи) без вредных производственных факторов цехов, среди них было 30 женщин и 36 мужчин.

Группу 1 – 185 человек – составили мастера, маляры, работающие в условиях ведущего воздействия статистических нагрузок; слесари, грузчики – в условиях физического напряжения; электромонтеры, монтажники, выполняющие работу на высоте, из них 71 женщина и 114 мужчин. В данной группе отмечались 2-3 вредных производственных фактора ( $M \pm SD$ )  $2,3 \pm 1,3$ . Обследованные находились в данных условиях труда периодически.

Основную профессиональную группу 2 – 405 человек – составили машинисты, слесари-ремонтники и электрогазосварщики, формовщики, лаборанты, из них 102 женщины и 303 мужчины. В данной группе отмечалось 4-6 вредных производственных факто-

Таблица 1 – Средний рабочий стаж в исследуемых группах

Параметр	Исследуемые группы		
	Группа сравнения	Группа 1	Группа 2
Средний стаж, $M \pm SD$ , лет	$27,1 \pm 15,4$	$15,9 \pm 14,3$	$27,7 \pm 13,8$

Проведен анализ полученных данных группового профессионального риска хронических неинфекционных заболеваний, связанных с работой, отдельно для постоянно работающих во вредных условиях труда цехов и периодически находящихся в данных условиях труда с учетом стажа работы. По результатам статистической обработки данных были получены матрицы для оценки индивидуального профессионального риска, представленные в таблице 2.

На рисунке 1 представлено распределение работающих во вредных условиях труда в исследуемых профессиональных группах по возрастным периодам: 18-25, 26-30, 31-35, 36-40, 41-45, 46-50, 51-55, 56-60, 61-65 лет. При оценке профессионального риска в этих группах статистическая обработка OR проводилась с учетом поправки на возраст [7].

В результате клинико-лабораторного и инструментального обследования работающих ХНИЗ были выявлены в группе 1 в 32,4% случаев и в группе 2 – в 49,6% случаев. В структуре ХНИЗ у работающих во вредных условиях труда наиболее часто встречались артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь легких.

**Артериальная гипертензия и работа на высоте.**

Артериальная гипертензия является самым частым заболеванием у работающих во вредных условиях труда [10, 12, 28]. Из таблицы 2 видно, что профессиональный риск по развитию артериальной гипертензии увеличивается с нулевого до высокого риска RR от 0,5 до 3,3 95% ДИ (1,0-11,4) после 10 лет стажа на высоте. Тогда как профессиональный риск у периодически работающих на высоте постепенно увеличивается до 1, но остается на низком уровне (таблица 3).

**Артериальная гипертензия и воздействие общей вибрации.**

Профессиональный риск развития артериальной гипертензии у пациентов, постоянно работающих в условиях общей вибрации, увеличивается у стажированных работников с нулевого до высокого риска RR от 0,4 до 2,5 95% ДИ (1,7-3,6) после 10 лет стажа (таблица 2). Полученные данные свидетельствуют о значительном стрессорном воздействии вибрации. Лица, которые работали в условиях периодического воздействия общей или комбинированной вибрации, подвергались низкому профессиональному риску до 1 (таблица 3).

**Артериальная гипертензия и физическое перенапряжение.**

При анализе профессиональных вредностей в группе 1 и группе 2 физическое перенапряжение было самым

частым вредным производственным фактором на промышленном предприятии. Профессиональный риск при физическом напряжении в нашем исследовании увеличивался в обеих группах работающих во вредных условиях труда RR от 0,5 до 4,8 95% ДИ 2,1-11,8 в таблице 2 и RR от 0,3 до 1,6 95% ДИ 0,9-2,6 (таблица 3).

**Артериальная гипертензия и воздействие сварочного аэрозоля.**

Профессиональный риск развития артериальной гипертензии во 2-й группе от воздействия сварочного аэрозоля влиял у стажированных работников увеличивался с нулевого до среднего риска RR от 0,7 до 1,2 95% ДИ (0,8-2,0) после 10 лет стажа (таблица 2). Профессиональный риск артериальной гипертензии у периодически работающих в условиях сварочного аэрозоля – был низким и не зависел от стажа в 1-й группе (таблица 3).

**Таблица 2** – Матрица для оценки индивидуального профессионального риска для работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов постоянно

Производственно обусловленные заболевания	Профессиональный риск заболевания							
	5	10	15	20	25	30	35	40
Артериальная гипертензия в условиях воздействия сварочного аэрозоля и производственной пыли	0	0	1	1	1	1	2	2
Артериальная гипертензия в условиях воздействия общей вибрации	0	0	1	1	1	2	2	3
Артериальная гипертензия в условиях воздействия химических веществ	0	0	1	1	1	1	2	3
Артериальная гипертензия в условиях воздействия физического напряжения	0	0	0	0	1	2	3	4
Сахарный диабет в условиях воздействия производственного шума, общей вибрации и ночных смен с поправкой на возраст и пол	0	0	1	1	2	2	3	3
Артериальная гипертензия при работе на высоте	0	0	1	1	2	3	3	3
ИБС в условиях воздействия ночных смен и в условиях воздействия производственного шума и общей вибрации с поправкой на ожирение.	0	0	1	2	3	3	3	3
Артериальная гипертензия в условиях воздействия производственного шума	0	0	1	2	3	3	4	5
ХОБЛ в условиях воздействия сварочного аэрозоля	0	0	2	2	3	4	4	5
Нейросенсорная тугоухость в условиях воздействия производственного шума	0	0	1	2	3	4	5	5

Примечание: при переходе от зеленой до красной зоны приоритет мероприятий возрастает. Если мы попадаем на красный цвет, то мы должны провести углубленную оценку состояния здоровья и дополнительные профилактические мероприятия с работающим.

**Таблица 3** – Матрица для оценки индивидуального профессионального риска для работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов периодически

Производственно обусловленные заболевания	Профессиональный риск заболевания								
	5	10	15	20	25	30	35	40	45
Артериальная гипертензия в условиях работы на высоте	0	0	0	0	1	1	1	1	1
Артериальная гипертензия в условиях воздействия сварочного аэрозоля	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Артериальная гипертензия в условиях воздействия химических веществ	0	0	0	0	0	1	1	1	1
ХОБЛ в условиях воздействия сварочного аэрозоля	0	0	1	1	1	1	1	1	1
ИБС в условиях воздействия ночных смен и в условиях воздействия производственного шума	0	0	0	1	1	1	1	1	1
Сахарный диабет в условиях воздействия ночных смен, производственного шума,	0	0	0	0	0	0	1	1	1
Нейросенсорная тугоухость в условиях воздействия производственного шума	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Артериальная гипертензия в условиях воздействия общей вибрации	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Артериальная гипертензия в условиях воздействия производственного шума	0	0	1	1	1	1	2	3	3
Артериальная гипертензия в условиях воздействия физического напряжения	0	0	0	1	1	2	2	3	3

Примечание: при переходе от зеленой до красной зоны приоритет мероприятий возрастает. Если мы попадаем на красный цвет, то мы должны провести углубленную оценку состояния здоровья и дополнительные профилактические мероприятия с работающим.

Таблица 4 – Оценка профессионального риска

Относительный риск	0 < RR ≤ 1	1 < RR ≤ 1,5	1,5 < RR ≤ 2	2 < RR ≤ 3,2	3,2 < RR ≤ 5	RR > 5
Значение в матрице	0, 1	2	2	3	4	5
Этиологическая доля	EF = 0	EF < 33%	EF = 33-55%	EF = 51-66%	EF = 67-80%	EF = 81-100%
Вероятность	нулевая	малая	средняя	высокая	очень высокая	почти полная
Обусловленность заболеваний	Общие заболевания	Профессионально обусловленные заболевания				Профессиональные заболевания

**Артериальная гипертензия и химические вещества.**

Профессиональный риск артериальной гипертензии у пациентов, работающих в условиях постоянного воздействия химических веществ RR от 0,9 до 2,3 95% ДИ (1,6-3,3) увеличивался после 10 лет стажа с нулевого до высокого риска (таблица 2). В 1-ой группе профессиональный риск оставался на низком уровне RR от 0,7 до 1,1 95% ДИ (0,7-0,8).

**Артериальная гипертензия и производственный шум.**

Профессиональный риск артериальной гипертензии у пациентов, работающих в условиях воздействия промышленного шума, увеличивался с нулевого до очень высокого риска RR от 1,0 до 3,7 95% ДИ (2,0-6,6) после 10 лет стажа. Профессиональный риск АГ у стажированных рабочих возрастал до максимальных значений, что доказало высокий риск развития АГ при воздействии производственного шума (таблица 2). В 1-й группе выявлено повышение риска с нулевого до высокого риска RR от 0,7 до 3,0 95% ДИ (2,1-6,2) после 10 лет, несмотря на то, что данные пациенты периодически находились в производственных цехах (таблица 3).

Производственный шум является сильным стрессорным фактором для развития сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь артериальной гипертензии [3, 5, 6, 8]. Наши исследования показали, что необходимы комплексные профилактические мероприятия у данной категории пациентов.

**Другие ХНИЗ у работающих во вредных условиях труда.**

Профессиональный риск ХОБЛ в группе с вредными производственными факторами у работающих в условиях сварочного аэрозоля и производственной пыли ХОБЛ увеличивается с нулевого до очень высокого риска RR 3,2 95% ДИ (1,3-4,5) после 10 лет стажа и до риска профессионального заболевания (таблица 2). Работающие периодически в условиях воздействия производственной пыли 1-й группы подвергаются низкому профессиональному риску не превышающих 1 (таблица 3).

Профессиональный риск сахарного диабета увеличивается с нулевого до умеренного риска RR 1,2 95% ДИ (1,1-1,5) и до высокого риска RR 2,3 95% ДИ (2,2-3,0) в условиях одновременного воздействия ночных смен, производственного шума и общей вибрации с поправкой на ожирение после 10 лет работы (таблица 2). По 1-й группе результаты исследования представлены в таблице 2.

Профессиональный риск ИБС с нулевого до очень высокого риска в условиях комбинированного воздействия производственного шума, общей вибрации

и ночных смен RR 3,5 95% ДИ (3,3-3,9) увеличивается с поправкой на возраст и пол у стажированных пациентов в 1,5 раза после 10 лет стажа.

В группе сравнения не определялся профессиональный риск, так как работающие не подвергались воздействию вредных производственных факторов цехов.

Оценка риска проводится по таблице 4, созданной для оценки обусловленности заболеваний от воздействия вредных производственных факторов [11, 24].

Оценка профессионального риска показала, что вредные производственные факторы являются дополнительными факторами кардиоваскулярного риска, а также профессионального риска развития ХОБЛ и сахарного диабета.

**Заключение.** Таким образом, групповой профессиональный риск хронических неинфекционных заболеваний у стажированных, постоянно работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов выше, чем у работающих периодически при воздействии вредных производственных факторов. Изменение подхода к профилактике и ранней диагностике ХНИЗ у работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов является первоочередной задачей внутренних болезней и медицины труда. Результаты данного исследования можно использовать при проведении предварительного медицинского осмотра работников для оценки индивидуального профессионального риска при трудоустройстве на работу и рекомендовать мероприятия по первичной профилактике ХНИЗ, связанных с работой.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

- Gellissen J., Pattloch D., Möhner M. Effects of occupational exposure to respirable quartz dust on acute myocardial infarction [электронный ресурс] // Occup Environ Med. 2019. URL: <https://oem.bmj.com/content/76/6/370> (дата обращения 13.01.2023).
- Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [электронный ресурс] // Lancet (London, England). 17.11.2018. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32225-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32225-6/fulltext) (дата обращения 13.01.2023).
- Kourieh A., Giorgis-Allemand L., Bouaoun L., et al. Incident hypertension in relation to aircraft noise exposure: results of the DEBATS longitudinal study in France [Электронный ресурс] // Occupational and Environmental Medicine. 2022. URL: <https://oem.bmj.com/content/79/4/268> (дата обращения 13.01.2023).
- Lee J., Lee J., Ahn J., et al. Association of sedentary work with colon and rectal cancer: systematic review and meta-analysis [Электрон-

- ный ресурс] // *Occupational and Environmental Medicine*. 2022. URL: <https://oem.bmj.com/content/79/4/277.full> (дата обращения 15.01.2023).
5. Lu J., Xuan S., Downing N., et al. Protocol for the China PEACE (Patient-centered Evaluative Assessment of Cardiac Events) Million Persons Project pilot [Электронный ресурс] // *BMJ*. 2016. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26729395/> (дата обращения 11.05.2022, 29.01.2023).
  6. Teixeira L., Pega F., Dzhambov A., Bortkiewicz A., da Silva DTC, de Andrade CAF, Gadzicka E., Hadkhalé K., Iavicoli S., Martínez-Silveira M., Pawlaczyk-Łuszczńska M., Rondinone B., Siedlecka J., Valenti A., Gagliardi D. The effect of occupational exposure to noise on ischaemic heart disease, stroke and hypertension: A systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-Related Burden of Disease and Injury [Электронный ресурс] // *Environ Int*. 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8287588/> (дата обращения 19.01.2023).
  7. The jamovi project (2021). jamovi. (Version 1.6) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.
  8. Themann C., Masterson E. Occupational noise exposure: A review of its effects, epidemiology, and impact with recommendations for reducing its burden [Электронный ресурс] // *Acoust Soc Am*. 2019. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31795665/> (дата обращения 14.01.2023).
  9. Yun B., Sim J., Jeong I., Lee S., Kim S., Cho A., Yoon J. H. Does severe subacute noise exposure increase risk of new onset hypertension beyond conventional risk factors? A 30 000 person-years cohort study [Электронный ресурс] // *Hypertens*. 2022. URL: [https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2022/03000/Does\\_severe\\_subacute\\_noise\\_exposure\\_increase\\_risk.21.aspx](https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2022/03000/Does_severe_subacute_noise_exposure_increase_risk.21.aspx) (дата обращения 14.01.2023).
  10. Афанасова О. Е., Потеряева Е. Л., Верещагина Г. Н. Влияние условий труда на формирование артериальной гипертензии у работающих в условиях высокого профессионального риска // *Медицина труда и промышленная экология*. 2010. № 8. С. 19-22.
  11. Бабанов С. А., Стрижаков Л. А., Будащ Д. С., Байкова А. Г. Концепция оценки профессиональных рисков в профилактической медицине и вопросы каузации. *Профилактическая медицина*. 2019;22 (1):98104. Babanov SA, Strizhakov LA, Budash DS, Baikova AG. The concept of occupational risk assessment in preventive medicine and the issues of causation [Электронный ресурс] // *Profilakticheskaya Meditsina*. 2019. Т 22. № 1. С. 98104. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20192201198>.
  12. Бухтияров И. В., Кузьмина Л. П., Пфаф В. Ф. Актуальные проблемы профилактики производственно обусловленной патологии [Электронный ресурс] // *Сборник трудов института под редакцией члена-корреспондента РАН И. В. Бухтиярова*. 2018. – 26-36 с. URL: [https://occupational-health.ru/images/%D0%90%D0%BA%D1%82%D1%83%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%B%D0%B5%D0%BC%D1%8B\\_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D1%82%D1%80%D1%83%D0%B4%D0%B02%D0%B8%D1%8E%D0%BB%D1%8F.pdf](https://occupational-health.ru/images/%D0%90%D0%BA%D1%82%D1%83%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%B%D0%B5%D0%BC%D1%8B_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D1%82%D1%80%D1%83%D0%B4%D0%B02%D0%B8%D1%8E%D0%BB%D1%8F.pdf) (дата обращения 03.02.2023).
  13. Бухтияров И. В., Прокопенко Л. В., Афанасьева Р. Ф., Пальцев Ю. П., Еловская Л. Т., Головкова Н. П., Ткачева Т. А., Матюхин В. В. Рабочее место – фактор риска для здоровья [Электронный ресурс] // *Материалы XII Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье»*. Систем.требования: Adobe Acrobat Doc. 2013. 8-11 с. URL: [https://congress.oh-events.ru/doc/arch/2013\\_BukhtiarovI-ProkopenkoL-AfanasevaR-PaltcevuElovskaiA-GolovkovaN-TkachevaT-MatiuhinV-RMFRDZ.pdf](https://congress.oh-events.ru/doc/arch/2013_BukhtiarovI-ProkopenkoL-AfanasevaR-PaltcevuElovskaiA-GolovkovaN-TkachevaT-MatiuhinV-RMFRDZ.pdf) (дата обращения 03.02.2023).
  14. Бухтияров И. В., Бобров А. Ф., Денисов Э. И., Еремин А. Л., Курьеров Н. Н., Лосик Т. К., Почтарева Е. С., Прокопенко Л. В., Рыбаков И. А., Степанян И. В., Фесенко М. А., Чесалин П. В. [электронный ресурс] // *Методы оценки профессионального риска и их информационное обеспечение*. Гигиена и санитария. 2019; 98 (12). URL: [https://www.researchgate.net/publication/338501434\\_metody\\_ocenki\\_professionalnogo\\_riska\\_i\\_ih\\_informacionnoe\\_obespechenie](https://www.researchgate.net/publication/338501434_metody_ocenki_professionalnogo_riska_i_ih_informacionnoe_obespechenie) (дата обращения 13.02.2023).
  15. Бухтияров И. В., Денисов Э. И., Лагутина Г. Н., Пфаф В. Ф., Чесалин П. В., Степанян И. В. Критерии и алгоритмы установления связи нарушений здоровья с работой. [Электронный ресурс] // *Медицина труда и промышленная экология*. 2018. URL: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-8-4-12> (дата обращения 17.01.2023).
  16. Гарипова Р. В., Сабитова М. М., Берхеева З. М. Роль периодических медицинских осмотров в изучении распространенности неинфекционных заболеваний. [Электронный ресурс]. *Профилактическая медицина*. 2021. URL: <https://doi.org/10.17116/profmed20212405242> (дата обращения 29.01.2023).
  17. Заболеваемость социально значимыми болезнями [Электронный ресурс] // *Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Систем.требования: Exel*. 2020. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения 18.01.2023).
  18. Конторович Е. П., Пиктушанская Т. Е., Понамарева О. П. Профилактика нарушений профессионального здоровья у работников электровозостроительного предприятия [Электронный ресурс] // *Медицина труда и промышленная экология*. 2018. URL: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-7-22-27> (дата обращения 10.02.2023).
  19. Корпоративные модельные программы «Укрепление здоровья работающих» МЗ РФ.
  20. Липатова Л. В., Измайлова О. А. Профилактика кардиоваскулярного риска у горнорабочих [Электронный ресурс] // *Медицина труда и промышленная экология*. 2016. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-kardiovaskulyarnogo-riska-u-gornorabochih> (дата обращения 13.02.2023).
  21. Максимов С. А., Михайлуц А. П., Артамонова Г. В. Идентификация профессионального риска артериальной гипертензии. Сообщение: устранение модифицирующего исследования показателей сердечно-сосудистого риска // *Гигиена и санитария*. 2016. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/identifikatsiya-professionalnogo-riska-arterialnoy-gipertenzii-soobschenie-i-ustranenie-modifitsiruyushego-vliyaniya-faktorov> (дата обращения: 13.02.2023).
  22. Международная стандартная классификация занятий [Электронный ресурс] // 2008. URL: <https://www.ilo.org/public/english/bureau/stat/isco/index.htm> (дата обращения: 19.01.2023).
  23. Охрана здоровья на рабочем месте [Электронный ресурс] // Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs389/> (дата обращения 14.01.2023).
  24. Оценка профессиональных рисков [электронный ресурс] // *Министерство труда и социального развития Новосибирской области*. 2020. Систем.требования: Adobe Acrobat Doc. URL: <https://novo-sibirsk.ru/upload/labor/protection/pr.pdf> (дата обращения 17.01.2023).
  25. Полянская И. А. Создание системы коррекции факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в Кемеровской области [Электронный ресурс] // *Медицина в Кузбассе*. 2013. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sozdanie-sistemy-korreksii-faktorov-riska-hronicheskikh-neinfektsionnyh-zabolevaniy-v-keмеровской-oblasti> (дата обращения 23.01.2023).

26. Федеральный закон от 28.12.2013 N 426-ФЗ «О специальной оценке условий труда» [Электронный ресурс] // Редакция от 30.12.2020. [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_164699/dbd32eb31502b0e48e76039257176a7c2481df5d/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_164699/dbd32eb31502b0e48e76039257176a7c2481df5d/) (дата обращения 22.01.2023).
27. Чазова И. Е., Шестакова М. В., Жернакова Ю. В., Блинова Н. В., Маркова Т. Н., Мазурина Н. В., Ежов М. В., Терещенко С. Н., Жиров И. В., Комаров А. Л., Миронова О. Ю., Юричева Ю. А., Сухарева О. Ю., Кисляк О. А., Мкртумян А. М., Подзолков В. И., Азизов В. А., Зелвеян П. А., Григоренко Е. А., Рахимов З. Я., Сарыбаев А. Ш., Касымова С. Д., Нарзуллаева А. Р. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом и предиабетом [Электронный ресурс] // Евразийский Кардиологический Журнал. 2021. URL: <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-2-6-61> (дата обращения 18.01.2023).
28. Шляпников Д. М., Власова Е. М. Риск-ориентированная программа профилактики заболеваний органов дыхания у работников титано-магниевого производства [Электронный ресурс] // Гигиена и санитария. 2017 URL: <https://www.rjhas.ru/jour/article/view/974> (дата обращения 18.05.2022).
29. Лемешевская Е. П., Куренкова Г. В., Жукова Е. В. Профессиональный риск здоровью работников промышленных предприятий: учебное пособие для студентов [Электронный ресурс] // Лемешевская, ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, Кафедра гигиены труда и гигиены питания. – Иркутск: ИГМУ, 2016. – 52 с. Систем. требования: Adobe Acrobat Doc. URL: <https://www.rjhas.ru/jour/article/view/974> (дата обращения 10.02.2023).

**Сведения об авторах и дополнительная информация**

Благинина Татьяна Федоровна, ассистент кафедры внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины; <https://orcid.org/0000-0001-7489-8122>.

Болотнова Татьяна Викторовна, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины; <https://orcid.org/0000-0002-9776-5506>.

Куимова Жанна Владимировна, к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины.

Ревнивых Ирина Юрьевна, к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины.

Камшилова Ольга Александровна, ассистент кафедры внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины.

Марутян Ольга Леонидовна, к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины.

Семенова Людмила Григорьевна, главный внештатный специалист по профпатологии, врач-профпатолог высшей категории. Дополнительная информация: конфликт интересов отсутствует.

*Статья поступила в редакцию 15.03.2023.*

## ОЦЕНКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА, ВЛИЯЮЩИХ НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ, У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В АМБУЛАТОРНОМ ЗВЕНЕ

Волкова Светлана Юрьевна<sup>1</sup>✉, Алёхина Мария Николаевна<sup>1,2</sup>, Боярская Елизавета Алексеевна<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

<sup>2</sup> Городская поликлиника № 8, Тюмень, Россия

✉ sv71@mail.ru

**Аннотация. Цель.** Оценить психоэмоциональное состояние пациентов, наблюдающихся в амбулаторных условиях в кабинете хронической сердечной недостаточности и сопоставить с приверженностью к терапии.

**Материалы и методы.** В открытое проспективное исследование длительностью 1 год были включены 300 пациентов (102 мужчин (34%) и 198 женщин (66%)), средний возраст  $72,8 \pm 7,2$  лет, наблюдавшиеся амбулаторно в кабинете ХСН ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 8» г. Тюмени в 2021-2022 гг. Всем включенным в исследование проводились общепринятые методы клинического обследования, оценка ФВ ЛЖ, тест 6 минутной ходьбы, оценка индекса коморбидности Charlson, определение NT-proBNP, оценка баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) проведение теста Мориски-Грин для определения приверженности к лечению (MMAS-4), проведение теста на выявление психотипа личности (DS-14) оценка способности к самопомощи согласно опроснику Европейской шкалы оценки способности к самопомощи пациентов с сердечной недостаточностью (EHFScBS-9), самооценка когнитивного расстройства по опроснику Макнера и Кана. Анализ данных проводился с использованием статистических пакетов STATISTICA (версия 22.0 Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ ).

**Результаты.** В нашем исследовании 98% пациентов были с ФВ ЛЖ более 40%. При анализе уровня NT-proBNP более половины пациентов можно отнести в группу с декомпенсацией ХСН. Тип личности Д был выявлен у 18% пациентов. 58,3% пациентов не были достаточно приверженными к лечению. Треть больных в нашем исследовании имело субклинически и клинически выраженные признаки тревоги, в то время как субклиническую и клиническую депрессию определяли у 46%. Наличие когнитивных нарушений было у 11,3%, выраженное снижение самопомощи – у 26,3%. Наибольшее количество корреляционных взаимосвязей (со всеми психоэмоциональными факторами) показали баллы теста на определение психотипа Д у которого выявлена выраженная прямая корреляция с баллами тревоги и депрессии, а также – с баллами опросника самодиагностики когнитивного расстройства.

**Заключение.** Таким образом, на возможное снижение приверженности к терапии может указывать наличие тревоги и депрессии, косвенно влияющие на этот показатель. Необходимо учитывать и на наличие психотипа Д у пациента с ХСН, наблюдающегося амбулаторно.

**Ключевые слова:** психотип Д, тревога, депрессия, когнитивные расстройства, оценка самопомощи, приверженность к терапии, хроническая сердечная недостаточность

**Актуальность.** В настоящее время в системе оказания помощи больным хронической сердечной недостаточностью (ХСН) предполагается значительное повышение роли амбулаторного звена. Это возможно достичь за счет улучшения преемственности в ведении данной категории больных между стационарами и первичным звеном здравоохранения с созданием амбулаторных кабинетов больных ХСН, для регулярного контроля их состояния [1]. К улучшению состояния пациента приводит не только оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) полиморбидных пациентов, но и вовлечение самого пациента в процесс выздоровления. Очевидным индикатором этого процесса является оценка привер-

женности к терапии [4]. В связи с этим обращается все большее внимание на психологические факторы риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) к которым относят тревожно-депрессивные состояния, распространенность которых у больных ССЗ составляет от 18% до 60% [2]. Немаловажной особенностью больных с ССЗ, страдающих тревогой или депрессией, является их более низкая приверженность к лечению [18]. В настоящее время накоплены и данные о том, что психологический личностный тип Д связан с ССЗ [10]. Очевидно и то, что без самоконтроля и самопомощи со стороны пациента, невозможно постоянно проводить мониторинг за симптомами заболевания,

## THE ASSESSMENT OF RISK PSYCHO-EMOTIONAL FACTORS AFFECTING ON THE COMMITMENT TO THERAPY PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE, IN OUTPATIENT CARE

Volkova Svetlana Yu.<sup>1</sup>, Alyokhina Mariya N.<sup>1,2</sup>, Boyarskaya Elizaveta A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>2</sup> City Polyclinic No. 8, Tyumen, Russia

✉ sv71@mail.ru

**Abstract. Aim.** Assess the psycho-emotional state of patients, who observed in outpatient conditions in the chronic heart failure room and compare with adherence to therapy.

**Materials and methods.** In an open prospective study lasting one year were included 300 patients (102 men (34%) and 198 women (66%)), average age  $72.8 \pm 7.2$  years, who observed outpatients in the office of CHF «City Polyclinic № 8» in Tyumen in 2021-2022. All patients included in the study were conducted conventional methods of clinical examination, an assessment EF LV, 6 minute walk test, the assessment Charlson comorbidity index, definition of NT-proBNP, a grade on hospital scale of depression and anxiety (HADS), test Morisky-Green to determine adherence to therapy (MMAS-4), conducting of personality psycho-type test (DS-14), the assessment of the ability to self-help according to the questionnaire European scale; patients with heart failure to self-help (EHFScBS-9), a self-assessment of cognitive impairment by questionnaire McNair and Kahn. The analysis of the data was conducted with using a statistical packages (STATISTICA) (version 22.0). The differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** In our study, 98% patients have EF LV more than 40%. In the analysis of NT-proBNP level, more than half of patients can be classified into groups with CHF decompensation. The type of personality D was identified in 18% of patients. 53,3% of patients were not determined enough to treatment. The one third of patients have subclinical and clinical expressed signs of anxiety, while subclinical and clinical depression was diagnosed in 46% in our study. Having a cognitive impairment was in 11,3%, the pronounced decrease in self-help in 26,3%. The number of correlational relationships (with all psychoemotional factors) showed the scores of the test for the determination of psycho-type D, which identified a pronounced direct correlation with his points of anxiety and depression, also with scores of self-diagnostic test for cognitive impairment.

**Conclusion.** Thus, to a possible decline in adherence to therapy can be pointed to the presence of anxiety and depression indirectly effecting on this indicator. It is necessary to consider a presence of psycho-type D in patients with CHF in an outpatient.

**Keywords:** psycho-type D, anxiety, depression, cognitive impairment, self-help, adherence to therapy, a chronic heart failure (CHF)

соблюдать данные врачом рекомендации по ОМТ, своевременно оценивать необходимость обращения за медицинской помощью [5].

**Цель.** Оценить психоэмоциональное состояние пациентов, наблюдающихся в амбулаторных условиях в кабинете хронической сердечной недостаточности и сопоставить с приверженностью к терапии.

**Материалы и методы.** В открытое проспективное лонгитюдное исследование длительностью 1 год включались больные сердечно-сосудистыми заболеваниями, наблюдавшиеся амбулаторно в кабинете ХСН (согласно приказу ДЗ ТО № 377 от 05.10.2021 «Об организации кабинетов ХСН») ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 8» г. Тюмени в 2021-2022 гг. и имеющие подписанное информированное добровольное согласие. Этическая экспертиза о положительном решении относительно возможности проведения данного клинического исследования проведена в Комитете по этике при ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, протокол № 73 от 18.02.2017 г. Всем включенным в исследование проводились общепринятые методы клинического обследования, оценка фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по ЭХОКГ, тест 6 минутной ходьбы (Т6Х) [15], оценка индекса коморбидности Charlson [12], а также – специальные методы обследования: определение

N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP), оценка баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS [19], проведение теста Мориски-Грин для определения приверженности к лечению (MMAS-4) [17], проведение теста на выявление психотипа личности (DS-14) [13], оценка способности к самопомощи согласно опроснику Европейской шкалы оценки способности к самопомощи пациентов с сердечной недостаточностью (EHFScBS-9 (ШОСОН-9) [14], самооценка когнитивного расстройства по опроснику Макнера и Кана [16]. Все пациенты получали основную терапию, согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Хроническая сердечная недостаточность», 2020 г. [7].

Анализ данных проводился с использованием статистических пакетов STATISTICA (версия 22.0). При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц MS Excel 7.0. Тестирование параметров распределения проводилось при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, асимметрии и эксцесса. Непрерывные переменные представлены в виде  $M \pm sd$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение) (для оценки динамики показателей на фоне терапии) или Me (25-75%) (медиана, интерквартильный размах (25 и 75 перцентиль) в зависимости от вида распределения (параметрического или непараметрического). Для исследования



зависимостей между переменными использовались коэффициент корреляции Пирсона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Всего в исследование были включены 300 пациентов (102 мужчин (34%) и 198 женщин (66%), средний возраст  $72,8 \pm 7,2$  лет. Анализ сопутствующей патологии обследованных больных представлен в таблице 1.

**Таблица 1** – Анализ сопутствующей патологии обследованных больных

Анализируемый показатель	N = 300	%
ИБС	300	100
АГ	295	98,3
СД 2 тип	165	55,0
ФП	111	37,0
Ожирение	106	35,4
ХБП 3-4 ст	93	31,0
Перенесенный ИМ	66	22,0
Анемия	53	17,7
Состояние после ОНМК	35	11,7
Операция КШ	26	8,7
ХОБЛ	20	6,7
Коррекция клапанного порока	10	3,3

*примечание:* ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; СД 2 тип – сахарный диабет 2 го типа; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; КШ – коронарное шунтирование; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Все пациенты в нашем исследовании были с ИБС (в том числе четверть пациентов перенесли ИМ) и почти все с сопутствующей АГ, у более чем половины- третьим заболеванием являлся СД 2 типа и/или ожирение. Достаточно часто встречалось нарушение ритма в виде ФП, а также – ХБП 3а и более стадии. Индекс коморбидности Charlson в нашем исследовании составил медиана 3 [2; 4] балла, при этом у 22% пациентов был более 4-х баллов.

В таблице 2 представлена характеристика медикаментозной терапии, получаемой пациентами.

Подавляющее большинство пациентов принимало препараты, блокирующие РААС и симпато-адреналовую систему, примерно половина – АМКР. Большая часть пациентов нуждалась в применение диуретиков (примерно половина – петлевых). Подавляющее большинство пациентов были с сохранной ФВ ЛЖ (таблица 3), что обуславливало применение блокаторов Са-каналов. В целом терапия соответствовала современным рекомендациям по лечению ХСН, но при этом согласно тесту Мориски-Грин приверженными к лечению было только 125 пациентов (41,7%), а не полностью приверженными – 139 (46,3%), не приверженными были 36 человек (12,0%).

При подавляющем большинстве пациентов с СНсФВ, стадия I ХСН была у 27 человек (9%), клиническая выраженная ХСН 2а- у 175 (58,3%) и 2б – у 86 (28,7%), 3 стадия была установлена у 12 пациентов (4%). ФК 1-2 был у 179 пациентов (59,7%), ФК 3-4 – у 121 (40,3%).

**Таблица 2** – Характеристика медикаментозной терапии

Группа препаратов	Общая группа N = 300	
	количество	%
Группа ингибиторов РААС (всего):	276	92,0
• иАПФ	103	34,3
• Блокаторы рецепторов ангиотензина II	156	52,0
• АРНИ	17	5,7
АМКР (верошпирон (спиронолактон)	145	48,3
Бета-блокаторы	226	75,3
Блокаторы Са-каналов	147	49,0
Диуретики	257	85,7
• В том числе петлевые	144	48,0
Антикоагулянты (все)	125	41,7
• варфарин	29	9,7
• НОАК	96	32,0
Антиагреганты	181	60,3
• Ацетилсалициловая кислота	143	47,7
• Ингибиторы P2Y12 рецепторов тромбоцитов	38	12,7
Сердечные гликозиды (дигоксин)	39	13,0
иНГКТ-2	69	23,0
ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы	295	98,3
Эзетимиб	81	27,0
Антиаритмики 3 класса (амиодарон)	3	1,0
Нитраты	79	26,3
Цитопротекторы (Триметазидин)	261	87,0

*Примечание:* РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; АМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов; НОАК – оральные антикоагулянты; иНГКТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

**Таблица 3** – Характеристика ХСН по ФВ ЛЖ

Классификация ХСН по ФВ ЛЖ	Общая группа, N = 300	
	количество	%
СНнФВ (< 40%)	6	2,0
СНпФВ (40-49%)	47	15,7
СНсФВ ( $\geq 50\%$ )	247	82,3

*Примечание:* СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Только 2 пациента были с NT-proBNP менее 125 пг/мл, что говорит у компенсации ХСН, у 298 пациентов (99,8%) NT-proBNP был более 125 пг/мл, при этом – у 157 (52,3%) более 300 пг/мл, что говорит о декомпенсации ХСН и в том числе у 95 – более 450 пг/мл, что свидетельствует о выраженной декомпенсации.

Характеристика основных психоэмоциональных показателей представлена в таблице 4.

В общей группе у 205 наблюдаемых (68,3%) выявлено отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги, у 47 (15,6%) – субклинически выраженная тревога и у 48 (16,0%) – клинически выраженные признаки тревоги. Отсутствие достоверно выраженных симптомов депрессии было выявлено у 162 (54,0%) пациентов, субклинически выраженная депрессия – у 71 (23,7%), и клинически выраженная депрессия –

у 67 (22,3%). Тип личности D был выявлен у 54 (18,0%) из 300 пациентов. Оценивая по опроснику самодиагностики когнитивного расстройства (Макнера и Кана), необходимо отметить, что более 42 баллов набрали 34 (11,3%) пациента, что предполагает наличие у них когнитивных нарушений. Оценивая по российской версии Европейской шкалы оценки способности к самопомощи (EHFScBS-9 (ШОССН-9) (где максимальное количество баллов 45)), отмечено, что в верхнем квартиле находилось 79 пациентов (26,3%).

**Таблица 4** – Характеристика основных психоэмоциональных показателей

Показатель	Значение (баллы)
Уровень тревоги (HADS)	6,8 ± 11,5 (6,0 [3,0;9,0])
Уровень депрессии (HADS)	7,4 ± 3,9 (7,0 [5,0;10,0])
Приверженность к лечению (Тест Мориски-Грин (MMAS-4))	2,9 ± 1,2 (3,0 [2,0-4,0])
Психотип личности (DS-14)	19,9 ± 8,3 (18,0 [12,0;26,0])
Оценки способности к самопомощи (EHFScBS-9 (ШОССН-9))	29,7 ± 7,4 (31,0 [25,0; 35,0])
Самодиагностика когнитивного расстройства (Опросник Макнера и Кана)	24,9 ± 16,2 (23,0 [14,0; 34,0])

**Таблица 5** – Характеристика двусторонних корреляционных взаимосвязей

Коррелируемые параметры		r	p
ФВ ЛЖ	Т 6Х	0,13	0,034
	NTproBNP	-0,15	0,012
	Индекс коморбидности Charlson	-0,13	0,026
Т 6Х	Возраст	- 0,28	0,0001
	Баллы тревоги (HADS)	-0,15	0,018
	Баллы депрессии (HADS)	-0,15	0,015
Возраст	Т 6Х	- 0,28	0,0001
Индекс коморбидности Charlson	ФВ ЛЖ	-0,13	0,026
	NTproBNP	0,13	0,026
Приверженность к лечению (тест Мориски-Грин (MMAS-4))	Баллы теста на определение психотипа D (DS-14)	-0,16	0,007
	Баллы шкалы оценки способности к самопомощи EHFScBS_9 (ШОССН_9)	-0,18	0,002
	Баллы опросника самодиагностики когнитивного расстройства (Макнера и Кана)	-0,22	0,0001
Баллы теста на определение психотип D (DS-14)	Баллы теста приверженности к лечению Мориски-Грин (MMAS-4)	-0,16	0,007
	Баллы опросника самодиагностики когнитивного расстройства (Макнера и Кана)	0,54	0,0001
	Баллы тревоги (HADS)	0,45	0,0001
	Баллы депрессии (HADS)	0,28	0,0001
Баллы опросника самодиагностики когнитивного расстройства (Макнера и Кана)	Баллы тревоги (HADS)	0,36	0,0001
	Баллы депрессии (HADS)	0,4	0,0001
Баллы тревоги (HADS)	Баллы депрессии (HADS)	0,5	0,0001

Примечание: коэффициент корреляции по Спирману (двусторонняя значимость).

При оценке корреляционных взаимосвязей были отмечены ряд ожидаемых взаимосвязей: между ФВ ЛЖ и результатами Т6Х и NTproBNP (таблица 5). При этом с возрастом отрицательно коррелировали только результаты Т6Х. На показатели психоэмоционального состояния возраст влияния не оказывал.

Также вполне ожидаемо выявлена достоверная прямая корреляция между баллами тревоги и депрессии, но на приверженность к терапии эти факторы влияния не оказывали, в отличие от выявленных корреляций с когнитивными нарушениями и способностью к самопомощи.

Наибольшее количество взаимосвязей (со всеми психоэмоциональными факторами) показало баллы теста на определение психотипа D, ожидаемо была обратная корреляция с баллами теста приверженности к лечению Мориски-Грин. Выявлена и выраженная прямая корреляция с баллами тревоги и депрессии, а также – с баллами опросника самодиагностики когнитивного расстройства.

**Обсуждение.** В нашем исследовании 98% пациентов были с ФВ ЛЖ более 40%. По данным литературы ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ составляет > 50% среди всех пациентов с сердечной недостаточностью. Распространенность этого фенотипа прогрессивно растет в связи с ростом заболеваемости АГ ожирением и сопряженным с ним СД 2 типа, а также старением населения и действием других повреждающих факторов на миокард. Несмотря на большой удельный вес СНпФВ и СНсФВ, доказанные терапевтические возможности ведения таких пациентов ограничены [8]. При отсутствии у большинства пациентов в нашей работе систолической дисфункции – пациенты были клинически достаточно тяжелые. При этом клинически выраженная ХСН (начиная со стадии 2а) отмечена у 87% больных и ФК 3-4 – у 40%. При анализе уровня NT-proBNP более половины пациентов можно отнести в группу с декомпенсацией ХСН, несмотря на то, что большинство пациентов получало ОМТ.

Оценивая результаты теста Мориски-Грин, можно сказать, что 58,3% пациентов не были достаточно приверженными к лечению. Что же могло повлиять на это? Оценивая корреляционные взаимосвязи, мы видим, что имелась отрицательная корреляция между баллами теста Мориски-Грин и баллами как шкалы оценки к самопомощи, так и баллами самодиагностики когнитивного расстройства, а также – с баллами теста на определение психотипа D. Но тип личности D был выявлен только у 18% амбулаторных пациентов. В нашей работе большее количество баллов по тесту DS-14 показывало прямую корреляцию с баллами шкалы тревоги и депрессии (HADS). Исследования по изучению связи типа личности D с другими психоэмоциональными факторами, проведенные зарубежными авторами выявили, что психоэмоциональные факторы возникают не изолированно, а чаще группируются вместе у пациентов, что может затруднять оценку влияния типа D на сердечно-сосудистый прогноз [3]. Обращает

внимание и то, что примерно треть больных в нашем исследовании имело субклинические и клинические выраженные признаки тревоги, в то время как субклиническую и клиническую депрессию определяли у 46%. Необходимо отметить, что крупные Российские эпидемиологические исследования: КОМПАС и КООРДИНАТА, выявили распространенность симптоматики тревожно-депрессивных расстройств также у 50% больных ССЗ [6, 9], Депрессия и тревога коррелировала между собой, а также показывали прямую корреляцию с баллами опросника самодиагностики когнитивного расстройства. Ассоциация депрессивных расстройств с низкой эффективности проводимой лекарственной терапии отмечена во многих исследованиях, в том числе и ЭССЕ-РФ [11].

**Заключение.** Таким образом, на возможное снижение приверженности к терапии может указывать наличие тревоги и депрессии, косвенно влияющие на этот показатель. Необходимо учитывать, что снижение когнитивных функций и способности к самопомощи также приводит к снижению приверженности к лечению. Стоит обратить внимание и на наличие психотипа D у пациента с ХСН, наблюдающегося амбулаторно, что в дальнейшем позволит более рационально подойти к терапии ХСН, включая методы коррекции хронических психологических факторов, тем самым улучшая прогноз больных.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Бойцов С. А., Агеев Ф. Т., Свирида О. Н. и др. Совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью на амбулаторном этапе // Кубанский научный медицинский вестник. 2021; 28 (4): 14-24. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-4-14-24>.
- Васюк Ю. А., Довженко Т. В., Семиглазова М. В., Краснов В. Н. Тревожно-депрессивные расстройства и ССЗ: клинические взаимосвязи и современный подход к терапии // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2012. № 3 (65) С. 155-164.
- Кинаш, В. И., А. С. Воробьев, И. А. Урванцева, Л. И др. Клиническая значимость психологических особенностей личности у пациентов с ишемической болезнью сердца: фокус на тип личности D. Атеросклероз и Дислипидемии, вып. 4 (45), январь 2022 г., doi:10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0003.
- Кужелева Е. А., Федюнина В. А., Гарганеева А. А. Приверженность лечению и качество жизни больных сердечно-сосудистыми заболеваниями на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи // Евразийский Кардиологический Журнал. 2020; (2):34-40. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-34-40>.
- Лопатин Ю. М., Гребенникова А. А., Беграмбекова Ю. Л. Надежность и дискриминантная валидность российской версии Европейской шкалы способности к самопомощи пациентов с сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал, 2016, 8 (136): 14-19.
- Погосова Н. В., Бойцов С. А., Оганов Р. Г. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КОМЕТА): первые результаты российского многоцентрового исследования // Кардиология. 2018;58 (9):47-58. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.9.10171>.
- Российское кардиологическое общество (РКО) ... Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020;25 (11):4083. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
- Цыганкова О. В., Веретюк В. В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы // Российский кардиологический журнал. 2021;26 (4):4436. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4436>.
- Чазов Е.И, Оганов Р.Г, Погосова Г. В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в клинической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования // Кардиология.2007;3:28-37.
- Чермянин С. В., Кустова Е. И., Кузнецова М. Е., Лелякова И. А. Психологические особенности больных кардиологического профиля с типом личности D // Вестник Ленинградского Государственного Университета им. А. С. Пушкина. 2017. № 2. С.43-55.
- Шальнова С. А., Евстифеева С. Е., Деев А. Д. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социальнодемографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // Терапевтический архив. 2014. № 12. С. 53-60.
- Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // J Chron Dis 1987; 40: 373-383.
- Denollet J. DS14: Standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality// J. Denollet // Psychosom. Med. – 2005. – Vol. 67. – P. 89-97.
- Jaarsma T, Stromberg A., Martensson J. et al. The European Heart Failure Self-Care Behavior Scale revised into nine-item scale. A reliable and valid instrument // Eur. J. Heart Fail. – 2009; – Vol. 11. – P. 99-105.
- Laboratories, A. T. S. C. o. P. S. f. C. P. F. (2002). «ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.» // Am J Respir Crit Care Med 166 (1): 111-117.
- McNair D.M., Kahn R. J. Self-assessment of cognitive deficits. Assessment in geriatric psychopharmacology (T. Crook, S. Ferris, R. Bartus (Eds)). 1983; 137-143.
- Morisky D. E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / L. W. Green, D. M. Levine // Med.Care.–1986. – Jan;24 (1). P.67-74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.
- Spertus J. A. et al. Association between depression and worse disease-specific functional status in outpatients with coronary artery disease // Amer. Heart J. 2000. Vol.140. P.105-110.
- Zigmond A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // Acta.Psychiatr.Scand.–1983-Jun;67 (6) -3.361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

#### Сведения об авторах и дополнительная информация

Волкова Светлана Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии.

Алехина Мария Николаевна, ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 8» г. Тюмень, врач-кардиолог; аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России.

Боярская Елизавета Алексеевна, студент Института Клинической Медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

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

Статья поступила в редакцию 08.03.2023.

## АНАЛИЗ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ, В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Клестер Елена Борисовна<sup>1</sup>, Елыкомов Валерий Анатольевич<sup>1</sup>,  
Клестер Каролина Владимировна<sup>1✉</sup>, Яркова Валентина Григорьевна<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

<sup>2</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

✉ klesterk@bk.ru

**Аннотация. Актуальность.** Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, связана с рядом стойких симптомов, вызывающих длительное повреждение различных систем организма, известное как постковидный синдром (ПКС). Одним из наиболее неблагоприятных исходов перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) является прогрессирующий фиброз легких (ЛФ). Как доказано в многочисленных исследованиях именно ЛФ ассоциирован с респираторными симптомами ПКС. На сегодняшний день единственное заболевание в отношении которого доказано 3-кратное увеличение частоты ЛФ после перенесенной НКИ – это ХОБЛ, в тоже время такие заболевания как артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет (концепция «метаболический синдром»), являясь фактором риска НКИ, напротив, не ассоциированы с развитием ЛФ. Все выше перечисленное обусловило необходимость выявления особенностей клинической, функциональной, КТ-картины у больных ХОБЛ, перенесших НКИ в отдаленном (годовом) периоде наблюдения.

**Цель.** Оценить в сравнительном аспекте динамику клинических и функциональных параметров системы дыхания у больных ХОБЛ, перенесших НКИ в отдаленном (годовом) периоде наблюдения.

**Материалы и методы.** Проведены углубленные клинические наблюдения с анализом спирометрии и КТ-легких в сравнительном аспекте через 6 и 12 месяцев после перенесенной НКИ у 222 пациентов: 15 больных ХОБЛ без метаболического синдрома (МС) (1 группа), 155 больных с сочетанием ХОБЛ и МС (2 группа), 52 пациента (группа 3, сравнения) с МС без ХОБЛ, сопоставимых по возрасту и полу.

**Результаты.** В клинике ПКС преобладали усталость, сухой кашель, одышка. Необходимо отметить у 11% больных 2 группы усиление одышки к концу периода наблюдения. Усиление одышки сопровождалось снижением ОФВ<sub>1</sub> и КТ-паттерном фиброза легких (тракционные бронхоэктазы, сотовое легкое, уменьшение объема легкого). У большинства (67%) пациентов 2 группы и у всех больных 1 и 3 групп отмечены выраженная положительная динамика как общих и респираторных симптомов, так и показателей спирометрии и КТ к концу периода наблюдения.

**Заключение.** У каждого десятого больного ХОБЛ с МС сохраняются клинико-функциональные и КТ-изменения через год наблюдения. Течение ПКС на фоне патологии сердечно-сосудистой системы и патологии углеводного обмена имеет обратимый характер, без выраженных остаточных изменений.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких; новая коронавирусная инфекция, метаболический синдром, легочный фиброз

**Введение.** В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких представляет глобальную медико-социальную и экономическую проблему, что обусловлено значительной распространенностью заболевания (до 15% среди взрослого населения), а также прогрессирующим и инвалидизирующим течением заболевания [1]. Последствия пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ), официально объявленной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11.03.2020, привели к изменениям в МКБ-10 в виде отдельного кода (U09.9) для постковидного синдрома, определенного как впервые возникшие,

возвратные или продолжающиеся проблемы со здоровьем, возникающие через ≥ 4 нед. после первичного инфицирования SARS-CoV-2, даже если заболевание протекало бессимптомно или в легкой форме (NICE, 2020) [10]. В настоящее время постковидный синдром – это широко распространенная патология, так М. Katal и соавт. [8], наблюдая 287 пациентов, перенесших НКИ, только у 10,8% пациентов не выявили проявлений постковидного синдрома. Больные ХОБЛ, инфицированные SARS-CoV-2, особенно при наличии коморбидной патологии (такой как артериальная гипертензия, сахарный диабет, абдоминальное ожирение, неалкогольная

## ANALYSIS OF THE CLINICAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE RESPIRATORY SYSTEM IN COPD PATIENTS WHO UNDERWENT A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN THE LONG-TERM FOLLOW-UP PERIOD

Klester Elena B.<sup>1</sup>, Elykomov Valeriy A.<sup>1</sup>, Klester Karolina V.<sup>1</sup>✉, Yarkova Valentina G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Altai State Medical University, Barnaul, Russia

<sup>2</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

✉ klesterk@bk.ru

**Abstract. Relevance.** Infection caused by SARS-CoV-2 is associated with a number of persistent symptoms that cause long-term damage to various body systems, known as postcovid syndrome (PCS). One of the most unfavorable outcomes of a new coronavirus infection (NCI) is progressive pulmonary fibrosis (PF). As proven in numerous studies, PF is associated with respiratory symptoms of PCS. To date, the only disease for which a 3-fold increase in the frequency of PF has been proven after undergoing NCI is COPD, at the same time, diseases such as hypertension, obesity, diabetes mellitus (the concept of «metabolic syndrome»), being a risk factor for NCI, on the contrary, are not associated with the development of PF. All of the above has led to the need to identify the clinical, functional, CT features in COPD patients who underwent NCI in the long-term (one-year) follow-up period.

**Aim.** To evaluate in a comparative aspect the dynamics of clinical and functional parameters of the respiratory system in COPD patients who underwent NCI in the long-term (one-year) follow-up period.

**Materials and methods.** In-depth clinical observations were carried out with the analysis of spirometry and chest CT in a comparative aspect 6 and 12 months after the NCI in 222 patients: 15 patients with COPD without metabolic syndrome (MS) (group 1), 155 patients with a combination of COPD and MS (group 2), 52 patients (group 3, comparison) with MS without COPD, comparable in age and gender.

**Results.** Fatigue, dry cough, and shortness of breath prevailed in the PCS clinic. Increased dyspnea should be noted by the end of the observation period in 11% of patients of group 2. It was accompanied by a decrease in FEV1 and CT pattern of pulmonary fibrosis (traction bronchiectasis, honeycombing lung, decreased lung volume). The majority (67%) of patients in group 2 and all patients in groups 1 and 3 showed marked positive dynamics of both general and respiratory symptoms, as well as spirometry and CT indicators by the end of the observation period.

**Conclusion.** Every tenth COPD patient with MS retains clinical and functional and CT changes after a year of follow-up. The course of PCS against the background of pathology of the cardiovascular system and pathology of carbohydrate metabolism is reversible, without pronounced residual changes.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, new coronavirus infection, metabolic syndrome, pulmonary fibrosis

жировая болезнь печени, т. е. состояния, объединенные концепцией «метаболический синдром»), представляют собой уязвимую группу лиц с осложненным течением и часто неблагоприятным исходом болезни в виде развития прогрессирующего легочного фиброза [8, 10, 11]. Наличие постковидного синдрома оказывает значительное неблагоприятное воздействие на клинико-функциональные параметры, КТ-паттерн больных ХОБЛ, в том числе при ассоциации с МС, затрудняя оказание медицинской помощи больным данной категории на всех ее этапах, и диктует необходимость углубленного изучения с формированием путей коррекции.

**Цель.** Оценить в сравнительном аспекте динамику клинических и функциональных параметров системы дыхания у больных ХОБЛ, перенесших НКИ в отдаленном (годовом) периоде наблюдения.

**Материалы и методы.** Работа выполнялась на клинической базе Института клинической медицины, согласно плану научных исследований Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ). Критерии включения: больные ХОБЛ, как при наличии, так и при отсутствии сопутствующей

патологии. Критерии исключения: наличие клинически значимой сердечно-сосудистой патологии (ИБС, острые формы, стенокардия напряжения III-IV ФК, мерцательная аритмия, декомпенсация кровообращения (III стадия ХСН); СД 1 типа; СД 2 типа с уровнем HbA1c > 9%; приобретенные и врожденные пороки клапанов сердца; некоронарогенные заболевания миокарда; ТИА или ОНМК в анамнезе; злокачественные новообразования; заболевания печени и почек в стадии декомпенсации; злоупотребления алкоголем, наличие иных клинически значимых хронических соматических заболеваний с неблагоприятным краткосрочным прогнозом; отказ от участия в исследовании. Больные включались в исследование по мере обращения.

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской Декларации; от всех пациентов перед включением в исследование получено письменное информированное согласие.

Таким образом, мы наблюдали в течение года 222 пациентов: 15 больных ХОБЛ без метаболического синдрома (МС) (I группа), 155 больных с сочетанием ХОБЛ и МС (II группа) и 52 пациентов (III, группа сравнения) с МС без ХОБЛ, сопоставимых по возрасту и полу.

В исследование включались пациенты с ранее диагностированной ХОБЛ, соответствующей кри-

териям Клинических рекомендаций «Хроническая обструктивная болезнь легких», пересмотр 2018 г. [1]. Метаболический синдром диагностирован, согласно рекомендациям Международной федерации диабета (2006) [5].

Диагностика и лечение НКИ проводилось в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», актуальными на момент оказания первичной медико-санитарной помощи (версии № 8, 9) [2, 3].

У всех больных до НКИ, через 6 и 12 месяцев оценивались демографические показатели, фактор курения, симптомы, данные объективного, лабораторно-инструментального обследования, индекс массы тела (ИМТ), длительность, группа риска развития осложнений (A, B, C, D) и степень тяжести бронхиальной обструкции ХОБЛ, наличие осложнений и коморбидной патологии.

Для оценки выраженности кашля, продукции мокроты, одышки, общей слабости использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ) – прямая линия длиной 10 см. Пациенту было необходимо сделать на линии отметку, советуемую по его мнению выраженности симптома. При этом 0 см соответствовало отсутствию симптома, 10 см – максимальная выраженность симптома. Расстояние между начальной левой точкой линии и сделанной отметкой измерялось в сантиметрах. Для оценки тяжести одышки использовалась 4-балльная шкала mMRC. Степень выраженности симптомов ХОБЛ и влияния заболевания на повседневную деятельность пациентов оценивалась с помощью теста оценки ХОБЛ – COPD Assessment Test (CAT). Антропометрическое обследование включало определение ИМТ, ОТ/ОБ, оценку кардиометаболического риска. Инструментальное обследование для всех пациентов включало проведение электрокардиограммы, эхокардиографии, спирометрии и КТ легких.

Все пациенты получали стандартное лечение ХОБЛ в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких [1].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 10 StatSoftR. Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде  $\mu \pm \sigma$ , где  $\mu$  – выборочное среднее,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Качественные различия между группами определяли при помощи точного критерия Фишера (при  $n < 5$ ) или  $\chi^2$  при  $n > 5$ . Из непараметрических количественных критериев использовался критерий Манна-Уитни, при этом все численные данные представлены как медиана, 25-й и 75-й перцентили. Наличие и силу связи между изучаемыми показателями оценивали с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Пост-ковидный синдром диагностирован у одного из 15 больных I группы, перенесших

НКИ и у 46 из 134 больных II группы, перенесших НКИ ( $p > 0,05$ ) (рисунок 1).



Примечания: \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между I и II группами; \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между II и III группами.

**Рисунок 1** – Анализ пост-ковидного синдрома у анализируемых больных

Изменение числа больных в II и III группах связаны со смертью пациентов за период наблюдения, таким образом, число больных в группах через 6 месяцев представлены на рисунке 1, также во II группе умерло 2 пациента между посещениями через 6 и 12 месяцев, что составляло 132 пациента к концу наблюдения.

Проведен сравнительный анализ изменений клинических проявлений ХОБЛ у пациентов без МС (I группа) и с МС (II группа), перенесших НКИ (таблица 1). Наличие ключевых респираторных симптомов при ХОБЛ: кашель, мокрота, одышка, подтвержденных результатами спирометрии (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 70%) позволило диагностировать бронхиальную обструкцию у всех пациентов I и II групп.

При оценке выраженности клинических проявлений по визуально-аналоговой шкале отмечены одышка и усиление кашля без увеличения количества отделяемой мокроты. Клинические проявления были наиболее выражены на 6-м месяце наблюдения и у пациентов I группы восстановились к концу периода наблюдения до доковидного уровня, а у 15 (11,4%) пациентов II группы через 12 месяцев наблюдения одышка и сухой кашель усилились. Пациенты II групп статистически значимо чаще отмечали снижение качества жизни из-за выраженности респираторных симптомов при оценке по опроснику Госпиталя Св. Георгия (SGRQ), аналогичные результаты получены при оценке выраженности симптомов по опроснику CAT.

Частота госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ за предыдущий год у больных II группы была статистически значимо больше, чем у больных I группы, и составила  $1,96 \pm 0,72$  и  $1,06 \pm 0,56$ , соответственно ( $F = 23,56$ ,  $p = 0,00$ ).

Выявлено увеличение степени бронхиальной обструкции у пациентов II группы, что характеризовалось увеличением числа лиц с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести бронхиальной обструкции.

Проведен анализ клинических проявлений, возникших в период НКИ, у анализируемых групп больных в динамике через 6 и 12 месяцев после перенесенной инфекции (таблица 2).

В клинической картине НКИ наиболее частыми проявлениями были выраженная общая слабость,

**Таблица 1** – Динамика клинических проявлений ХОБЛ у анализируемых групп больных, перенесших НКИ

Параметры		Группы больных		Значимость
		I ХОБЛ без МС; n=15	II ХОБЛ и МС; n=132	
ВАШ кашель, см	до НКИ	4,49 [4,21; 4,71]	4,27 [3,97;4,54]	p>0,05
	через 6 мес.	6,04[5,76;6,23]	7,23 [6,97;7,49]	p<0,05
	через год	5,42[5,19; 5,67]	6,3[5,83;6,44]	p<0,05
ВАШ мокрота, см	до НКИ	3,87 [3,55; 4,07]	3,95 [3,82;4,16]	p>0,05
	через 6 мес.	4,43[4,07;4,61]	4,93 [4,75;5,19]	p<0,05
	через год	4,01[3,84;4,20]	4,41 [4,16;4,77]	p<0,05
ВАШ одышка, см	до НКИ	7,47 [7,18; 7,61]	7,13 [6,91;7,34]	p>0,05
	через 6 мес.	8,04[7,84;9,31]	7,93 [7,67;8,27]	p<0,05
	через год	7,84 [7,45;8,02]	8,10 [7,89;8,42]	p<0,05
SGRQ, балл	до НКИ	47,1 [40,8;52,1]	53,4 [42,6;62,3]	P=0,08
	через 6 мес.	52,7 [45,7;58,4]	70,5 [56,2;82,2]	P=0,001
	через год	48,0 [41,6;53,1]	67,6 [58,4;70,7]	P=0,04
Баллы по CAT	до НКИ	16,6 [12;22]	17,2 [12;24]	P=0,07
	через 6 мес.	17,6 [14;22]	23,9 [18;28]	P=0,01
	через год	16,2 [12;23]	20,8 [15;25]	P=0,02
Без обострений за год	до НКИ	7 (46,7)	26 (19,7)	P=0,04
	через год	4 (26,7)	24 (18,2)	F=0,31
1 обострение с госпитализацией (%)	до НКИ	3 (20,0)	32 (24,2)	F= 0,50
	через год	4 (26,7)	37 (28,0)*	F= 0,59
Без госпитализаций по поводу ХОБЛ (%)	До НКИ	9 (60,0)	54 (40,9)	P= 0,25
	через год	7 (46,7)	45 (34,1)	P= 0,50
Степень бронхиальной обструкции				
GOLD 1	до НКИ	2 (13,3)	22 (16,7)	F=0,54
	через 6 мес.	1 (6,7)	17 (7,6) •	F=0,69
	через год	2 (13,3)	21 (15,9)	F=0,57
GOLD 2	до НКИ	6 (40,0)	79 (60,0)	P=0,23
	через 6 мес.	3 (20,0)	58 (30,3) •	F=0,31
	через год	6 (40,0)	76 (57,6)*	P=0,31
GOLD 3	до НКИ	6 (40,0)	22 (15,7)	P=0,07
	через 6 мес.	9 (60,0)	30 (40,2) •	P=0,23
	через год	6 (40,0)	24 (18,2)*	P=0,10
GOLD 4	до НКИ	1 (6,7)	9 (7,0)	F=0,73
	через 6 мес.	2 (13,3)	27 (22,0) •	F=0,35
	через год	1 (6,7)	11 (8,3)*	F=0,65

Примечание: • – статистически значимые различия между данными до НКИ и через 6 месяцев; \* – статистически значимые различия между данными через 6 месяцев и через год.

**Таблица 2** – Динамика дополнительных жалоб, возникших на фоне НКИ у анализируемых групп больных

Показатели		Группы больных			p
		I, ХОБЛ без МС; n = 15	II, ХОБЛ и МС; n = 132	III, МС без ХОБЛ; n = 49	
Слабость	через 6 мес.	12 (80)	122 (92,4)	38 (77,6)	F <sub>I-III</sub> > 0,05, p <sub>I-III</sub> < 0,05
	через год	10 (66,7)	107 (81,1) *	18 (36,7) *	p <sub>I-II</sub> > 0,05, p <sub>I-III</sub> < 0,05
Боли в мышцах	через 6 мес.	9 (60)	84 (63,6)	25 (51,0)	p <sub>I-II</sub> > 0,05, p <sub>I-III</sub> > 0,05
	через год	7 (46,7)	77 (58,3)	21 (42,9)	p <sub>I-II</sub> > 0,05, p <sub>I-III</sub> > 0,05
Аносмия	через 6 мес.	7 (46,7)	91 (68,9)	37 (75,5)	p <sub>I-II</sub> > 0,05, p <sub>I-III</sub> > 0,05
	через год	2 (13,3)	27 (20,5) *	11 (22,4) *	F <sub>I-III</sub> > 0,05, p <sub>I-III</sub> > 0,05
Боли в области сердца	через 6 мес.	7 (46,7)	88 (66,7)	29 (59,2)	p <sub>I-II</sub> > 0,05, p <sub>I-III</sub> > 0,05
	через год	4 (26,7)	53 (40,1) *	20 (40,8) *	F <sub>I-III</sub> > 0,05, p <sub>I-III</sub> > 0,05
Субфебрилитет	через 6 мес.	2 (13,3)	28 (21,2)	3 (6,1)	F <sub>I-II</sub> > 0,05, p <sub>I-III</sub> < 0,05
	через год	1 (6,7)	64 (48,5) *	7 (14,3)	F <sub>I-II</sub> < 0,05, p <sub>I-III</sub> < 0,05

Примечание: \* – статистически значимые различия (p < 0,05) через 6 месяцев и через год.

утомляемость, лихорадка выше 38,5 °С, мышечная слабость, сердцебиение, нарушения сна, сухой/малопродуктивный кашель и одышка, которые в сочетании с изменениями сатурации и КТ-легких характеризовали клинические варианты и степень тяжести НКИ, обращает внимание сохранение таких жалоб как выраженная слабость, боли в мышцах, аносмия и боль в грудной клетке которые статистически значимо чаще обнаруживались спустя 6 и 12 месяцев у пациентов II группы, чем у пациентов I и III групп, преимущественно у тех пациентов, кто находился на стационарном лечении.

Пациенты были оценены в среднем через 6 и 12 месяцев после появления первого симптома НКИ; на момент первого визита только у 18 (12,6%) полностью отсутствовали какие-либо симптомы, связанные с перенесенной НКИ, в то время как у 32% больных был 1 или 2 симптома, а у 55% – 3 или более (таблица 2). Ни у одного из пациентов не было лихорадки или каких-либо признаков или симптомов острого заболевания. Ухудшение качества жизни наблюдалось у 44,1% пациентов. Большая часть пациентов по-прежнему сообщала об усталости (53,1%), одышке (43,4%), сухом кашле (40,3%), боли в суставах (27,3%) и боли в груди (21,7%). По большинству клинических проявлений у пациентов II группы определялось более тяжелое течение пост-ковидного синдрома по сравнению с пациентами I группы. Однако, необходимо учитывать и тот факт, что у пациентов с коморбидной патологией симптомы могут быть обусловлены не только респираторной, но и другой, ассоциированной патологией.

У анализируемых групп больных определялись объемные показатели легких в сравнительном аспекте через 6 и 12 месяцев после перенесенной НКИ (таблица 3).

У всех пациентов исследуемые параметры оценивали, опираясь на их индивидуальную норму, принимаемую за 100%. У всех пациентов I и II групп диагностирована бронхиальная обструкция, определяемая по отношению ОФV<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 0,70. Скоростные показатели, характеризующие, в том числе уровень и выраженность бронхиальной обструкции показали снижение показателей

**Таблица 3** – Динамика показателей функции внешнего дыхания и результатов КТ органов грудной клетки у анализируемых групп больных, перенесших НКИ

Показатели		Группы больных			P
		I (ХОБЛ; n = 15)	II (ХОБЛ и МС; n = 132)	III (МС; n = 49)	
ЖЕЛ, % к долж.	до НКИ	68,3 [55,1;88]	65,5 [52;77]	78,0 [70;86]	$\chi^2 = 16,3$ p = 0,0003
	через 6 мес.	64,5 [50;79]	60,2 [50;69] ^	73,5 [65;78]	$\chi^2 = 16,5$ p = 0,0003
	через год	67,7 [48;83]	62,3 [41;86]	74,1 [59,3;98]	$\chi^2 = 12,5$ p = 0,002
ФЖЕЛ, % к долж.	до НКИ	61,9 [50,3;71]	56,6 [48;64]	73,0 [65;81]	$\chi^2 = 30,8$ p = 0,000
	через 6 мес.	57,4 [46;64]	52,3 [45;58] ^	69,7 [62;78]	$\chi^2 = 39,0$ p = 0,000
	через год	58,4 [47;71]	50,4 [48;61,3] Δ	70,1 [63;78]	$\chi^2 = 33,9$ p = 0,000
ОФВ <sub>1</sub> , % к долж.	до НКИ	56,6 [51;62]	52,7 [46;59]	76,4 [71;83]	$\chi^2 = 34,3$ p = 0,000
	через 6 мес.	41,4 [36;44] ^	42,2 [37;48] ^	72,7 [67;74] ^	$\chi^2 = 35,3$ p = 0,000
	через год	50,8 [44;58] Δ	48,6 [42;55,2] Δ	75,1 [70;81] Δ	$\chi^2 = 35,3$ p = 0,000
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	до НКИ	56,7 [47;64]	52,6 [47;58]	80,7 [77;84]	$\chi^2 = 35,3$ p = 0,000
	через 6 мес.	49,4 [41,8;57] ^	45,4 [40,9;50] ^	71,4 [65,8;76,1] ^	$\chi^2 = 35,7$ p = 0,000
	через год	53,0 [44;62]	49,0 [44,0;55,2]	78,1 [70;81]	$\chi^2 = 34,3$ p = 0,000
МОС <sub>25</sub> , %	до НКИ	61,8 [50,8;68]	59,4 [43,3;65,2]	83,5 [75,4;93,7]	$\chi^2 = 24,2$ p = 0,000
	через 6 мес.	59,2 [50,8;64] ^	58,5 [47,8;69] ^	81,7 [73,5;91,8]	$\chi^2 = 17,9$ p = 0,000
	через год	58,8 [46,8;66] Δ	52,5 [41,8;63] Δ	82,7 [70,5;88,8]	$\chi^2 = 20,9$ p = 0,000
МОС <sub>50</sub> , %	до НКИ	52,4 [33,0;64]	49,9 [39,9;55,8]	73,5 [68,7;75,8]	$\chi^2 = 4,82$ p = 0,09
	через 6 мес.	50,4 [40;61,4]	47,9 [42,9;52] ^	72,1 [67,7;77,8]	$\chi^2 = 0,74$ p = 0,69
	через год	50,1 [40,5;67]	46,8 [39,9;52,1] Δ	71,4 [63,7;72,4]	$\chi^2 = 0,95$ p = 0,62
МОС <sub>75</sub> , %	до НКИ	48,3 [41,3;54]	46,4 [41,2;53,1]	68,7 [50,9;63,4]	$\chi^2 = 17,6$ p = 0,000
	через 6 мес.	46,1 [40,2;56]	45,9 [43,7;53,2]	68,2 [54,5;67,8]	$\chi^2 = 22,1$ p = 0,000
	через год	47,8 [41,3;54]	42,9 [38,5;49] Δ	68,1 [59,6;69,7]	$\chi^2 = 32,8$ p = 0,000
Изменения на КТ (n, %)	через 6 мес.	4 (26,7)	63 (47,7)	13 (26,5)	F <sub>I-III</sub> = 0,10, P <sub>I-III</sub> = 0,02
	через год	-	15 (11,4) Δ	-	P = 0,00

Примечания: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 с; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; МОС<sub>25</sub> – максимальная объемная скорость при выдохе 25% от ФЖЕЛ; МОС<sub>50</sub> – максимальная объемная скорость при выдохе 50% от ФЖЕЛ; МОС<sub>75</sub> – максимальная объемная скорость при выдохе 75% от ФЖЕЛ; КТ – компьютерная томография; [] – 25 и 75 процентиль; ^ – статистически значимые различия (p < 0,05) до COVID-19 и через 6 мес; Δ – статистически значимые различия (p < 0,05) через 6 месяцев и через год наблюдений.

**Таблица 4** – Динамика показателей индекса BODE у анализируемых групп

Показатели		Группы больных			P
		I (ХОБЛ; n = 15)	II (ХОБЛ и МС; n = 132)	III (МС; n = 49)	
Тест 6-мин. ходьбы, м	до НКИ	375,5 [315; 440]	327,6 [210; 380]	364,9 [250; 410]	$\chi^2 = 6,48$ , P = 0,04
	через 6 мес.	345,3 [290; 400]	251,8 [180; 330] *	276,1 [210; 351]	$\chi^2 = 9,52$ , P = 0,01
	через год	368,5 [290; 420]	258,5 [171; 333] Δ	290,2 [210; 351]	$\chi^2 = 10,0$ , P = 0,01
Индекс одышки, MRC баллы	до НКИ	1,99 [2;2,1]	2,3 [2;3]	1,78 [1;2]	$\chi^2 = 10,8$ , P = 0,00
	через 6 мес.	2,41 [2;3]	3,0 [2;3] *	2,0 [2;3] *	$\chi^2 = 6,96$ , P = 0,03
	через год	2,34 [2;3]	2,7 [2;3] Δ	2,27 [2;3] Δ	$\chi^2 = 5,18$ , P = 0,08
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	до НКИ	24,3 [23; 26]	30,3 [29; 32]	32,3 [30; 33]	$\chi^2 = 16,7$ , P = 0,00
	через 6 мес.	22,8 [21; 25]	30,0 [29; 32]	32,0 [31; 34]	$\chi^2 = 15,0$ , P = 0,00
	через год	23,3 [21; 25]	31,3 [30; 33] Δ	32,8 [31; 34]	$\chi^2 = 17,1$ , P = 0,00
Индекс BODE, баллы	до НКИ	4,2 [3;5]	5,2 [4;6]	4,6 [4;6]	$\chi^2 = 6,5$ , P = 0,04
	через 6 мес.	4,9 [4;6]	6,0 [5;7] *	4,8 [4;6]	$\chi^2 = 5,9$ , P = 0,05
	через год	4,5 [3;6]	7,3 [7;8] *Δ	4,8 [4;6]	$\chi^2 = 27,6$ , P = 0,00

Примечание: Δ – статистически значимые различия (p < 0,05) между до НКИ и через год наблюдений; \* – статистически значимые различия (p < 0,05) между через 6 мес и год наблюдений; • – статистически значимые различия (p < 0,05) между до НКИ и через 6 месяцев.

через 6 месяцев во всех анализируемых группах, даже при отсутствии предшествующей бронхолегочной патологии. Однако к концу периода наблюдения у пациентов I группы сохранилось статистически значимое снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и проходимость по крупным бронхам, в то время как у пациентов II группы снизились ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, проходимость

по крупным, средним, мелким бронхам (все p < 0,05). У пациентов III группы все показатели восстановились до до-ковидного уровня. В последние годы внимание исследователей и клиницистов к проблеме ХОБЛ обусловлено тем, что именно при улучшении показателя ОФВ<sub>1</sub> снижается риск сердечно-сосудистых и почечных нарушений [1, 11].



Проведен сравнительный анализ показателей, комплексная оценка которых (индекс BODE) позволяет оценить 4-летний риск неблагоприятного прогноза через 6 месяцев и через год после перенесенной НКИ (таблица 4).

У пациентов II группы индекс BODE за период наблюдения значительно увеличился ( $5,2 \pm 0,34$  балла и  $7,3 \pm 0,35$  балла, соответственно). Несмотря на то, что индекс BODE разработан для характеристики больных ХОБЛ, при его сравнительной оценке у больных III группы динамических изменений не выявлено ( $4,6 \pm 0,46$  балла и  $4,8 \pm 0,37$  балла, соответственно). Необходимо отметить, что несмотря на снижение ОФВ<sub>1</sub> (таблица 3) и тенденцию к снижению ИМТ, у больных наблюдаемых групп на фоне проводимой терапии увеличилась толерантность к физической нагрузке и снизился индекс одышки (таблица 4). Так, у больных I группы результат теста с 6-минутной ходьбой уменьшился с  $375,5 \pm 14,4$  м до  $368,5 \pm 13,7$  м, у больных II группы – с  $327,6 \pm 15,3$  м до  $258,5 \pm 15,4$  м, у больных III группы с  $367,9 \pm 13,7$  м до  $290,2 \pm 12,3$  м. Индекс одышки по шкале MMRC у больных I группы увеличился с  $1,99 \pm 0,11$  баллов до  $2,34 \pm 0,11$  баллов, у пациентов II группы с  $2,3 \pm 0,10$  баллов до  $2,7 \pm 0,09$  баллов, у больных III группы с  $1,78 \pm 0,10$  баллов до  $2,27 \pm 0,12$  баллов ( $p$ -II; II-III < 0,05).

**Обсуждение.** Число пациентов, перенесших НКИ, растет с каждым днем и, несмотря на то, что большинство полностью выздоравливают после заражения, почти 70-80% пациентов продолжают страдать от широкого спектра краткосрочных или долгосрочных постинфекционных осложнений [13]. Четкого представления о патогенезе пост-ковидного синдрома на настоящий момент нет. Большинство исследований свидетельствует о развитии повреждающего самоподдерживающегося аутоиммунного ответа против собственных тканевых антигенов, который сохраняется после уничтожения вируса. Согласно другим данным, SARS-CoV-2 может сохраняться в определенных тканях, однако многое еще предстоит выяснить о персистенции вируса [9]. Как и COVID-19, пост-ковидный синдром является системным заболеванием, негативно влияющим на сердечно-сосудистую, эндокринную, желудочно-кишечную, нервную, кроветворную системы; однако в первую очередь это респираторное заболевание, что возможно связано с обильным присутствием ангиотензинпревращающего фермента 2 в легочной ткани [6, 7, 13]. В проведенном нами исследовании респираторные проявления перенесенной НКИ стоят на втором месте после жалоб на усталость и слабость. Исследование, проведенное Woo-Jung Song и соавт. [12], показало, что кашель после перенесенной НКИ чаще сухой, надсадный и упорный, может быть результатом поражения блуждающих сенсорных нейронов и/или нейровоспалительной реакции, приводящей к гиперчувствительности периферической и центральной нервной системы, принимающей участие в кашлевом рефлекс. Одышка выявляется более чем у половины пациентов, пере-

несших НКИ, и коррелирует со снижением ФЖЕЛ и МОС 50-75% ( $r = 0,65$  в I группе  $p < 0,05$ ;  $r = 0,80$  во II группе  $p < 0,05$ ). Аналогичные данные представлены в одном из первых метаанализов R. Torres-Castro et al., так наиболее частым функциональным нарушением в течение первых месяцев после НКИ является снижение максимальной объемной скорости воздуха на уровне выдоха 75% и 50% форсированной жизненной емкости легких [14]. Клинико-функциональные нарушения сопровождаются развитием КТ-паттерна обычной интерстициальной пневмонии. По существующей в настоящий момент теории, легочный фиброз вызван аномальным восстановлением поврежденной паренхимы легкого [7].

Через 6 месяцев после НКИ по данным КТ регистрировались различной степени выраженности остаточные фиброзные и интерстициальные изменения в виде плевропульмональных спаек, уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», участков утолщения междолькового интерстиция, консолидации, единичные умеренно увеличенные лимфоузлы средостения у каждого третьего больного I группы, более чем у половины пациентов II группы и у 20,4% больных III группы. Выявлена статистически значимая положительная динамика к концу периода наблюдения у пациентов I и III групп и у 11,4% больных II группы при КТ-исследовании определяется уменьшение объема легкого, тракционные бронхоэктазы, «сотое» легкое.

По результатам исследования А. В. Черняк и соавт. [4] установлено, что в течение 6 мес. после перенесенного COVID-19 у пациентов сохраняются структурные изменения легких по данным КТ ОГК. Показатели легочной вентиляции у большинства пациентов в течение этого периода нормализуются, тогда как у большей части пациентов сохраняются нарушения газообменной функции, т. е. снижение DLCO, что требует дальнейшего динамического мониторинга. Кроме того, по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, через 6 месяцев и 1 год после перенесенной НКИ отклонения (уменьшение объема легочной ткани, тракционные бронхоэктазы, «сотое» легкое) выявлены в 33,0 и 27,7% случаев соответственно [4].

Таким образом, проведенный анализ позволяет высказать предположение о влиянии коронавирусной инфекции не только на респираторные (усиление прогрессирования), но и на системные проявления заболевания (увеличение одышки, снижение толерантности к физической нагрузке).

**Выводы.** У каждого десятого больного ХОБЛ с МС сохраняются клинико-функциональные и КТ-изменения через год наблюдения. Течение пост-ковидного синдрома на фоне патологии сердечно-сосудистой системы и патологии углеводного обмена имеет обратимый характер, без выраженных остаточных изменений.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Айсанов З. Р., Авдеев С. Н., Архипов В. В., Белевский А. С. [и др.] Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алго-

- ритм принятия клинических решений // Пульмонология. 2017. 27 (1). С. 13-20. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20>.
2. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 8 (03.09.2020). URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/051/777/original/030902020\\_COVID-19\\_v8.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf)
  3. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (26.10.2020). URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.9%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf).
  4. Черняк А. В., Карчевская Н. А., Савушкина О. И., Мустафина М. Х., [и др.] Функциональные изменения системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких // Пульмонология. 2022; 32 (4):558-567. URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-558-567>.
  5. Alberti K. G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome—a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation // Diabet Med. 2006 May;23 (5): 469-480. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
  6. Gülhan PY, Arbak PM, Annakkaya AN, Balbay EG, [et al.] An assessment of post-COVID-19 infection pulmonary functions in healthcare professionals // Am J Infect Control. 2022 Oct;50 (10):1125-1132. doi: 10.1016/j.ajic.2022.07.003.
  7. Нама Amin BJ, Kakamad FH, Ahmed GS, Ahmed SF, [et al.] Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study // Ann Med Surg (Lond). 2022 May;77:103590. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103590.
  8. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations // Int J Clin Pract. 2021 Mar;75 (3): e13746. doi: 10.1111/ijcp.13746.
  9. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID // Nat Immunol. 2022 Feb;23 (2):194-202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y.
  10. Pavli A., Theodoridou M., Maltezos H. C. Post-COVID syndrome: incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals // Arch. Med. Res. 2021; 52 (6): 575-581. DOI: 10.1016/j. arcmed.2021.03.010.
  11. Rajabi H, Mortazavi D, Konyalilar N, Aksoy GT, [et al.] Forthcoming complications in recovered COVID-19 patients with COPD and asthma; possible therapeutic opportunities // Cell Commun Signal. 2022 Nov 1;20 (1):173. doi: 10.1186/s12964-022-00982-5.
  12. Song WJ, Hui CKM, Hull JH, Birring SS, [et al.] Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses // Lancet Respir Med. 2021 May;9 (5):533-544. doi: 10.1016/S2213-2600 (21) 00125-9.
  13. Subramanian A., Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, [et al.] Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults // Nat Med. 2022 Aug;28 (8):1706-1714. doi: 10.1038/s41591-022-01909-w.
  14. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, [et al.] Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Pulmonology. 2021 Jul-Aug;27 (4):328-337. doi: 10.1016/j. pulmoe.2020.10.013.

**Сведения об авторах и дополнительная информация**

Клестер Елена Борисовна, д. м. н., доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Елыкомов Валерий Анатольевич, д. м. н., профессор заведующий кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Клестер Каролина Владимировна, ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: [klesterk@bk.ru](mailto:klesterk@bk.ru).

Яркова Валентина Григорьевна, д. м. н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Финансовая поддержка отсутствовала.

Статья поступила в редакцию 10.03.2023.

## ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПОСЛЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Кокухин Алексей Васильевич<sup>1</sup>, Лебедев Илья Аркадьевич<sup>2</sup>✉, Некрасов Дмитрий Александрович<sup>3</sup>, Оконечникова Наталья Сергеевна<sup>1,2</sup>, Болдырева Юлия Викторовна<sup>2</sup>, Храмова Елена Борисовна<sup>2</sup>, Хорошева Елена Юрьевна<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Областная клиническая больница № 2, Тюмень, Россия

<sup>2</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

<sup>3</sup> Российский научный центр хирургии им академика Б. В. Петровского, Москва, Россия

✉ lebedef@inbox.ru

**Аннотация. Цель.** Анализ безопасности оперативного лечения атеросклеротических стенозов сонных артерий в остром периоде инфаркта мозга после проведенной тромболитической терапии.

**Материалы и методы.** В исследование включено 33 пациента с ишемическим инсультом на фоне атеросклеротического стеноза сонных артерий более 50% по диаметру, получавшие тромболитическую терапию и оперативное лечение в виде эндартерэктомии в остром периоде заболевания. проходившие лечение в отделении сосудистой хирургии ГБУЗ ТО ОКБ № 2 г. Тюмени за период с 2017 по 2021 гг. Выраженность неврологической симптоматики оценивалась по шкале NIHSS при поступлении и при выписке из стационара, функциональный исход определялся по шкалам NIHSS, Рэнкина, и индексу мобильности Ривермид.

**Результаты.** В результате исследования выявилось достоверное снижение выраженности неврологического дефицита по применяемым шкалам при выписке из стационара, по сравнению со значениями при поступлении. При наличии сопоставимости структуры факторов риска инсульта и индекса массы тела в изучаемой группе больных и среди не оперированных пациентов без тромболитической терапии, у двух пациентов из исследуемой группы были зарегистрированы осложнения. В одном случае это был эпилептический приступ, в другом – транзиторная ишемическая атака.

**Заключение.** Совместное применение тромболитической терапии и каротидной эндартерэктомии в остром периоде церебрального инфаркта является перспективным направлением в неотложной неврологии. Системный тромболитический препарат, предшествующий срочной каротидной эндартерэктомии ВСА, не увеличивает риск послеоперационных осложнений. Особое внимание должно уделяться тщательному отбору и оценке неврологического статуса больных, направляемых для комбинированного лечения.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, церебральный инфаркт, инфаркт мозга, тромболитическая терапия, каротидная эндартерэктомия, осложнения

**Актуальность.** Системная тромболитическая терапия (ТЛТ) – наиболее эффективный и безопасный метод реперфузии при ишемическом инсульте в первые 4,5 часа от начала развития симптоматики [11]. Её значимость определяется возможностью восстановления ишемизированных участков мозга, что приводит к увеличению выживаемости и снижению инвалидизации пациентов [13]. Однако она сопряжена с возможным развитием внутрисердечного кровоизлияния, что может значительно увеличить тяжесть больного [6].

Известно, что в остром периоде инсульта проводится ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (БЦА). При обнаружении их стенозов более 50%, показано оперативное лечение для снижения рисков повторных сосудистых катастроф [5, 10, 11]. Каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) – «золотой стандарт» открытой хирургической коррекции гемодинамически значимого стеноза сонных артерий [4, 7, 8].

В настоящее время в медицинском сообществе окончательно не сформировано мнение касательно вмешательств на внутренних сонных артериях (ВСА) в острой стадии церебрального инфаркта после тромболитической терапии [1, 3]. Важный вопрос заключается в том, обеспечивает ли начало терапии внутривенным тромболитиком, дополнительные преимущества по сравнению с операцией, выполненной без предварительного внутривенного тромболитического лечения [9]. В связи с актуальностью данного вопроса в последнее время стали появляться научные работы, в которых оцениваются результаты операций на сонных артериях после ТЛТ.

**Цель исследования.** Провести анализ безопасности оперативного лечения атеросклеротических стенозов сонных артерий в остром периоде инфаркта мозга после проведенной тромболитической терапии.

## SAFETY EVALUATION OF CAROTID ENDARTERECTOMY IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE AFTER THROMBOLYTIC THERAPY

Kokuhin Alexey V.<sup>1</sup>, Lebedev Ilya A.<sup>2</sup>✉, Nekrasov Dmitry A.<sup>3</sup>, Okonechnikova Natalya S.<sup>1,2</sup>, Boldyreva Yulia V.<sup>2</sup>, Khramova Elena B.<sup>2</sup>, Khorosheva Elena Yu.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia

<sup>2</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>3</sup> Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky, Moscow, Russia

✉ lebedef@inbox.ru

**Annotation. Aim.** Analysis of the safety of surgical treatment of atherosclerotic stenosis of the carotid arteries in the acute period of cerebral infarction after thrombolytic therapy.

**Materials and methods.** The study included 33 patients with ischemic stroke against the background of atherosclerotic stenosis of the carotid arteries of more than 50% in diameter, who received thrombolytic therapy and surgical treatment in the form of endarterectomy in the acute period of the disease. who were treated in the Department of Vascular Surgery of the Regional Clinical Hospital No. 2 of Tyumen for the period from 2017 to 2021 The severity of neurological symptoms was assessed by the NIHSS scale at admission and at discharge from the hospital, the functional outcome was determined by the NIHSS scale, Rankin scale, and the Rivermead mobility index.

**Results.** As a result of the study, a significant decrease in the severity of neurological deficit according to the applied scales at discharge from the hospital was revealed, compared with the values at admission. In the presence of comparability of the structure of stroke risk factors and body mass index in the studied group of patients and among non-operated patients without thrombolysis, complications were registered in two patients from the study group. In one case it was an epileptic seizure, in the other it was a transient ischemic attack.

**Conclusion.** The combined use of thrombolytic therapy and carotid endarterectomy in the acute period of cerebral infarction is a promising direction in emergency neurology. Systemic thrombolysis prior to urgent carotid endarterectomy of the ICA does not increase the risk of postoperative complications. Particular attention should be paid to careful selection and assessment of the neurological status of patients referred for combined treatment.

**Keywords:** ischemic stroke, cerebral infarction, cerebral infarction, thrombolytic therapy, carotid endarterectomy, complications

**Материалы и методы.** Проанализировано 33 пациента, которые проходили лечение в отделении сосудистой хирургии ГБУЗ ТО ОКБ № 2 г. Тюмени за период с 2017 по 2021 гг.

В исследование включались больные, госпитализированные в связи с внезапным развитием очагового неврологического дефицита, связанного с локальной критической ишемией головного мозга, а также проведенной ТЛТ до 4,5 часов от начала развития симптоматики. У всех больных, по данным цветного дуплексного УЗИ или КТ-ангиографии был выявлен стеноз сонных артерий от 50% диаметра просвета сосуда. Всем им в течение 21 дня от начала возникновения заболевания была выполнена КЭЭ.

Неврологическое обследование пациентов проводилось при госпитализации до проведения ТЛТ, в течение 24 часов после этой процедуры, а затем ежедневно до выписки из стационара.

Критерием исключения являлось отсутствие верификации диагноза по данным нейровизуализации.

Выраженность неврологических нарушений оценивали по шкале NIHSS при поступлении и при выписке из стационара, функциональный исход определяли при помощи шкал NIHSS, Рэнкина, Ривермид.

Изучалась сопутствующая патология и состояние липидного спектра крови. Контролировалось время операции и окклюзии сонной артерии.

**Результаты и обсуждение.** Средний возраст обследованных больных составил  $64,2 \pm 11,5$  года. Гендерно преобладали мужчины – 24 человека (72,7%), средний возраст которых равнялся  $64,46 \pm 8,9$  года, а женщин –  $64,44 \pm 7,9$  года.

Усреднённый показатель пребывания на койке в отделении для лечения острых нарушений мозгового кровообращения был равен  $11,5 \pm 4,4$  дням, после лечения в этом отделении, пациенты переводились в отделение сердечно-сосудистой хирургии. Время от проведения ТЛТ до операции соответствовало  $13,6 \pm 4,2$  дней. Данные сроки являются минимально рекомендованными и безопасными при проведении оперативного лечения после церебрального инфаркта [12].

При первичном обследовании больных отмечался следующий диапазон неврологических осложнений: по шкале NIHSS от 4 до 16 баллов, по модифицированной шкале Рэнкина – от 1 до 4, Ривермид – от 4 до 14 баллов. На момент выписки: по шкале NIHSS от 1 до 7 баллов, по шкале Рэнкина от 1 до 3, Ривермид от 13 до 15 баллов. Среднее время операции составило  $49,5 \pm 15,8$  минут. Время пережатия сонных артерий  $16,3 \pm 7,3$  минут.

В процессе лечения оценивались факторы риска цереброваскулярных заболеваний. Артериальная гипертензия была выявлена у 100,0% больных. В ряде случаев определялось сочетание атеросклероза сонных арте-

рий с атеросклерозом других локализаций, ИБС была диагностирована у 57,6% пациентов. Постинфарктный кардиосклероз имелся в 27,3% случаев, фибрилляция предсердий – в 9,1%, инфаркт мозга или ТИА в анамнезе – 24,2%, сахарный диабет II типа – в 21,2%, ХОБЛ – в 15,2%, ожирение – в 30,3%, дислипидемия – в 57,6% наблюдений. Курение отмечалось у 45,5% пациентов (таблица 1).

**Таблица 1** – Факторы риска у пациентов исследуемой группы

Факторы риска	%	n
Артериальная гипертония	100	33
Ишемическая болезнь сердца	57,6	19
Постинфарктный кардиосклероз	27,3	9
Фибрилляция предсердий	9,1	3
Инсульт или ТИА в анамнезе	24,2	8
Сахарный диабет 2 типа	21,2	7
Хроническая обструктивная болезнь легких	15,2	5
Курение	45,5	15
Ожирение	30,3	10
Дислипидемия	57,6	19

Проводилась оценка индекса массы тела, его нормальные значения имелись у 21,2% пациентов, повышенные – у 48,5%, ожирение разной степени выраженности – у 30,2% больных (таблица 2).

**Таблица 2** – Индекс массы тела у пациентов исследуемой группы

ИМТ – степень ожирения	%	n
18,5-25 норма	21,2	7
23-30 избыточная масса тела	48,5	16
30-35 ожирение 1 степени	21,2	7
35-40 ожирение 2 степени	3	1
40 и более, ожирение 3 степени	6	2

Полученная частота встречаемости факторов риска и распределение показателей индекса массы тела сопоставимы с такими же у больных с ишемическим инсультом без значимого атеросклеротического стеноза каротидной системы не получавших тромболитической терапии.

После проведения системной ТЛТ и КЭ отмечался регресс симптоматики, выявляемый по шкале определения тяжести ишемического инсульта Национального института здоровья США (NIHSS). Проведенное по ней исследование в первые 48 часов может говорить о клиническом прогнозе на 3 месяца и 1 год. Следует отметить, что согласно данным многочисленных протоколов и рекомендаций не следует проводить терапию тканевым активатором плазминогена у пациентов, имеющих более 22 баллов по шкале NIHSS, в связи с высоким риском геморрагической трансформации [11]. NIHSS при поступлении  $9,2 \pm 4,1$  балла, после проведенной тромболитической терапии  $6 \pm 3,2$  балла, NIHSS на момент выписки из неврологического отделения составил  $3,4 \pm 1$  балл ( $p = 0,000000003$ ).

Шкала Рэнкина позволяет оценить степень инвалидизации после инсульта и включает пять степеней.

Она была разработана для оценки функциональных исходов, при этом снижение оценки говорит об улучшении исхода. Средний балл по этой шкале при поступлении составлял  $3,4 \pm 1,0$ , а при выписке –  $2,0 \pm 0,9$  ( $p = 0,00000015$ ).

При оценке индекса мобильности Ривермид также выявлено достоверное различие его значений при поступлении в стационар ( $4,5 \pm 4,2$ ) и при выписке ( $12,2 \pm 3,4$ ) ( $p = 0,0000000014$ ).

Значение индекса мобильности Ривермид может составлять от 0 (невозможность самостоятельного выполнения каких-либо произвольных движений) до 15 (возможность пробежать 10 м).

Среди пациентов, включенных в исследование, у одного, в послеоперационном периоде развился эпилептический приступ, у второго – ТИА.

Следует отметить, что зафиксированные осложнения в выборке пациентов не относятся к числу грозных или фатальных, являются курабельными и непродолжительными по времени.

К осложнениям послеоперационного периода можно отнести ишемический и геморрагический инсульты, субарахноидальное кровоизлияние, синдром церебральной гиперперфузии, ТИА, послеоперационная окклюзия ВСА, повреждение черепных нервов, послеоперационная гематома шеи, дисфония, злокачественная АГ, инфаркт миокарда, расхождение швов в месте артериотомии, инфицирование послеоперационной раны [2].

Что касается эпилептических приступов, то в научной литературе можно встретить информацию о том, что они могут быть вызваны синдромом церебральной гиперперфузии, эмболией, субарахноидальным кровоизлиянием и геморрагическим инсультом. Частота данного осложнения составляет 0,4%-1,0% [4]. Развитие ТИА можно объяснить либо микроэмболией, либо декомпенсацией кровотока головного мозга на фоне пережатия ВСА. Также вероятной причиной могут быть синдромом церебральной гиперперфузии или окклюзия ВСА. Частота таких осложнений от 1,7% до 2,4% [3].

**Заключение.** Совместное применение ТЛТ и КЭА в качестве методов профилактики и лечения больных ишемическим инсультом является перспективным направлением в неотложной неврологии.

Системный тромболизис, предшествующий срочной каротидной эндартерэктомии ВСА, не увеличивает риск послеоперационных осложнений.

Особое внимание должно уделяться тщательному отбору и оценке неврологического статуса больных, направляемых для комбинированного лечения.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гавриленко, А.В., Иванов, В.А., Пивень, А.В., Куклин, А.В., Антонов, Г.И., Бобков, Ю.А., Трунин, И.В., Абугов, С. А. Оценка эффективности факторов риска каротидной эндартерэктомии и каротидного стентирования у пациентов с симптомными стенозами внутренних сонных артерий в раннем послеоперационном периоде // Ангиология и сосудистая хирургия. 2010. Т. 16, № 4. С. 125-129.

2. Забиров, С.Ш., Чечулов, П.В., Вознюк, И.А., Полякова, А.В., Соловьев, А.В., Харитонов, Т. В. Ранняя каротидная эндартерэктомия у пациентов с острой церебральной ишемией на фоне симптомного стеноза сонной артерии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018. Т. 118, № 9-2. С. 49-54.
3. Коновалов, А.Н., Филатов, Ю.М., Тиссен, Т.П., Элиава, Ш.Ш., Яковлев, С.Б., Пронин, И.Н., Усачев, Д.Ю., Голанов, А.В., Лукшин, В.А., Арустамян, С.Р., Хейреддин, А., Шехтман, О.Д., Сазонов, И.А., Маряшев, С.А., Белоусова, О.Б., Коршунов, А.Е., Пилипенко, Ю.В., Шмигельский, А. В. Хирургическое лечение сосудистых заболеваний головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 7. С. 4-21.
4. Крылов, В.В., Лукьянчиков, В. А. Хирургическая реваскуляризация головного мозга при остром инсульте // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014. Т. 114, № 12-2. С. 46-52.
5. Чечулов, П.В., Щербук, Ю.А., Сорока, В.В., Айдаев, С.С., Вараксина, Е. А. Каротидная эндартерэктомия в первые сутки ишемического инсульта // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2012. Т. 4, № 5. С. 224.
6. Стаховская Л. В., Котова. С. В. Инсульт: руководство для врачей. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Медицинское информационное агентство, 2018. С. 488.
7. Скворцова В. И. и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации // Профилактическая медицина. 2018. Т. 21, № 1. С. 4-10.
8. Скворцова В. И., Голухов Г. Н., Волынский Ю. Д. и др. Высокая эффективность селективного внутриартериального тромболитика при лечении ишемического инсульта у больных с окклюзией артерий крупного калибра // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2006. Т. 106 № 12. С.32-40.
9. Gregory W., Albers M. D. Trombolysis before Trombectomy – To Be or DIRECT-MT? // The New England Journal of Medicine. 2020. Vol. 382. V.5. P. 2045-2046.
10. Hommel M., Cornu C., Boutitie F, Boissel J. P., Trombolytic Therapy with Streptokinase in Acute ischemic Stroke // The New England Journal of Medicine. 1996. Vol. 335. № 7. P. 145-150.
11. Kleindorfer D. O., Towfighi A., Chaturvedi S., Cockroft K. M., Gutierrez J., Lombardi-Hill D., Kamel H., Kernan W. N., Kittner S. J., Leira E. C., Lennon O., Meschia J. F., Nguyen T. N., Pollak P. M., Santangeli P., Sharrief A. Z., Smith SC Jr, Turan TN., Williams LS. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association // American Stroke Association. Stroke. 2021 Vol. 52. № 7. P. 364-467.
12. Levinson MM, Rodriguez DI. Endarterectomy for preventing stroke in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. Review of clinical trials and recommendations for surgical therapy // Heart Surg Forum. 1999. № 2. P. 68-147.
13. Puig J., Shankar J., Liebeskind D., Terceño M., Nael K., Demchuk A. M., Menon B., Dowlathshahi D., Leiva-Salinas C., Wintermark M., Thomalla G., Silva Y., Serena J., Pedraza S., Essig M. From «Time is Brain» to «Imaging is Brain»: A Paradigm Shift in the Management of Acute Ischemic Stroke // J Neuroimaging. 2020. Vol. 30. № 5. P. 562-571.

**Сведения об авторах и дополнительная информация**

Кокухин Алексей Васильевич, врач невролог, неврологического отделения № 1 Областной клинической больницы № 2, Тюмень, Россия.

Лебедев Илья Аркадьевич, профессор, д. м. н. кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии. Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

Некрасов Дмитрий Александрович, заведующий дневным стационаром, врач сердечно-сосудистый хирург научного клинического центра № 2. Российский научный центр хирургии им академика Б. В. Петровского, Москва, Россия.

Оконечникова Наталья Сергеевна, доцент, к. м. н., кафедра внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины. Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

Болдырева Юлия Викторовна, доцент, к. м. н. Кафедра биологической химии. Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

Храмова Елена Борисовна, профессор, д. м. н. заведующая кафедрой. Кафедра детских болезней и поликлинической педиатрии. Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

Хорошева Елена Юрьевна, доцент, к. м. н. кафедра детских болезней и поликлинической педиатрии. Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

*Статья поступила в редакцию 04.02.2023.*

## ОСОБЕННОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПСИХОСТИМУЛЯТОРАМИ АЛЬФА-ПИРРОЛИДИНОПЕНТИОФЕНОМ И СИНТЕТИЧЕСКИМ КАННАБИНОИДОМ MDMB-FUBINACA

Лодягин Алексей Николаевич<sup>1</sup>, Рахманова Екатерина Андреевна<sup>2,3</sup>, Шень Наталья Петровна<sup>4</sup>✉

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н. С. Карповича, Красноярск, Россия

<sup>3</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

<sup>4</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

✉ nataliashen@rambler.ru

**Аннотация.** *Цель исследования* – совершенствование интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений альфа-пирролидинопентиофеном и синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA.

**Материал и методы.** *Представлены результаты лечения 52 больных с тяжелыми формами острых отравлений психостимуляторами альфа-пирролидинопентиофеном и синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA. У 27 пациентов в интенсивной терапии была использована ингаляционная седация севофлураном и метаболический корректор цитофлавин. В группе сравнения (25 больных) была использована общепринятая терапия, рекомендованная в Федеральных клинических рекомендациях «Отравление наркотиками и психодислептиками».*

**Результаты и их обсуждение.** *Метод подавления патологической психической активности путем ингаляции севофлурана и фармакологической коррекции нарушений метаболизма применением цитофлавина позволил в более короткие сроки устранить явления интоксикационного психоза, стабилизировать гемодинамику, снизить глубину метаболических расстройств и, в результате, существенно сократить сроки лечения больных с тяжелыми формами острых отравлений.*

**Заключение.** *Использование севофлуранового наркоза с целью максимально быстрого и эффективного подавления патологической психической активности и коррекция метаболических расстройств путем использования цитофлавина способствует более быстрому восстановлению сознания, гемодинамики и метаболических нарушений у больных с тяжелыми формами острых отравлений психостимуляторами альфа-пирролидинопентиофеном и синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA.*

**Ключевые слова:** *отравления психостимуляторами, альфа-пирролидинопентиофенон, синтетические каннабиноиды, MDMB-FUBINACA, цитофлавин, севофлуран*

**Актуальность.** В настоящее время большую актуальность в клинической токсикологии представляют острые отравления психодислептиками [1, 3, 4, 8, 11, 12, 13]. Согласно отчетам Центра лечения острых отравлений ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе» г. Санкт-Петербурга, наряду с увеличением общего числа отравлений, увеличивается количество отравлений наркотическими и психоактивными веществами. Так, общее число отравлений наркотическими средствами и психоактивными веществами в 2012 году составляло 1479, а в 2020–4679 случаев. Наряду с увеличением количества пациентов, поступающих с острыми отравлениями, отмечается увеличение больных с острыми отравлениями реанимационного профиля с развитием осложненных форм. Наиболее тяжелые формы

острых отравлений психодислептиками осложняются развитием жизнеопасных осложнений, приводящих к неблагоприятному исходу химической травмы [18, 19].

Как правило, причинами летальных исходов являются развитие гипоксии и метаболических расстройств. Лечение острых тяжелых отравлений психодислептиками на основе медикаментозной и немедикаментозной детоксикации выявили ряд недостатков. Прежде всего, эти методы воздействуют только на отдельное звено патогенеза, не учитывается многогранность природы острых отравлений психодислептиками. В то же время, показана эффективность цитофлавина у пациентов с токсикогипоксической энцефалопатией при острых отравлениях барбитуратами и этанолом [6, 7, 9]. Исходя из сказанного, использование корректоров тка-

## FEATURES OF INTENSIVE CARE OF ACUTE POISONING WITH PSYCHOSTIMULANTS ALPHA-PYRROLIDINOPENTIOPHENONE AND SYNTHETIC CANNABINOID MDMB-FUBINACA

Lodyagin Aleksei N.<sup>1</sup>, Rakhmanova Ekaterina A.<sup>2,3</sup>, Shen Nataliya P.<sup>4</sup>✉

<sup>1</sup> St. Petersburg Scientific Research Institute of Ambulance named after I. I. Janelidze, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital named after A. I. N. S. Karpovich, Krasnoyarsk, Russia

<sup>3</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

<sup>4</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

✉ nataliashen@rambler.ru

**Abstract.** *The aim of the study is to improve the intensive therapy of severe forms of acute poisoning with alpha-pyrrolidinopentiophenone and synthetic cannabinoid MDMB-FUBINACA.*

**Material and methods.** *The results of treatment of 52 patients with severe forms of acute poisoning with psychostimulants alpha-pyrrolidinopentiophenone and synthetic cannabinoid MDMB-FUBINACA are presented. Inhaled sedation with sevoflurane and the metabolic corrector cytoflavin were used in 27 patients in intensive care. In the comparison group (25 patients), the conventional therapy recommended in the Federal Clinical Guidelines «Drug poisoning and psychodisruptants» was used.*

**Results and their discussion.** *The method of suppressing pathological mental activity by inhalation of sevoflurane and pharmacological correction of metabolic disorders using cytoflavin made it possible to eliminate the phenomena of intoxication psychosis in a shorter time, stabilize hemodynamics, reduce the depth of metabolic disorders and, as a result, significantly shorten the treatment of patients with severe forms of acute poisoning.*

**Conclusion.** *The use of sevoflurane anesthesia for the most rapid and effective suppression of pathological mental activity and correction of metabolic disorders through the use of cytoflavin promotes faster recovery of consciousness, hemodynamics and metabolic disorders in patients with severe forms of acute poisoning with psychostimulants alpha-pyrrolidinopentiophenone and synthetic cannabinoid MDMB-FUBINACA.*

**Keywords:** *psychostimulant poisoning, alpha-pyrrolidinopentiophenone, synthetic cannabinoids, MDMB-FUBINACA, cytoflavin, sevoflurane*

невого метаболизма и севофлюранового наркоза может способствовать существенному повышению качества лечения наиболее тяжелых форм острых отравлений альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA.

**Цель исследования:** совершенствование интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA.

**Материалы и методы.** Проведено клиническое исследование у 52 госпитализированных в отделение для больных с острыми отравлениями ФГБУЗ КМКБСМП им. Н. С. Карповича пациентов за период 2016-2019 гг. с диагнозом острого отравления психодислептиками. При проведении химико-токсикологического исследования были обнаружены: αPVP (61%); MDMB – «ФУБИНАКА» (23%), MDMB – «ФУБИНАКА» в сочетании с αPVP употребляли 15%.

Основную группу составили 27 пациентов, которым в лечении интоксикационных психозов при острых отравлениях психоактивными веществами дополнительно проводили ингаляционную седацию севофлюраном в дозе 3-5 мл в час с помощью системы AnaConDa на аппарате SERVO-s (Maquet, Германия) в течение 10-12 часов до достижения целевой степени седации по RASS – -2- (-3), параллельно, для фармакологической коррекции нарушений метаболизма головного мозга, вводили цитофлавин в дозе 0,1 мл/кг в разведении на 200 мл 10% раствора глюкозы со скоростью 1 мл/мин два раза в сутки (утром и вечером) ежедневно, в течение

3-4 дней. Выбранная длительность использования препарата была связана с тем, что при его включении в схемы терапии пациентов с отравлениями продолжительность лечения и купирование явлений энцефалопатии составляло, по данным ряда авторов, в среднем 3-4 дня [7, 10].

Группу сравнения составили 25 пациентов, которым в лечении интоксикационных психозов при острых отравлениях психоактивными веществами применяли только общепринятую терапию согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Отравление наркотиками и психодислептиками» [16]. Средний возраст во II группе составил 29,9 [22,9; 35,9] лет, в I группе исследования – 32,1 [25,1; 38,1] лет. В I группе исследования мужчин было 24, женщин – 3. Во II группе мужчин было 22, женщин – 3. Таким образом, по половозрастным характеристикам исследуемые группы были сопоставимы.

Исследование КОС и газового состава крови, а также глюкозы и лактата сыворотки крови производили на аппарате GEM Premier 3500 (Instrumentation Laboratory Co., USA). Развернутый анализ крови, общий анализ мочи, биохимические параметры (глюкоза, калий, креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, креатинкиназа и ЛДГ крови) определялись в лаборатории КМКБСМП им. Н. С. Карповича. Оценку степени тяжести отравлений проводили с помощью шкалы EAPCCT/IPCS «Poisoning Severity Score», (Persson et al., 1998), оценку сознания проводили по шкале Глазго, возбуждения и седации – по RASS [2, 14, 19]. Химико-



токсикологические исследования мочи (ИХА, ТСХ, ГХ/МС, газожидкостная хроматография) осуществлялись в химико-токсикологическом отделе Клинико-диагностической лаборатории КГБУЗ «ККНД № 1» г. Красноярск. Вышеуказанные показатели исследовались в динамике: при поступлении, после проведенной терапии в зависимости от степени тяжести в течение 1-4 суток нахождения в стационаре. Исследование одобрено Локальным Этическим комитетом ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе». Протокол № 8 от 17.10.2018.

Доза севофлюрана 3-5 мл в час была выбрана с учетом его максимальной допустимой дозировки и фармакокинетических особенностей, что позволяло поддерживать высокую концентрацию препарата в крови для достижения целевой степени седации по RASS – -2- (-3). Методика седации была воспроизведена по ранее описанным в литературе данным о применении серофлурана от 10 до 12 часов, в связи с чем авторами отмечалось уменьшение клинических проявлений интоксикационного психоза и сокращалась длительность помрачения сознания [15, 17].

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью программ Microsoft Excel 2016, Statistica 10. Поскольку вычисленный показатель свидетельствовал о распределении количественных данных, отличающихся от нормального, для анализа использовались непараметрические критерии. Описание количественных показателей выполнено при помощи Median 25%-75%; оценка достоверности различий средних данных проводилась с использованием U-критерия Манна-Уитни при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Для проверки гипотез о наличии связи между результативным признаком и исследуемыми факторами, а также для установления силы влияния факторов и их взаимодействий был использован метод дисперсионного анализа. Расчет выживаемости проводился моментным методом Каплана-Мейера.

**Результаты исследования.** При поступлении у всех исследуемых больных отмечали нарушения сознания в виде психомоторного возбуждения или развития коматозного состояния, в ряде случаев сопровождающихся развитием судорожного синдрома и артериальной гипотонией. Концентрацию токсиканта и время его экспозиции установить не удалось в связи с отсутствием анамнеза заболевания.

Среди клинических проявлений острого отравления на первом месте находились интоксикационный дели-

рий и острая дыхательная недостаточность, на втором месте была острая сердечная недостаточность, реже отмечали развитие комы и судорожного синдрома. У 11 пациентов I группы отмечалось угнетение сознания до комы, при этом у 9 имели место эпилептиформные припадки. Гемодинамические расстройства отмечали у 10 больных, причем у 4 – в виде снижения частоты сердечных сокращений менее 60 уд. в мин, артериальную гипотонию демонстрировали все 10 больных I группы. В группе сравнения признаки психомоторного возбуждения отмечались у 15 пациентов (пациента «тянет», он удаляет трубки и катетеры, демонстрирует клонические судороги, тризм жевательной мускулатуры), у 6 больных отмечали эпилептиформные припадки. Гемодинамические нарушения в виде брадикардии наблюдали у 2 больных, артериальную гипотонию – у 7 (таблицы 1 и 2).

**Таблица 1** – Клинические проявления острых отравлений психодислептиками в группах

Клинические проявления	Группа I (n = 27)	Группа II (n = 25)	Всего (n = 52)
Интоксикационный делирий	27	25	52
Острая дыхательная недостаточность	27	25	52
Гемодинамические расстройства	10	18	28
Кома	11	8	19
Судорожный синдром	9	6	15

При исследовании газового состава крови у больных I группы отмечали гипоксемию ( $PaO_2$  – 59,2 [54; 59,8] мм рт. ст.,  $FiO_2$  – 0,60 [0,42; 0,81]). О наличии тяжелых метаболических расстройств свидетельствовали повышение концентрации лактата до 4,46 [3,56; 5,16] ммоль/л, ЛДГ и КФК. В I группе отмечали развитие субкомпенсированного метаболического ацидоза ( $PaCO_2$  – 27,6 [23,7; 31,4] мм рт. ст.,  $BE$  – -4,34 [-5,04; -3,44],  $pH$  – 7,29 [7,27; 7,32]). Исследование биохимических показателей крови выявило повышение активности АСТ, АЛТ и ЩФ, росте уровня мочевины, креатинина, калия, разнонаправленную реакцию со стороны изменения уровня глюкозы. При тяжелом отравлении MDMB («ФУБИНАКА») и сочетании  $\alpha$ PVP с MDMB («ФУБИНАКА») у 12 больных наблюдалась гипергликемия (8,45 [8,05; 8,05] ммоль/л ( $p \leq 0,05$ ), а из 15 пациентов принимавших  $\alpha$ PVP – у 11 наблюдалась гипергликемия, а у 4 – гипогликемия (5,26 [3,56; 6,86] ммоль/л ( $p \geq 0,05$ )) (таблица 4).

В группе сравнения отмечали аналогичные изменения газового состава крови, где также отмечали гипоксемию ( $PaO_2$  – 61,6 [56,4; 62,2] мм рт. ст.,  $FiO_2$  – 0,56 [0,37;

**Таблица 2** – Динамика показателей уровня сознания и ажитации у больных с отравлением психодислептиками тяжелой степени (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Исследуемые показатели	При поступлении		1 сутки		3 сутки		4 сутки		При выписке	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
Шкала Глазго (баллы)	7 [6;7]	7 [6;7]	13,4 [8,4;14,2]	–	14* [14;15]	9 [8;10]	14* [14;15]	13 [12;14]	15 [15;15]	15 [15;15]
RASS (баллы)	+3 [+3;+3]	+3 [+3;+3]	0	+2* [+2;+3]	0	0	0	0	0	0

Примечание: \* – различия достоверны в сравнении с показателями II группы (при  $p \leq 0,05$ ; критерий Манна-Уитни).

0,77)), гиперлактатемию (концентрации лактата была на уровне 4,20 [3,3; 4,9] ммоль/л), активацию ЛДГ и КФК. В артериальной крови у больных II группы наблюдали субкомпенсированный метаболический ацидоз (PaCO<sub>2</sub> – 28,8 [25,3; 32,6] мм рт. ст., BE – -4,10 [-4,8; -3,2], pH – 7,31 [7,29; 7,34]). На фоне тяжелого отравления наблюдалось умеренное повышение уровня глюкозы в крови. Однако при анализе изменений уровня гликемии было обнаружено, что при остром отравлении MDMA («ФУБИНАКА») и сочетании αPVP с MDMA («ФУБИНАКА») у 11 больных наблюдалась гипергликемия (8,14 [7,74; 8,74] ммоль/л (p ≤ 0,05)). У 14 пациентов принимавших αPVP – разнонаправленная реакция показателей глюкозы крови (5,31 [3,61; 6,91] ммоль/л (p > 0,05), так у 11 наблюдалась гипергликемия, у 3 – гипогликемия (таблица 4).

При исследовании функции печени отмечали повышение активности АСТ, АЛТ и ЩФ. Одновременно повышался уровень мочевины и креатинина в плазме крови, вышеуказанные реакции сопровождались повышением уровня K<sup>+</sup> в крови, КФК и значительной протеинурией, что очевидно было вызвано рабдомиолизом (таблица 4).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с тяжелыми формами острых отравлений альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом MDMA–FUBINACA имеет место развитие тяжелых метаболических нарушений (гипоксия, метаболический ацидоз, гипергликемия), которые обуславливают тяжесть состояния и значительно увеличивают риск развития неблагоприятного исхода острого отравления.

Все больные I группы, согласно концепции исследования, были переведены на ИВЛ, на фоне которой проводилась ингаляционная седация с помощью системы AnaConDa. Достигнуть целевой степени седации по RASS -2- (-3) удавалось через 6,09 [5,8; 6,5] мин, ингаляционная седация продолжалась в течение 12,25 [11,98; 12,67] часов.

После прекращения подачи севофлюрана в течение 22,05 [21,66; 22,66] минут больные пробуждались. Подключение вазопрессорной поддержки Sol. Noradrenalin 0,32 мкг/кг/мин потребовалась 10 больным. Летальных исходов в данной группе не было.

**Таблица 3** – Динамика показателей гемодинамики, дыхания, лабораторных показателей крови и мочи (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Исследуемые показатели	При поступлении		1 сутки		3 сутки		4 сутки		При выписке	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
ЧСС (уд. в мин)	103,3 [98,1; 116,1]	106,8 [101,6; 111,6]	84,1* [79,7; 90,7]	106,4 [102,5; 114]	77,5* [76; 80]	87,4 [82,2; 92,2]	75,2 [73,9; 77,2]	82,4 [80,8; 84]	73,6 [72,3; 75,6]	75,6 [74,6; 76,6]
АДс (мм рт. ст.)	78,8 [72,4; 88,5]	80,1 [75,6; 84,1]	100,6* [98,5; 110,9]	91,9 [87,4; 96,9]	109,3 [104,3; 117,3]	104,7 [100,3; 109,8]	116,8* [110,9; 125,6]	106,5 [104,2; 108,7]	114,4* [109,4; 122]	106,7 [104,2; 108,7]
ЧДД (в мин)	35,3 [33,2; 38,6]	34,6 [31,4; 38,1]	16,8* [16,1; 17,9]	21,3 [20,0; 22,7]	17,5 [16,8; 18,6]	18,3 [17,8; 20,8]	17,4 [15,8; 19,7]	17,7 [15,2; 20]	17,4 [15,8; 19,7]	17,2 [14,7; 19,9]
FiO <sub>2</sub>	0,60 [0,42; 0,81]	0,56 [0,37; 0,77]	0,56 [0,50; 0,64]	0,56 [0,50; 0,64]	0,32 [0,26; 0,38]	0,44 [0,39; 0,57]	0,21* [0,21; 0,21]	0,32 [0,26; 0,38]	0,21 [0,21; 0,21]	0,24 [0,21; 0,40]
ЛИИ (усл. ед.)	3,02 [2,74; 3,42]	2,95 [2,19; 3,70]	3,12 [2,68; 3,52]	2,84 [2,07; 3,62]	2,38 [1,65; 3,60]	2,72 [1,95; 3,5]	2,22 [1,49; 3,26]	2,58 [1,81; 3,36]	2,52 [1,75; 3,30]	2,60 [1,83; 3,38]

Примечание: \* – различия достоверны в сравнении с показателями II группы (при p ≤ 0,05; критерий Манна-Уитни).

**Таблица 4** – Изменение биохимических показателей крови у больных с отравлением психодисплетиками тяжелой степени (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Исследуемые показатели	При поступлении		3 сутки		4 сутки		При выписке	
	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
Калий (ммоль/л)	6,22 [5,71; 7,95]	5,99 [5,48; 6,72]	4,91* [4,66; 5,43]	6,34 [5,83; 7,07]	4,34 [4,09; 4,86]	4,84 [4,59; 5,36]	4,12 [3,87; 4,64]	4,23 [3,78; 5,02]
Глюкоза (ммоль/л)	6,84 [6,05; 8,02]	6,65 [5,81; 7,98]	6,10 [5,62; 8,83]	6,77 [6,39; 7,26]	5,95 [5,47; 8,68]	6,70 [6,32; 7,19]	5,66 [5,18; 8,39]	6,46 [6,08; 6,95]
Мочевина (ммоль/л)	11,5 [7,89; 17]	11,0 [7,01; 16,60]	8,18* [5,48; 12,2]	11,7 [7,71; 17,17]	6,73 [6,35; 7,22]	6,95 [6,11; 8,28]	6,25 [6,83; 7,70]	7,06 [6,22; 8,39]
Креатинин (мкмоль/л)	154,5 [102,5; 236,3]	156,6 [103,6; 239,6]	121,4* [89,3; 170,1]	165,5 [106,7; 241,9]	99,9* [89,2; 116,2]	119,7 [84,4; 154,4]	101,0 [92,0; 114,8]	106,3 [92,9; 123,7]
АСТ (Ед/л)	185,1 [144,1; 247,1]	188,9 [145,8; 257,3]	153,4* [115,9; 210,2]	296,9 [251; 368,6]	135,4* [102,3; 186,6]	202,8 [156,9; 274,5]	134,8* [101,7; 186,0]	202,6 [156,7; 274,3]
АЛТ (Ед/л)	194,9 [138,4; 280,5]	188,5 [133,2; 203,7]	161,6* [124,1; 218,7]	199,7 [142; 290,6]	148,7* [114,4; 200,5]	207,7 [142,8; 290,6]	142,3* [108,0; 194,1]	208,2 [143,3; 291,1]
ЩФ (Ед/л)	755,8 [712,7; 821,1]	739,3 [698,8; 804]	455,0* [401,9; 580,3]	805,9 [753; 889,2]	290,5* [237,4; 415,5]	830,2 [767,3; 903,5]	278,0* [235,4; 439,5]	828,7 [765,8; 902,0]
ЛДГ (Ед/л)	2756,9 [1749,2; 2910,7]	2650,7 [2597,8; 2734]	2147,5* [2095,9; 2216,7]	2755,9 [2703; 2839,2]	2095,7* [2043,9; 2200,8]	2838,4 [2785,5; 2921,7]	1789,0 [1758,3; 1836,2]	2815,3 [2762,4; 2898,6]
Креатинкиназа (Ед/л)	1082,6 [1057,5; 1120,0]	1024,1 [998; 1059,9]	844,1* [823,5; 874,2]	1116,3 [1090,2; 1152,1]	823,7* [803,1; 853,8]	1149,6 [1123,5; 1185,4]	703,7* [684,0; 733,7]	1147,0 [1120,9; 1184,8]

Примечание: \* – различия достоверны в сравнении с показателями II группы (при p ≤ 0,05; критерий Манна-Уитни).

В клинической картине наблюдали более быстрое восстановление уровня сознания: к концу 3 суток – оглушение 14 баллов по шкале Глазго (таблица 2).

Психическое состояние с конца 1 суток расценивалось как стабильное, признаков возбуждения не обнаруживалось. Уже в первые 24 часа 17 пациентов были переведены на самостоятельное дыхание ( $\text{PaO}_2$  – 80,3 [78; 83,75] мм рт. ст.,  $\text{FiO}_2$  – 0,40 [0,35; 0,53]), 10 больным ИВЛ продолжали в течение 2 суток и вазопрессорная поддержка Sol. Noradrenalin 0,32 мкг/кг/мин продолжалась. При этом, на наш взгляд, именно дополнительное использование цитофлавина позволило стабилизировать уровень глюкозы в крови, нормализовать концентрацию лактата (1,99 [0,46; 4,56] ммоль/л. В артериальной крови также наблюдали нормализацию показателей ( $\text{PaCO}_2$  – 39,8 [37,9; 44,1] мм рт. ст.,  $\text{BE}$  – -1,82 [-2,52; -1,62],  $\text{pH}$  – 7,38 [7,35; 7,42]), в значительной степени оптимизирована гиперактивность ЛДГ и КФК.

Всем больным II группы также проводили ИВЛ. Достигнуть целевой степени седации по RASS – -2-(-3) на фоне внутривенного введения Sol. Thiopentali natrii 14,3 мг/кг/сут; Sol. Haloperidoli 0,71 мг/кг/сут, Sol. Diazepam 0,07 мг/кг/сут удалось достичь лишь к концу 2 суток. Данная терапия на фоне отравления характеризовалась умеренным кардиодепрессивным эффектом, вследствие чего 18 пациентам требовалась вазопрессорная поддержка Sol. Noradrenalin 0,32 мкг/кг/мин. В данной группе летальный исход отмечали у одного пациента.

Улучшение функции печени у пациентов I группы (таблица 4) на фоне проведения форсированного диуреза и 1 сеанса гемодиализа (у 1 больного) позволило более эффективно снизить проявления гепаторенального синдрома, вследствие чего наблюдалось улучшение состояния метаболизма и коррекция гипоксии, также отмечалось значительное снижение активности воспалительной реакции.

Применение терапии, направленной на купирование патологической психической активности и коррекции метаболизма, позволило у 17 пациентов I группы достичь состояния легкой и средней степени тяжести на 2 сутки и на 3 сутки больные были выписаны. При выписке грубых нарушений интеллектуально-мнестических функций диагностировано не было. Из 10 больных, которым потребовалась более длительная ИВЛ и вазопрессорная поддержка 7 было выписано на 5 сутки, у 2 течение осложнилось пневмонией, у 1 из них проводилось лечение острой почечной недостаточности. При выписке грубых нарушений интеллектуально-мнестических функций диагностировано не было.

В клинической картине больных II группы наблюдали более медленное восстановление уровня сознания: к концу 3 суток степень нарушения сознания была на уровне сопора (9 баллов по шкале Глазго), на 4 сутки на уровне глубокого оглушения (13 баллов по шкале Глазго) (таблица 2). ИВЛ пациентам была продолжена до 3 суток, при этом газовый состав артериальной крови характеризовался гипоксемией ( $\text{PaO}_2$  – 80,7 [76,7;

85,7] мм рт. ст. при  $\text{FiO}_2$  – 0,44 [0,39; 0,57]), в эти же сроки отмечали стабилизацию гемодинамических показателей, в связи с чем была прекращена вазопрессорная поддержка. У 17 больных II группы до 4 суток проведения интенсивной терапии сохранялась гиперлактатемия (2,73 [1,2; 5,3] ммоль/л). Ферментативная и детоксикационная функции печени страдали вплоть до выписки больных из стационара, также сохранялась протеинурия.

Длительность госпитализации во II группе составила 6 суток. Однако, следует отметить, что у 3 больных сохранялись грубые нарушения интеллектуально-мнестических функций, вследствие чего им было рекомендовано дальнейшее наблюдение у психиатра. У 6 пациентов острое отравление осложнилось развитием пневмонии. У 2 больных рабдомиолиз осложнился острой почечной недостаточностью, что потребовало проведения 2 сеансов гемодиализа.

**Заключение.** Острые отравления психодислептиками относятся к категории тяжелой химической травмы с развитием значительных последствий в виде снижения интеллектуальных способностей и полиорганной недостаточности, формирующейся на фоне сердечно-сосудистой дисфункции острого периода. Токсикологическая ситуация, сложившаяся во многих странах мира, в том числе в России, характеризуется ростом употребления различных наркотических и одурманивающих средств и, соответственно, не снижающимся количеством острых отравлений этими препаратами. Это обстоятельство делает актуальным разработку дополнительных методов коррекции жизненно-важных нарушений в остром периоде токсического процесса. Нами установлено, что метод подавления патологической психической активности путем ингаляции севофлурана и фармакологической коррекции нарушений метаболизма с применением цитофлавина позволяет в более короткие сроки устранить явления интоксикационного психоза, стабилизировать гемодинамику, снизить глубину метаболических расстройств и, в результате, существенно сократить сроки лечения больных с тяжелыми формами острых отравлений. Данное направление может быть успешно внедрено в работу отделений реанимации пациентов с острыми отравлениями.

#### **Выводы:**

1. У пациентов с тяжелыми формами острых отравлений альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA имеет место развитие тяжелых метаболических нарушений (гипоксия, метаболический ацидоз, гипергликемия), которые обуславливают тяжесть состояния и значительно увеличивают риск развития неблагоприятного исхода острого отравления.
2. Ингаляционная седация с помощью системы AnaConDa в сочетании с фармакологической коррекцией нарушений метаболизма головного мозга цитофлавином не потенцирует гемодинамические нарушения, связанные с токсическим процессом, ускоряет регресс церебральной недостаточности

и делирия в среднем на 24-48 часов в сравнении со стандартной терапией, способствует стабилизации гликемического статуса в среднем на 4 сутки лечения, чего не отмечено в группе сравнения вплоть до выписки из стационара.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Балабанова О. Л. Структура и лабораторная диагностика немедицинского потребления современных синтетических наркотических средств / О. Л. Балабанова, В. В. Шилов, А. Н. Лодягин, С. И. Глушков // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2019. – Т. 8. – № 3. – С. 315-320.
2. Ветшева М. С., Подкорытова О. Л., Котенко О. Н., Брацун О. И., Воронова Н. Е., Назарова И. Н., Ткаченко Н. Я. Интегральные шкалы и их значение в снижении летальности у пациентов в критическом состоянии Медицинский алфавит 2015; Т. 3 (№ 14): 6-11.
3. Головкин А. И. Дизайнерские наркотики. Классификации, механизмы токсичности / А. И. Головкин, В. А. Башарин, М. Б. Иванов, В. А. Баринин // Наркология. – 2015. – № 8. – С. 69-85.
4. Головкин А. И. Краткий обзор синтетических каннабиноидов, появившихся в незаконном обороте в 2014-2015 гг. / А. И. Головкин, М. Б. Иванов, Е. Ю. Бонитенко, В. А. Баринин // Наркология, 2016. – № 2. – С. 59-73.
5. Ливанов Г. А., Батоцыренов Б. В., Лодягин А. Н., Андрианов А. Ю., Кузнецов О. А., Баранов Д. В., Неженцева И. В. Благоприятный исход лечения укусов змей семейства аспидовых // Общая реаниматология. 2015; Т. 11 (№ 2): 42-48.
6. Ливанов Г. А., Батоцыренов Б. В., Лодягин А. Н., Андрианов А. Ю., Кузнецов О. А., Баранов Д. В., Неженцева И. В. Благоприятный исход лечения укусов змей семейства аспидовых // Общая реаниматология. 2015; Т. 11 (№ 2): 42-48
7. Ливанов Г. А., Николаева И. П., Батоцыренова Х. В. Исследование эффективности болюсного внутривенного применения цитофлавина в интенсивной терапии острых отравлений нейротропными ядами Вестник интенсивной терапии 2005; № 2:21-25.
8. Мелентьев А. Б. Дизайнерские наркотики. Метаболизм и подходы к анализу в биологических средах / А. Б. Мелентьев, С. С. Катаев, О. Н. Дворская. – М.: Перо, 2016. – 325 с.
9. Неймарк М. И., Захарченко И. А., Абдрашитов Р. Б. Коваленко А. Л., Заплутанов В. А., Валеев В. В. Влияние цитофлавина на выраженность метаболического ацидоза у пациентов с острым повреждением головного мозга, осложнившимся развитием стресс-индуцированной гипергликемии // Экспериментальная и клиническая фармакология 2017; Т. 80 (№ 7): 28-31.
10. Неймарк М. И., Захарченко И. А., Абдрашитов Р. Б. Коваленко А. Л., Заплутанов В. А., Валеев В. В. Влияние цитофлавина на выраженность метаболического ацидоза у пациентов с острым повреждением головного мозга, осложнившимся развитием стресс-индуцированной гипергликемии // Экспериментальная и клиническая фармакология 2017; Т. 80 (№ 7): 28-31.
11. Остапенко, Ю. Н. Острые отравления психоактивными веществами из группы каннабимиметиков. Клиническая картина, диагностика, лечение / Ю. Н. Остапенко, М. В. Белова, А. Е. Ключев, И. А. Тюрин // Токсикология. – 2015. – Т. 16. – С. 176-186.
12. Позднякова М. Е. Новая наркоситуация в России // Вестник РФФИ. Гуманитарные и общественные науки. – 2019. – № 2 (95). – С. 77-89. – doi: 10.22204/2587-8956-2019-095-02-77-89.
13. Позднякова М. Е., Брюно В. В. Сравнительный социологический анализ изменений ситуации с потреблением наркотиков в Рос-

сии за 30 лет: 1990-2020 гг. // Вопросы наркологии. – 2021. – № 5 (200). – С. 15-51. – doi 10.47877/0234-0623\_2021\_05\_15.

14. Потиевская В. И., Гридчик И. Е., Грицан А. И., Еременко А. А., Заболотских И. Б., Козлов И. А., Лебединский К. М., Левит А. Л., Мазурок В. А., Молчанов И. В., Николаенко Э. М., Овечкин А. М. Седация у пациентов отделений интенсивной терапии // Анестезиология и реаниматология. 2018; Т. 63 (№ 2):165-175.
15. Потиевская В. И., Гридчик И. Е., Грицан А. И., Еременко А. А., Заболотских И. Б., Козлов И. А., Лебединский К. М., Левит А. Л., Мазурок В. А., Молчанов И. В., Николаенко Э. М., Овечкин А. М. Седация у пациентов отделений интенсивной терапии // Анестезиология и реаниматология. 2018; Т. 63 (№ 2):165-175.
16. Федеральные клинические рекомендации. Отравления психотропными средствами, не классифицированные в других рубриках / под ред. Ю. Н. Остапенко. М., 2013. 38 с.
17. Хороненко В. Э., Шеметова М. М., Дрожжина О. В., Хомяков В. М., Соболев Д. Д. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия при проведении гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии у больных раком желудка (Обзор литературы и собственный клинический опыт) // Анестезиология и реаниматология 2015; Т. 60 (№ 1):50-54.
18. Freeman T. P., Morgan C. J., Vaughn-Jones J. Hussain N, Karimi K, Curran HV. Cognitive and subjective effects of mephedrone and factors influencing use of a «new legal high» Addiction. 2012 Apr;107 (4):792-800. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03719.x.
19. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. J Toxicol Clin Toxicol. 1998;36 (3):205-13. doi: 10.3109/15563659809028940.
20. Zimmermann U. S., Winkelmann P. R., Pilhatsch M. Nees JA, Spanagel R, Schulz K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of «spice gold» Dtsch. Arztebl. Int. 2009; Vol. 106 (№ 27): 464-467. doi: 10.3238/arztebl.2009.0464.

#### Сведения об авторах и дополнительная информация

Лодягин Алексей Николаевич, д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинической токсикологии ГБОУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-8672-2906>.

Рахманова Екатерина Андреевна, ассистент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф и скорой помощи с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, врач анестезиолог-реаниматолог КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н. С. Карповича», Красноярск, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-5733-1343>.

Шень Наталья Петровна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ МЗ РФ, Тюмень, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-3256-0374>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможного конфликта интересов.

Информация о вкладе авторов: Лодягин А. Н. – анализ полученных данных, редактирование текста; Рахманова Е. А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Шень Н. П. – анализ полученных данных, редактирование текста.

Статья поступила в редакцию 20.01.2023.

## ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНЫХ И ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗАХ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Мовчан Татьяна Владимировна<sup>1</sup>, Вереина Наталья Константиновна<sup>1</sup>, Хвощина Татьяна Николаевна<sup>2</sup>✉

<sup>1</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

<sup>2</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

✉ hvoschina-t@yandex.ru

**Аннотация.** В настоящее время наблюдается тенденция к росту частоты артериальных и венозных тромбозов среди женщин репродуктивного возраста, что оказывает существенное влияние на продолжительность и качество жизни.

**Цель.** Установить факторы, ассоциированные с артериальными и/или венозными тромбозами у небеременных женщин в возрасте 18-44 лет.

**Материалы и методы.** На базе МАУЗ Городская клиническая больница № 11 г. Челябинска за период 2010-2020 г. обследованы 332 женщины, из них 148 женщин перенесли артериальный или венозный тромбоз, 184 обследуемые группы контроля тромбозов не имели. Проведено клиническое обследование, оценка поведенческих факторов пациенток обеих групп. Лабораторное обследование включало показатели липидограммы, содержание фибриногена и гомоцистеина; молекулярно-генетическое тестирование на наследственную тромбофилию.

**Результаты.** В группе женщин с тромботическими эпизодами выявлено повышение частоты соматической патологии (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания желчевыводящих путей, системные заболевания соединительной ткани), а также курения, повышение концентрации фибриногена. Носительство гомо- и гетерозиготных мутаций факторов свертывания II и V также достоверно чаще встречалось в группе женщин с тромбозами относительно контрольной группы. Отдельным фактором риска тромбозов отмечен возраст старше 40 лет и прием комбинированных гормональных контрацептивов.

**Заключение.** Изучение вклада специфических для данной популяции генетических, поведенческих, клинических факторов риска, а также оценка коморбидности позволяет профилактировать артериальные и венозные тромбозы у молодых женщин.

**Ключевые слова:** артериальные и венозные тромбозы, факторы риска, молодые женщины, соматические заболевания, тромбофилии

**Введение.** Тромботические события у молодых женщин являются редкими и преимущественно связываются с изменениями гормонального фона и применением комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) [2]. В настоящее время наблюдается тенденция к росту частоты как артериальных, так и венозных тромбозов среди женщин репродуктивного возраста, в том числе вне беременности [1]. Так, при анализе данных национальной сети регистров в Нидерландах, объединяющей сведения о 15 257 пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), было установлено, что частота инсульта за период с 1998 по 2010 год возросла с 14 до 17, 2 на 100 000 человек (+23%;  $p < 0,001$ ) за счет ишемического инсульта (ИИ) у лиц в возрасте 35-49 лет, особенно у женщин в возрастной когорте 18-44 лет. При этом частота геморрагических инсультов была стабильной и не имела различий в зависимости от пола [19]. По данным Helsinki Young Stroke Registry

( $n = 1008$  человек), частота ИИ у лиц 15-45 лет в среднем составила 3,4-21,7 на 100 000. При этом у женщин 20-35 лет она была выше, чем у мужчин того же возраста, имея тенденцию к росту за последние 30 лет [18].

Частота венозных тромбозов у молодых женщин значительно выше, чем артериальных. Заболеваемость венозными тромбозами с осложнениями (ВТЭО) у женщин, не применяющих КГК, составляет 1-5 на 10 000 человек, возрастая в среднем в 2-3 раза на фоне эстроген-содержащих препаратов, в 5-7 раз во время беременности и более чем в 10 раз в послеродовом периоде [4, 19].

По мере широкого внедрения мероприятий по профилактике тромбозов во время беременности и в послеродовом периоде, повышения безопасности КГК особое значение приобретает изучение экстрагенитальных факторов, усугубляющих тромботический риск на фоне изменения гормонального фона. Общие факторы риска

## RISK FACTORS AND FEATURES OF SOMATIC PATHOLOGY IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN WITH ARTERIAL AND VENOUS THROMBOSIS

Movtchan Tatyana V.<sup>1</sup>, Vereina Natalya K.<sup>1</sup>, Khvoshchina Tatiana N.<sup>2✉</sup>

<sup>1</sup> South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

<sup>2</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

✉ hvoschina-t@yandex.ru

**Abstract.** Nowadays there is an increasing tendency in frequency of arterial and venous thrombosis in women of reproductive age, which has a significant impact on duration and quality of life.

**Aim.** Define factors associated with arterial and/or venous thrombosis in non-pregnant women of 18-44 years age.

**Materials and methods.** In City Clinical Hospital № 11 of Chelyabinsk, 332 women were examined for the period 2010-2020. 148 women suffered arterial or venous thrombosis, 184 women of control group did not have thrombosis. Clinical examination, evaluation of behavioral factors in both groups of patients were performed. Laboratory examination included lipidogram parameters, fibrinogen and homocysteine level; molecular genetic testing for hereditary thrombophilia.

**Results.** In group of women with thrombotic episodes there was an increased frequency of somatic pathology (cardiovascular diseases, diseases of the biliary tract, systemic diseases of the connective tissue), as well as smoking, and an increased fibrinogen level were revealed. The incidence of homo- and heterozygous mutations of coagulation factors II and V was also significantly more common in group of women with thrombosis compared to control group. One of significant risk factors for thrombosis was age over 40 years and the use of combined hormonal contraceptives. **Conclusion.** The study of contribution of population-specific genetic, behavioral, clinical risk factors, as well as assessment of comorbidity, would help to prevent arterial and venous thrombosis in young women.

**Keywords:** arterial and venous thrombosis, risk factors, young women, somatic disease, thrombophilia

и патологические состояния, такие как курение, хронические инфекции, генетические, метаболические, аутоиммунные заболевания, могут способствовать формированию у молодой женщины стойкого протромботического статуса как основы для реализации первого артериального или венозного тромбоза и его рецидива в различных сосудистых бассейнах [5, 14].

Дальнейшее изучение влияния данных факторов и количественная оценка их независимого вклада в реализацию тромботического события у молодых женщин вне беременности представляется важной для своевременного прогнозирования и улучшения как фертильного, так и долгосрочного прогноза.

**Цель исследования.** Установить факторы, ассоциированные с артериальными и/или венозными тромбозами у небеременных женщин в возрасте 18-44 лет.

**Материалы и методы.** В исследовании по типу «случай-контроль» приняли участие 332 женщины в возрасте 18-44 лет, направленные в городской отдел патологии гемостаза на базе МАУЗ «Городская клиническая больница № 11» г. Челябинска за период 2010-2020 год. В группу «Случаи» включены 148 пациенток с впервые развившимся инструментально верифицированным артериальным и/или венозным тромбозом. В группу «Контроль» вошли 184 женщины той же возрастной группы без тромбозов, направленные на этапе предгравидарной подготовки. Критериями включения явились: возраст 18-44 лет; первый эпизод инструментально верифицированного артериального и/или венозного тромбоза, информированное согласие пациентки на участие в исследовании. Критерии исключения: беременность, послеродовой период до 6 недель на момент развития тромбоза; психи-

ческие заболевания, отсутствие постоянного места жительства.

Всем женщинам осуществлялось клиническое обследование, сбор анамнеза; анализ медицинской документации с заполнением специально разработанной индивидуальной формы. Учитывался ряд социально-демографических характеристик (возраст, семейное положение, социальный статус); сведения о наличии тромбозов у родственников первой и второй линии родства (артериальных тромбозов у женщин до 65 лет, у мужчин до 55 лет; ВТЭО – у женщин и мужчин до 50 лет). Помимо установления факта табакокурения оценивалась интенсивность курения с расчетом индекса «пачка/лет» = (количество сигарет в сутки\*общий стаж курения (годы)) / 20.

Лабораторное обследование в обеих группах включало: определение уровня липопротеидов и глюкозы плазмы крови натощак (анализатор «Biochem Analette» (High Technology, США), реактивы «Ветор-Бест», Россия). Для диагностики дислипидемии учитывалось отклонение каждого из представленных показателей липидного обмена: общий холестерин (ОХС) > 4,9 ммоль/л и/или холестерин в липопротеинах низкой плотности (ХС-ЛПНП) > 3,0 ммоль/л и/или холестерин в липопротеинах высокой плотности (ХС-ЛПВП) < 1,2 ммоль/л и/или триглицериды (ТГ) > 1,7 ммоль/л. Кроме того, всем женщинам проводилось определение фибриногена («System CA 560 и 1500», Япония; «Siemens», Германия) и гомоцистеина («Bio-Rad» 680, США; «Axis-Shield», Норвегия). Молекулярно-генетическое тестирование на тромбофилии включало: определение мутации гена фактора V Лейден (F V G1691A) и гена протромбина (F II 20210 G/A), (ПЦР, амплификатор «Терцик»; реактивы «ДНК-технология»).

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 4 от 17.05.2019).

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью статистической программы «SPSS 23.0» и MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; 2020). Данные в тексте после проверки на нормальность распределения и равенство дисперсий представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ( $M \pm \sigma$ ) или медианы и интерквартильного размаха (Me; 25-75%). Для оценки различий между двумя группами в количественных признаках при распределении, близком к нормальному, применяли t-критерий Стьюдента, в остальных случаях – непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Оценка межгрупповых различий по качественным признакам проводилась с использованием критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат) Пирсона. Для количественной оценки независимых взаимосвязей факторов риска с тромботическими событиями использован метод множественной логистической регрессии. Для оценки вклада факторов в развитие рецидива тромбоза применен множественный регрессионный анализ Кокса. Для всех видов анализа статистически достоверными считались значения  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Средний возраст пациенток на момент первого тромботического события в группе «Случаи» составил  $32,8 \pm 1,8$  лет; в группе «Контроль»  $32,1 \pm 7,7$  без значимых различий. По профессиональной занятости в обеих группах преобладали служащие. Подавляющее большинство женщин были замужем (78,5% в группе «Случаи» и 69,7% в группе «Контроль»).

При анализе структуры тромбозов в группе «Случаи» выявлено преобладание венозных – у 105 (70,9%), над артериальными тромбозами (34 женщины, 23%). Тромбоз церебральных вен и венозных синусов выявлен у 8 пациенток (5,4%). Одна пациентка с установленным впоследствии АФС имела сочетание ТЭЛА и тромбоза почечной артерии. Подавляющее число женщин (30 человек) имели ИИ. У 3 пациенток произошел ИМ, причем в двух случаях тромбозу предшествовала диссекция коронарной артерии, в одном – наиболее вероятен ИМ 1 типа на фоне раннего развития атеросклероза. У одной пациентки, страдающей сахарным диабетом 1 типа и артериальной гипертензией, развился тромбоз центральной артерии сетчатки. В структуре венозных тромбозов ТЭЛА составила 26,7%. При изолированных тромбозах глубоких вен (ТГВ) преобладали проксимальные тромбозы нижних конечностей (45,7%). Тромбоз нижней полой вены наблюдался у 4 женщин, в двух случаях он осложнился ТЭЛА. Венозные тромбозы других локализаций выявлены у 11 человек (10,5%) и были представлены тромбозами подключичной, яремной, плечевой вены, а также почечной вены.

При анализе демографических, поведенческих факторов риска и семейного анамнеза установлено, что, несмотря на отсутствие различий по среднему показателю возраста, доля женщин старше 35 лет

была значимо выше в группе «Случаи» (41,2% и 20,1% соответственно;  $p < 0,05$ ), как и доля лиц старше 40 лет (29,7% и 2,7%,  $p < 0,05$ ). Женщин, куривших на момент реализации тромбоза, в этой группе также оказалось в 1,7 раз больше (28,4% и 16,3%;  $p < 0,05$ ). Индекс «пачка-года» в группе «Случаи» составил  $5,5 \pm 6,5$ ; в группе «Контроль» –  $1,9 \pm 1,8$  ( $p = 0,029$ ). Об отягощенном семейном тромботическом анамнезе сообщила каждая третья пациентка в группе «Случаи» (32,4%) и каждая пятая – в «Контроле» (21,2%). Доля женщин, сообщивших о ВТЭО у родственников 1 и 2 линии родства в возрасте до 50 лет, оказалась значимо выше (14,2% и 5,4%;  $p = 0,008$ ).

Факторы риска тромбоза, сгруппированные в соответствии с принятой классификацией для ВТЭО [12], представлены в таблице 1. Большой обратимый фактор риска имело менее трети пациенток (28,4%). Активный аутоиммунный процесс на момент тромбоза имели 9,5% женщин. У двух пациенток (1,4%) в ходе обследования выявлено онкологическое заболевание. Определенный АФС, в соответствии с Сиднеевскими критериями, 2006 [16], мог быть установлен у 10 человек (6,8%). На момент развития тромбоза 72,3% женщин принимали КГК. Всего у 16 (10,8%) из 148 женщин триггеры имели самостоятельное значение. У 25 человек (16,9%) выявить провокационный фактор не удалось.

**Таблица 1** – Структура факторов риска тромбоза у женщин с совершившимся тромбозом (n = 148)

Категория факторов риска		Группа «Случаи» n (%)
Большой обратимый фактор риска	Хирургические вмешательства давностью до 1 месяца	13 (8,8%)
	Постельный режим более 3-х суток	12 (8,1%)
	Острая инфекция	11 (7,4%)
	Травма с переломами	6 (4,1%)
Обратимый фактор умеренного риска	Длительный авиаперелет	9 (6,1%)
	Прием КГК	107 (72,3%)
Постоянный фактор умеренного риска	Аутоиммунное заболевание, активно протекающее (ревматоидный артрит, системная красная волчанка)	14 (9,5%)
Постоянный фактор высокого риска	АФС	10 (6,8%)
	Активно протекающее онкологическое заболевание	2 (1,4%)
Без установленных ФР		25 (16,9%)

Атерогенные сдвиги в показателях липидограммы были более выражены в группе «Случаи» в сравнении с группой «Контроль». Уровень общего холестерина и ХС-ЛПНП в данной группе превышал общепринятые нормальные показатели и составил, соответственно,  $5,5 \pm 1,6$  и  $3,2 \pm 1,3$  ммоль/л. Уровень ХС-ЛПВП был значимо ниже, а триглицеридов значимо выше в группе «Случаи» в сравнении с контролем, оставаясь в пределах нормы в обеих группах. Индекс массы тела

(ИМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> имели 35,8% и 27,7% женщин, а ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) выявлено у 14,2% пациенток в группе «Случаи» и 10,9% в «Контроле» без значимых межгрупповых различий. Нами также не получено статистических различий по среднему значению индекса массы тела ( $25,0 \pm 5,5$  и  $23,8 \pm 5,1$  кг/м<sup>2</sup>) и окружности живота ( $79,9 \pm 13,7$  и  $79,3 \pm 13,7$  см). Следует отметить, что уровень фибриногена оказался также значимо выше в группе «Случаи» ( $4,7 \pm 1,2$  и  $3,9 \pm 0,9$  г/л;  $p = 0,001$ ) при отсутствии острых инфекционных заболеваний. Доля женщин, имеющих уровень фибриногена выше 4 г/л, была также выше в группе «Случаи» (51,4% и 32,1%;  $p = 0,001$ ). Уровень гомоцистеина и глюкозы в среднем не выходили за пределы референсных значений в обеих группах.

При анализе соматической патологии (таблица 2) в группе с тромбозами чаще встречались болезни органов кровообращения, пищеварения, костно-мышечной системы и соединительной ткани. В группе «Случаи» была выше доля женщин с хроническим некалькулезным холециститом и желчекаменной болезнью (18,9% и 1,1%;  $p < 0,001$ ), причем 6 женщин из этой группы ранее перенесли холецистэктомия. Среди сердечно-сосудистых заболеваний в данной группе преобладала артериальная гипертензия (23,0% и 4,9%;  $p < 0,001$ ). Варикозная болезнь вен нижних конечностей с хронической венозной недостаточностью по CEAP более 2 стадии имели 21,6% и 4,9% женщин соответственно ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 2** – Структура соматической патологии у женщин с тромбозами

Класс заболеваний	«Случаи» n = 148 n (%)	«Контроль» n = 184 n (%)	p ( $\chi^2$ )
Болезни органов дыхания	30 (20,3%)	22 (12,0%)	0,028
Болезни органов кровообращения	104 (70,3%)	40 (21,7%)	0,001
Болезни органов пищеварения	59 (39,9%)	31 (16,8%)	0,0001
Болезни мочевыделительной системы	22 (14,9%)	17 (9,2%)	NS
Болезни костно-мышечной и соединительной ткани	49 (33,1%)	25 (13,6%)	0,0001
Болезни эндокринной системы	42 (28,4%)	55 (29,9%)	NS
Болезни крови и кроветворных органов	25 (16,9%)	10 (5,4%)	0,001

Примечание: NS – non significant ( $p > 0,05$ ).

У пациенток с тромбозами чаще выявлялись болезни органов дыхания, преимущественно представленные хроническим необструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Только в этой группе наблюдались болезни соединительной ткани: СКВ с вторичным АФС – у двух; ревматоидный артрит – у одной, кожно-суставная форма псориаза – у трех пациенток. Поражения опорно-двигательного аппарата (сколиоз позвоночника, гипермобильность суставов, арахнодактилия, нарушения прикуса, деформация голеней, плоскостопие), которые при

сочетании 3 и более проявлений могут рассматриваться как проявление синдрома недифференцированной мезенхимальной дисплазии, чаще выявлены в группе «Случаи» (24,3% и 8,7%;  $p < 0,001$ ).

Патология эндокринной системы была представлена в основном заболеваниями щитовидной железы без значимых межгрупповых различий. 2 пациентки с сахарным диабетом 1 и 2 типа находились в группе «Случаи». Среди болезней системы крови в обеих группах преобладала железодефицитная анемия. Наличие более 2 хронических соматических заболеваний выявлено у 111 (75,0%) женщин в группе «Случаи» и 32,6% в «Контроле» ( $p = 0,001$ ).

У женщин, перенесших тромбоз, частота встречаемости мутации фактора V Лейден (гомо- и гетерозиготная форма) была в 10 раз выше, чем в контрольной группе, достигая статистических различий ( $n = 11$  (8,6%) и  $n = 1$  (0,8%) соответственно). Мутация в гене протромбина FII 20210A была выше в 2,7 раза в группе «Случаи», но без статистической значимости. Дефицит антитромбина найден только в группе «Случаи» у двух пациенток. Все имели наследственный анамнез по венозным тромбозам, а функциональная активность антитромбина была стойко ниже 55%.

Для количественной оценки независимой силы связи изучаемых характеристик с развитием тромбоза был проведен множественный регрессионный анализ с построением логистической модели. Независимыми факторами, ассоциированными с развитием артериальных и венозных тромбозов, оказались: наличие заболеваний желчного пузыря (OR = 16,5, 95% ДИ: 3,4-80,7); возраст старше 40 лет (OR = 8,2, 95% ДИ: 2,9-22,9), наличие болезней системы кровообращения (OR = 3,81, 95% ДИ: 2,1-6,7); прием КГК (OR = 3,2, 95% ДИ: 1,8-5,6); болезни опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани OR = 2,3, 95% ДИ: 1,2-4,4). По данным ROC-анализа, площадь под кривой (AUC) для модели составила 0,959; 95% ДИ: 0,818-0,9. Доля правильно предсказанных случаев – 80,1%; чувствительность – 77,7%; специфичность – 82,1%.

**Обсуждение.** Согласно активно обсуждаемой в настоящее время теории об общности факторов риска артериальных и венозных тромбозов, одним из наиболее важных факторов риска является возраст [6]. В нашем исследовании среди женщин с тромбозами доля пациенток старше 35 и 40 лет была статистически значимо выше в сравнении с контролем. Как известно, с возрастом увеличивается концентрация в плазме таких факторов свертывания крови, как фибриноген, факторы V, VII, VIII, IX, фактор фон Виллебранда, активация тромбоцитов, снижается активность антикоагулянтов и фибринолиза [11]. В группе «Случаи» наблюдалась высокая частота встречаемости традиционных факторов кардиометаболического риска: курения – 28,4%, дислипидемии – 24,3%, избыточной массы тела 35,8% и ожирения – 14,2%. Только 5 женщин не имели ни одного из перечисленных факторов риска. В целом ряде исследований в популяции молодых женщин с сердечно-



сосудистыми заболеваниями продемонстрировано приоритетное значение кластера кардиометаболических факторов [13]. Важно учесть, что курение имеет в женской популяции более сильное влияние на риск сердечно-сосудистых катастроф, чем у мужчин. В нашем исследовании среди пациенток группы «Случаи» более высокой оказалась интенсивность курения. Сочетание курения с мутацией фактора V Лейден приводило к увеличению риска в 5 раз, а с мутацией гена протромбина 20210A (FII 20210A) – в 6 раз [7].

При анализе структуры хронической соматической патологии в сравниваемых группах нами выявлено, что у женщин с тромбозами самыми частыми были болезни органов кровообращения – 70,3%, представленные преимущественно артериальной гипертензией. Второе место заняли болезни органов пищеварения – 39,9%; среди которых на первом месте оказались заболевания желчного пузыря. В полученной модели логистической регрессии наличие хронического бескаменного и калькулезного холецистита имело максимальное значение отношения шансов в ассоциации с тромботическими событиями. Это может объясняться высокой частотой дислипидемии и нарушением моторно-эвакуаторной функции пузыря, в том числе, на фоне применения КГК. Третье место заняли болезни костно-мышечной и соединительной ткани – 33,1%. Как известно, такие аутоиммунные заболевания, как СКВ и ревматоидный артрит чаще поражают молодых женщин с пиком заболеваемости – 35-39 лет [26]. СКВ и ревматоидный артрит являются независимыми факторами риска развития как артериальных, так и венозных тромбозов, особенно риск возрастает при наличии антифосфолипидных антител и в первый год заболевания. В нашем исследовании пять пациенток имели системную патологию. Во всех случаях тромбоз развился в течение первого года от манифестации системного заболевания. Наличие высокой частоты поражения опорно-двигательной системы на фоне синдрома мезенхимальной дисплазии (24,3%) в группе «Случаи» сочеталось с наличием варикоза вен нижних конечностей, как фактора риска ВТЭО.

Коморбидность с наличием более 2 хронических соматических заболеваний выявлена у 75% женщин в группе «Случаи» и всего у 32,6% – в «Контроле» ( $p = 0,001$ ). В настоящее время взаимоотношения различных нозологий с формированием системного воспалительного ответа, тесно связанного с тромботическими изменениями в системе гемостаза, рассматривается в качестве основы развития тромботических осложнений.

Следует отметить, что в двух случаях после манифестации тромбоза в течение первого года был выявлен рак молочной железы и рак легких, и у двух пациенток после развития ишемического инсульта – эссенциальная тромбоцитемия. Связь и механизмы между развитием тромбоза и последующей манифестацией онкологического заболевания хорошо известны, но следует подчеркнуть необходимость онкопоиска даже у молодых женщин, особенно при неспровоцированных тромбозах [9].

Оценка семейного тромботического анамнеза и выявление генетической предрасположенности к тромбозам является важной составляющей при установлении причин первого тромботического события у молодой женщины. В нашем исследовании на отягощенную наследственность по артериальным и венозным тромбозам указали более трети в группе «Случаи» и лишь пятая часть в контроле, значимые различия получены по частоте сообщений о ранних ВТЭО у кровных родственников пациенток с тромбозами. Необходимо отметить, что наследственная тромбофилия увеличивает риск первого эпизода как артериального, так и венозного тромбоза и незначительно влияет на риск рецидива [8].

В исследуемой популяции доля женщин с тромбофилиями высокого риска, включающими гомозиготные формы мутаций FV Лейден и FII 20210A, дефицит анти-тромбина и определенный АФС была в 4,3 раза выше у женщин с состоявшимся тромбозом (9,5% и 2,2%;  $p = 0,001$ ). У всех пациенток реализация тромбоза на фоне наследственной тромбофилии произошла при применении КГК, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [1, 5].

**Заключение.** Таким образом, у небеременных женщин в возрасте 18-44 лет в структуре первого тромботического события и рецидива преобладали ВТЭО. Артериальные тромбозы были в основном представлены ишемическими инсультами. В подавляющем большинстве случаев при развитии тромбоза наблюдалось сочетание традиционных факторов тромботического риска и коморбидности: возраст старше 40 лет, болезни сердечно-сосудистой системы; наличие хронического бескаменного и калькулезного холецистита, болезни опорно-двигательной системы и соединительной ткани и применение КГК.

Изучение вклада специфических для данной популяции генетических, поведенческих, клинических факторов риска позволят моделировать индивидуальный подход к прогнозированию и профилактике артериальных и венозных тромбозов у молодых женщин.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. База данных параметров медико-социального портрета, клинико-анамнестических характеристики, состояния гемостаза, антиоксидантного статуса, генетического тромбофильного полиморфизма женщин 18-50 лет использующих комбинированные оральные контрацептивы с целью контрацепции и лечения / Карпова И. А., Полякова В. А., Егоров Д. Б. и др. Свидетельство о регистрации базы данных 2021622154, 15.10.2021. Заявка № 2021622009 от 05.10.2021.
2. Бышевский А. Ш., Полякова В. А., Карпова И. А. и др. Гемокоагуляция и липидпероксидация у женщин, принимавших половые стероиды с этинилэстрадиолом и прогестагенами // Вестник ЮУГУ. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. 2012. № 28 (287). С. 58-62.
3. Карпова И. А., Полякова В. А., Фомина И. В. и др. Связаны ли гемостатические сдвиги у женщин на фоне приема этинилэстрадиола и дроспиренона с интенсивностью процессов липидпероксидации мембран? / Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т 18. № 4 (92) С. 28-32.

4. Карпова И. А., Полякова В. А., Чернова А. М. и др. Изменения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у женщин на фоне эндовагинального использования препаратов половых стероидов // Медицинская наука и образование Урала. 2015. Т 16. № 3 (83) С. 147-150.
5. Карпова И. А., Полякова В. А., Чернова А. М. и др. Коррекция оксидативного стресса и гемокоагуляционных сдвигов у женщин на фоне использования гормональной рилизинг-системы с целью контрацепции // Медицинская наука и образование Урала. 2015. Т 16. № 3 (83) С. 23-28.
6. Карпова И. А., Чернова А. М., Полякова В. А. и др. Способ профилактики оксидативного стресса на фоне применения гормональной контрацептивной рилизинг-системы / Патент на изобретение RU 2563178 С1, 20.09.2015. Заявка № 2014128704/15 от 11.07.2014.
7. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update // J Am Coll Cardiol. 2004 May 19;43 (10):1731-7. doi: 10.1016/j.jacc.2003.12.047. PMID: 15145091.
8. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine // J Thromb Thrombolysis. 2020 May;49 (4):618-629. doi: 10.1007/s11239-020-02090-y. PMID: 32248336; PMCID: PMC7182628.
9. Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, van Nieuwenhuizen KM, Klijn CJM, de Leeuw FE. Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends // Neurology. 2019 May 21;92 (21): e2444-e2454. doi: 10.1212/WNL.0000000000007533. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31019103.
10. Farge D, Le Maignan C, Doucet L, Frere C. Women, thrombosis, and cancer // Thromb Res. 2019 Sep;181 Suppl 1: S47-S53. doi: 10.1016/S0049-3848 (19) 30367-6. PMID: 31477228.
11. Favalaro EJ, Franchini M, Lippi G. Aging hemostasis: changes to laboratory markers of hemostasis as we age – a narrative review // Semin Thromb Hemost. 2014 Sep;40 (6):621-33. doi: 10.1055/s-0034-1384631. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25099191.
12. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) // Eur Heart J. 2020 Jan 21;41 (4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405. PMID: 31504429.
13. Maffei S, Guiducci L, Cugusi L, Cadeddu C, Deidda M, Gallina S, Sciomer S, Gastaldelli A, Kaski JC, Working Group on «Gender difference in cardiovascular disease» of the Italian Society of Cardiology. Women-specific predictors of cardiovascular disease risk – new paradigms // Int J Cardiol. 2019;286:190. Epub 2019 Feb 15.
14. Maino AA et al. Hypercoagulability and the risk of recurrence in young women with myocardial infarction or ischaemic stroke: a cohort study // BMC Cardiovasc Disord. 2019, 55 (2019).
15. Merlo AC, Troccoli A, Piredda E, Porto I, Gil Ad V. Myocardial Infarction With Non – obstructive Coronary Arteries: Risk Factors and Associated Comorbidities // Front Cardiovasc Med. 2022 May 2;9:895053. doi: 10.3389/fcvm.2022.895053. PMID: 35586651; PMCID: PMC9108150.
16. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // J Thromb Haemost. 2006 Feb;4 (2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x. PMID: 16420554.
17. Nusbaum JS, Mirza I, Shum J, Freilich RW, Cohen RE, Pillinger MH, Izmirly PM, Buyon JP. Sex Differences in Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Clinical Considerations, and Disease Pathogenesis // Mayo Clin Proc. 2020 Feb;95 (2):384-394. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.09.012. PMID: 32029091.
18. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry // Stroke. 2009;40 (4):1195-203. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.529883.
19. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière PO, Rudant J, Alla F, Zureik M. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study // BMJ. 2016 May 10;353: i2002. doi: 10.1136/bmj.i2002. PMID: 27164970; PMCID: PMC4862376.

**Сведения об авторах и дополнительная информация**

Мовчан Татьяна Владимировна, старший лаборант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.  
 Вереина Наталья Константиновна, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.  
 Хвоцина Татьяна Николаевна, к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института материнства и детства ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России.  
 Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.  
 Статья поступила в редакцию 16.03.2023.

## ОСОБЕННОСТИ ОПЕРАЦИИ АБДОМИНОПЛАСТИКИ В ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОК С МАЛЫМИ И СРЕДНИМИ ПУПОЧНЫМИ ГРЫЖАМИ

Олейник Евгений Васильевич, Аутлев Казбек Меджидович, Николаевский Владислав Вячеславович, Кайгародова Ольга Дмитриевна, Белобородова Арина Романовна, Кручинин Евгений Викторович✉

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

✉ drkru@mail.ru

**Аннотация. Цель.** Улучшение методики хирургического лечения пациенток в позднем послеродовом периоде с деформацией передней брюшной стенки и малым и средними пупочными грыжами.

**Материалы и методы.** Ретроспективно были проанализированы отечественные и зарубежные научные публикации, проспективно были оценены медицинские карты 39 пациенток, с патологией передней брюшной стенки, которые прооперированы в Центре пластической хирургии и косметологии «Лаплас». Была проведена оценка трофических нарушений, осложнений и взяты результаты оценки качества жизни в дооперационном периоде и через 6 месяцев после операции (опросник SF-36 Health Status Survey).

**Результаты.** Заключением является, что самая безопасная техника – лапароскопическая. А способ – внутривнутрибрюшинный, далее предбрюшинный, затем ретромышечный, так как любое рассечение может повредить кровоснабжение и трофику ножки пупка. В результате оказания симультанного оперативного вмешательства женщинам с патологией и деформацией передней брюшной стенки в отдаленном послеродовом периоде и после разработки алгоритма, в практической медицине могут применяться дооперационные специальные методики обследования и коррекции ушивания диастаза в целях предотвращения прогрессии диастаза и сохранения жизнеспособности пупочного стебля. Практическое значение заключается в минимизации количества послеоперационных осложнений и улучшении качества жизни женщин.


**Выводы.** На основе полученных данных при обеих методиках выполнения симультантных операций было выявлено, что при лапароскопической технике и любой из методик – серьезных или частых послеоперационных осложнений не выделено. В основном наблюдалось образование серомы и боли в области операции. Согласно цели исследования было подтверждено улучшение результата по устранению диастаза прямых мышц живота, рубцовых деформаций и различных грыжевых дефектов передней брюшной стенки у пациенток в послеродовом периоде.

**Ключевые слова:** абдоминопластика, диастаз, пупочные грыжи, послеоперационные осложнения, прямая мышца живота, симультанная операция

**Актуальность.** В современной России частота хирургических вмешательств в послеродовом периоде у женщин приблизилась к уровню частоты стран Западной Европы, Азии и США – 29,3% [9]. В группе риска находится треть всех рожавших женщин, что связано с развивающимся послеродовым птозом кожным покровом и развитием диастаза прямой мышцы живота. Данные изменения вызывают снижение коэффициента жизни, в силу развития эстетической и функциональной деформации передней брюшной стенки. Более того, естественное родоразрешение может также приводить к анатомо-физиологическим изменениям в организме в виде грыжевых дефектов передней брюшной стенки, это требует хирургического вмешательства с коррекцией и последующим наблюдением пациенток. Актуальность обращений пациентов с деформацией передней брюшной стенки определяется, прежде всего, распространен-

ностью и социальной значимостью. Грыжи на передней брюшной стенке у людей являются частой патологией, с которой люди живут длительное время [4]. Данный дефект мышечно-апоневротической целостности брюшной стенки требуют коррекции для комфортной жизни, т.к. без лечения заболевание может приводить к серьезным осложнениям, снижению качества жизни и работоспособности [7, 11]. Пациенты с пупочными, троакальными или эпигастральными грыжами и сопутствующим диастазом прямой мышцы живота представляют растущую клиническую проблему. Оптимальное лечение этой сложной ситуации с грыжей является предметом дискуссий в литературе. На данный момент нет достаточного количества исследований на тему операции абдоминопластики у пациентов с пупочной грыжей живота. В этой статье представлены первые работы хирургической техники по устранению птоза

## FEATURES OF ABDOMINOPLASTY SURGERY IN THE LONG-TERM POSTPARTUM PERIOD IN PATIENTS WITH SMALL AND MEDIUM UMBILICAL HERNIAS

Oleinik Evgeniy V., Autlev Kazbek M., Nikolaevsky Vladislav V., Kaygarodova Olga D., Beloborodova Arina R., Kruchinin Evgeniy V. 

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia  
 drkru@mail.ru

**Abstract. Goal.** Analysis of the technique of operations and their postoperative result. Application in practical medicine of surgical treatment methods for patients with pathology and deformity of the anterior abdominal wall in the postpartum period by analyzing statistical data and developing an examination algorithm, surgical correction tactics and features of postoperative management.

**Materials and methods.** Retrospectively, domestic and foreign scientific publications were analyzed, the medical records of 39 patients with anterior abdominal wall pathology who underwent surgery at the Laplace Center for Plastic Surgery and Cosmetology were prospectively evaluated. Trophic disorders and complications were assessed and the results of quality of life assessment in the preoperative period and 6 months after surgery were taken (SF-36 Health Status Survey questionnaire).

**Results.** The conclusion is that the safest technique is laparoscopic. And the method is intraperitoneal, then preperitoneal, then retromuscular, because any dissection can damage the blood supply and trophism of the navel leg. As a result of simultaneous surgical intervention for women with pathology and deformity of the anterior abdominal wall in the distant postpartum period and after the development of the algorithm, preoperative special methods of examination and correction of diastasis suturing can be used in practical medicine in order to prevent the progression of diastasis and preserve the viability of the umbilical stalk. The practical significance lies in minimizing the number of postoperative complications and improving the quality of life of women.

**Conclusions.** Based on the data obtained with both methods of performing simultaneous operations, it was revealed that no serious or frequent postoperative complications were identified with the laparoscopic technique and any of the methods. Basically, there was the formation of seroma and pain in the area of surgery. According to the purpose of the study, an improvement in the result of eliminating diastasis of the rectus abdominis muscles, scar deformities and various hernial defects of the anterior abdominal wall in patients in the postpartum period was confirmed.

**Keywords:** abdominoplasty, diastasis, umbilical hernias, postoperative complications, rectus abdominis, simultaneous surgery

передней брюшной стенки при малой или средней пупочных грыжах [2]. Для проведения была взята наиболее распространенная техника проведения данных хирургических операций – лапароскопическая. 2 методики – SCOLA и ELAR [8]. При технике SCOLA проводится небольшой поперечный разрез 2 см чуть выше лобка с рассечением подкожной клетчатки, пока не достигнет переднего апоневроза прямой мышцы живота. После правильной коррекции диастаза, через шов продолжает приближаться грыжевой дефект и для избавления от него используется специальная полипропиленовая сетка SCOLE, которая располагается в краникаудальном направлении от мечевидного отростка, благодаря этому пупок фиксируется в подкожно-апоневротической плоскости. Методика ELAR с увеличением сетки – это инновационная минимально инвазивная хирургическая процедура для лечения пациентов со сложной грыжей брюшной стенки, включающей пупочные, троакарные и / или эпигастральные грыжи с сопутствующим диастазом прямых мышц живота [9, 12]. Пациент лежит на спине, левая рука отведена в сторону, а правая отведена, видеоэндоскопическое оборудование при этом расположено слева от пациента. Необходимое видеоэндоскопическое оборудование включает камеру, оптику и источник света. Пациенту проводится предоперационная однократная антибиотикопрофилактика.

Вся брюшная полость тщательно стерилизуется и перевязывается. Путь доступа состоит из половины петли слева вокруг пупка, проходящей на 2-3 см краниально по средней линии. Выполняется диатермическое рассечение подкожной клетчатки, при котором в большинстве случаев уже выявляется пупочная, троакарная и/или эпигастральная грыжа. Любая жировая ткань в грыжевом мешке может быть удалена с помощью зажима. Выполняется круговое обнажение пупочной грыжи, и грыжевой мешок вскрывается и иссекается по краю грыжи, отделяя таким образом пупок от фасции. Содержимое грыжевого мешка при пупочной грыже либо перемещается, либо аналогичным образом иссекается. Затем, в зависимости от клинических результатов RAD, передний слой влагалища прямой мышцы обнажается с обеих сторон от мечевидного отростка и простирается на несколько сантиметров ниже пупка. Теперь можно идентифицировать тонкую, как пластина, мембрану RAD, бывшую linea alba. Передний слой влагалища прямой мышцы отделяется с обеих сторон на ширину около 4-5 см от подкожной клетчатки. Используя оптику и источник света видеоэндоскопического оборудования, рассечение выполняется выше разреза кожи под кожей живота, подкожной клетчаткой и передней оболочкой прямой мышцы. Хирург имеет прямой обзор области операции через разрез кожи, но для этого ему нужен

источник света, в то время как два ассистента следят за монитором видеоэндоскопического оборудования, расположенного справа от пациента. После адекватного обнажения передних слоев обоих влагалищ прямых мышц делается разрез ножницами примерно в 2 см от медиального края влагалища прямой мышцы. Разрез проходит с двух сторон от мечевидного отростка до субумбиликальной области, обнажая брюшки обеих прямых мышц. После этого брюшная стенка восстанавливается до нормальной анатомии [10]. С этой целью два резецированных медиальных сегмента переднего слоя влагалища прямой мышцы ушиваются вместе непрерывными, нерассасывающимися петлевыми швами. Это может быть достигнуто с относительно небольшим напряжением благодаря миофасциальному высвобождению. Производится смещение RAD внутрь. Новая белая линия формируется после завершения наложения швов, закрытия всех дефектов и RAD, и обе прямые мышцы восстанавливаются в их положении на средней линии, прилегающей к реконструированной белой линии. Затем следует установка полипропиленовой сетки для увеличения миофасциального высвобождения. Сетка сначала оптимально адаптируется к размеру дефекта в передних слоях влагалищ прямой мышцы. Только после этого сетка подшивается к краю разреза переднего слоя влагалища прямой мышцы, используя непрерывный нерассасывающийся шовный материал. Глубина фасциальных швов должна составлять не менее 1 см по всей длине для обеспечения надежной фиксации сетки. После двусторонней круговой фиксации сетки к краю разреза переднего слоя влагалища прямой мышцы обеспечивается стабильное увеличение дефекта и закрытие RAD после миофасциального освобождения и реконструкции белой линии. Затем между сеткой и подкожной клетчаткой вводится дренаж Редона. После того, как подкожная клетчатка зашита, кожа закрывается внутрикожным швом. Пациенты носят абдоминальный бандаж в течение 6 недель после операции. Дренаж удаляют после того, как через 24 часа выработка жидкости составит менее 30 мл. Из способов доступа были описаны боковой доступ, при котором контрольное боковое кровоснабжение пупка не прерывалось, после чего вводилась пупочная имплант-сетка композитная с кольцом памяти формы. При боковом доступе, но рассеченном в ретромышечной и предбрюшинной плоскости накладывалась сетка. Также был срединный лапаротомный разрез выше пупка без сетки с нерассасывающимися швами.

**Цель исследования.** Улучшение методики хирургического лечения пациенток в отдаленном послеродовом периоде с деформацией передней брюшной стенки и малым и средними пупочными грыжами.

**Материалы и методы.** В данное исследование включен анализ стационарного лечения и послеоперационного наблюдения 39 пациенток с данной патологией, которые прооперированы в Центре пластической хирургии и косметологии «Лаплас». Проведена оценка ранних трофических нарушений, приживление кожно-жировых

лоскутов и т. д. (ишемия/некроз пупочного стебля, краевая ишемия/некроз абдоминального лоскута, возникновение послеоперационных сером/гематом в зоне оперативного вмешательства). Проанализировано качество жизни в дооперационном периоде и через 6 месяцев после операции (опросник SF-36 Health Status Survey). Обработка материалов данного исследования проводилась с применением пакета статистических прикладных программ IBM SPSS Statistics 19 с использованием непараметрических методов статистического анализа (применение критерия Манна-Уитни). Для количественных величин рассчитывали среднее значение (M) и стандартную ошибку средней (m). Для выявления взаимосвязи признаков вычисляли коэффициенты корреляции Спирмена. При интерпретации результатов статистического анализа величина уровня значимости (p), равная 0,05, принята за критическую, а также программ статистического анализа Microsoft Excel.

#### **Результаты исследования и их обсуждение.**

Выводом является, что самая безопасная техника – лапароскопическая. А способ – внутрибрюшинный, далее предбрюшинный, затем ретромышечный т. к. любое рассечение может повредить кровоснабжение и трофику ножки пупка. При методике SCOLA случаев некроза и рецидива не было. Серьезных осложнений не выявлено, было случая расхождения мышц живота и предбрюшинная гематома, серома. Методика ELAR – в основном послеоперационных осложнений не наблюдалось, у двух пациентов было вторичное послеоперационное кровотечение без идентифицируемого источника кровотечения, у одного пациента с циррозом печени и портальной гипертензией, а у другого пациента, получавшего лечение ингибиторами агрегации тромбоцитов. 20,8% жаловались на боли в области операции, у 5 процентов была серома. В результате оказания simultанного оперативного вмешательства женщинам с патологией и деформацией передней брюшной стенки в отдаленном послеродовом периоде и после разработки алгоритма в практической медицине могут применяться дооперационные специальные методики обследования и коррекции ушивания диастаза в целях предотвращения прогрессии диастаза и сохранения жизнеспособности пупочного стебля [1, 3]. Практическое значение заключается в минимизации количества послеоперационных осложнений и улучшения качества жизни женщин.

При обеих методиках выполнения simultанных операций было выявлено, что при лапароскопической технике и любой из методик – серьезных или частых послеоперационных осложнений не выявлено [13]. В основном наблюдалось образование серомы и боли в области операции. Согласно цели исследования было подтверждено улучшение результата по устранению диастаза прямых мышц живота, рубцовых деформаций и различных грыжевых дефектов передней рюшной стенки у пациенток в послеродовом периоде. Кроме того, снижение послеоперационных осложнений (таблица 1).

**Таблица 1** – Послеоперационные осложнения

Осложнения	Результаты исследования	Данные научной литературы (Lari, 2018/ Person, 2021)	Критерий Мана-Утни
Серома	2%	4,3-9,8%	P < 0,05
Некроз пупка	6,8%	9,6-15,4%	P < 0,05
Предбрюшинные гематомы	Не обнаружено	5,3-6,2%	P < 0,05
Нагноение	Не обнаружено	2,8-4,1%	P < 0,05

Согласно опроснику «SF-36 Health Status Survey» наблюдается положительная динамика в послеоперационном периоде через год и повышается качество жизни пациентов от 68,9 баллов до 81,9 баллов (таблица 2).

**Таблица 2** – Качество жизни по опроснику «SF-36 Health Status Survey»

Параметр	До операции	После операции	Критерий Мана-Утни
Физическое состояние здоровья	33,6 балла	37,2 балла	P < 0,05
Психическое состояние здоровья	35,3 балла	44,7 балла	P < 0,05
Качество жизни суммарное	68,9 балла	81,9 балла	P < 0,05

**Заключение.** На основе полученных данных при обеих методиках выполнения симультантных операций было выявлено, что при лапароскопической технике и любой из методик – серьезных или частых послеоперационных осложнений не выделено. В основном наблюдалось образование серомы и боли в области операции. Согласно цели исследования было подтверждено улучшение результата по устранению диастаза прямых мышц живота, рубцовых деформаций и различных грыжевых дефектов передней рюшной стенки у пациенток в послеродовом периоде.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

- Агапов Д. Г. Современные аспекты абдоминопластики / Д. Г. Агапов, А. В. Побережная, Х. Р. М. Мазен // Sciences of Europe. – 2017. – № 17-2 (17). – С. 15-20.
- Аутлев К. М. Влияние метаболического синдрома на грыжеобразование у пациентов с морбидным ожирением / К. М. Аутлев, И. В. Медведева, Е. В. Кручинин [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2017. – Т. 18, № 2 (90). – С. 140-142.
- Кручинин Е. В. Изменения овариально-менструального цикла у пациенток с морбидным ожирением в результате бариатрических операций / Е. В. Кручинин, К. М. Аутлев, Е. Л. Янин // Анналы хирургии. – 2015. – № 3. – С. 24-28.
- Магеррамов Д. М. Хирургическая коррекция деформаций передней брюшной стенки. Реальность и перспективы / Д. М. Магеррамов, У. Ш. Медеубеков // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – № 1 (50). – С. 48-54.
- Плегунова С. И. Варианты техник в абдоминопластике: исторический экскурс и современный взгляд на расположение операционных разрезов / С. В. Плегунова, В. А. Зотов, О. О. По-

бережная // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018. – Т. 3. – № 1. – С. 77-89.

- Попов К. О. Анализ осложнений формирования пупочной области при абдоминопластике с транспозицией пупка / К. О. Попов, В. А. Зотов, И. В. Назаров, А. С. Сафарова // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2022. – Т. 5, № 5. – С. 37-41. – DOI 10.34852/GM3CVKG.2022.17.48.006.
- Хашимов Б. Б. Частота возникновения грыж передней брюшной стенки у пациентов с морбидным ожирением / Б. Б. Хашимов, К. М. ж. Аутлев, Е. В. Кручинин [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 3 (147). – С. 107-110.
- Köckerling, F. Endoscopic-assisted linea alba reconstruction / F. Köckerling, M. Damianos Botsinis, C. Rohde, W. Reinhold, C. Schug-Pass // Eur Surg, 2018. – V. 49. – I. 2. – P. 71-75.
- Lari, A. Abdominoplasty with simultaneous laparoscopic umbilical hernia repair: A practical approach to preserve the umbilical vascularization / A. Lari, P. Curings, H. Person, H. Demian, F. Braye, J. Mabrut, A. Mojallal, H. Shipkov // Annales de Chirurgie Plastique Esthétique, 2019. – V. 64. – I. 3. – P. 237-244.
- Marlo Paggi Claus C., Subcutaneous onlay laparoscopic approach (scola) for ventral hernia and rectus abdominis diastasis repair: technical description and initial results / C. Marlo Paggi Claus, F. Malcher, L. Cavazzola, M. Furtado, A. Morrell, M. Azevedo, L. Guimarães Meirelles, H. Santos, R. Garcia // Arq Bras Cir Dig, 2018. – V. 31. – I. 4. – e1399.
- Nahabedian, M. Y. Management Strategies for Diastasis Recti / M. Y. Nahabedian // Semin Plast Surg, 2018. – V. 32. – I. 3. – P. 147-154.
- Person H., Techniques of Concomitant Abdominoplasty and Umbilical Hernia Repair / H. Person, A. Mojallal, F. Braye, H. Shipkov // Aesthetic Surgery Journal, 2021. – V. 41. – I. 7. – P. NP831-NP839.
- Sood, R. Mesh Repair of Rectus Diastasis for Abdominoplasty is Safer than Suture Plication / R. Sood, L. E. Janes, N. Shah, D. C. Sasson, M. F. Ellis, G. A. Dumanian // Plast Reconstr Surg Glob Open, 2021. – V. 9. – I. 8. – e3721.

**Сведения об авторах и дополнительная информация**

Олейник Евгений Васильевич, врач-пластический хирург, соискатель кафедры хирургии и урологии с курсом эндоскопии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.  
 Аутлев Казбек Меджидович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой хирургии и урологии с курсом эндоскопии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.  
 Николаевский Владислав Вячеславович, студент института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.  
 Кайгародова Ольга Дмитриевна, студентка института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.  
 Белобородова Арина Романовна, студентка института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.  
 Кручинин Евгений Викторович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей хирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.  
 Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.  
 Статья поступила в редакцию 20.03.2023.

## ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ САРКОПЕНИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В Г. ТЮМЕНЬ

Туровина Елена Фаридовна<sup>1</sup>✉, Логинова Наталья Валерьевна<sup>2</sup>,  
Клещевникова Татьяна Михайловна<sup>3</sup>, Елфимова Ирина Валерьевна<sup>1</sup>,  
Перетягина Наталья Романовна<sup>1</sup>, Тюменцева Наталья Валентиновна<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

<sup>2</sup> Департамент здравоохранения Тюменской области, Тюмень, Россия

<sup>3</sup> Городская поликлиника № 12, Тюмень, Россия

✉ e\_turov@mail.ru

**Аннотация.** Вопросы оптимизации ранней диагностики саркопении, а также разработки комплексных лечебно-профилактических подходов являются актуальными и требуют детальных клинических исследований.

**Материалы и методы.** Всего обследовано 230 человек: 60-74 лет – 196 человек, 75 лет и старше – 34 человека возраста. Все граждане, подписавшие информированное согласие обследованы по протоколу Европейского консенсуса по саркопении.

**Результаты.** Проведенное исследование показало, что «физически не активными» себя считают 4,6% женщин в возрасте 60-74 лет и 9,3% женщин в возрасте старше 75 лет, у мужчин 1% и 4,6% соответственно ( $p < 0,05$ ). Из анамнеза заболеваний выявлено, что только лишь 15% пожилых лиц и 10% лиц старческого возраста считают себя здоровыми. Наличие нескольких заболеваний 36% лиц 60-75 лет и 34% старше 75 лет. При оценке мышечной силы в группе пожилых лиц динапения выявлена у 18,3% женщин и 15,6% мужчин. В группе старше 75 лет снижение мышечной силы определено чаще, чем в предыдущей возрастной группе ( $p < 0,05$ ). В нашем исследовании получена отрицательная корреляционная зависимость между возрастом и силой мышц ( $p < 0,000$ ), а также определено уравнение регрессии. Выявленная частота снижения силы преобладает в обеих группах над частотой снижения мышечной массы.

**Заключение.** Выявлена закономерность, согласно которой, по мере старения лиц в возрасте старше 60 лет, отмечены изменения силы мышц и физической активности на фоне полиморбидности, связанной с накоплением хронических заболеваний. Необходимо дальнейшее исследование о влиянии конкретных хронических заболеваний на прогрессирование саркопении и старческой астении. Это важно для разработки более эффективных методов предотвращения саркопении у пожилых людей.

**Ключевые слова:** саркопения, пресаркопения, пожилое население, биоимпедансметрия, Тюменская область

Экспертами Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People – EWGSOP) предложено «рабочее» определение термина «саркопения» – как синдрома, характеризующегося прогрессирующей потерей скелетной мышечной массы и мышечной силы, приводящей к снижению качества жизни, повышению риска инвалидности и смертности [6, 7]. Данные по распространенности данного явления в зарубежных исследованиях имеют существенную вариабельность и зависят от применяемой диагностической технологии (биоимпедансметрия или технологии рентгеновской визуализации). Недавнее исследование с использованием критериев EWGSOP пожилых людей (средний возраст 67 лет), проживающих в Великобритании, показало, что саркопенией страдают 4,6% мужчин и 7,9% женщин [8]. В других странах распространенность саркопении варьировалась от 2,5% до 28,0%

у мужчин и от 2,3% до 11,7% у женщин, и большая была там – где исследование проведено с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [9, 10, 11].

Согласно различным исследованиям по распространенности пресаркопении, известно, что данному состоянию также больше подвержены мужчины в возрасте от 60 лет, а женщины – после 80 лет. Данные по распространенности саркопении в России крайне противоречивы [3, 4]. Между тем, выявление и последующая профилактика этого состояния могут быть объективным обоснованием для оптимизации физической активности не только у лиц пожилого и старческого возраста, но даже на уровне зрелого возраста [1]. Вопросы оптимизации ранней диагностики саркопении, а также разработки комплексных лечебно-профилактических подходов являются актуальными и требуют детальных клинических исследований.

## THE FIRST RESULTS OF ASSESSING THE PREVALENCE OF SARCOPENIA IN THE ELDERLY IN THE CITY OF TYUMEN

Turovinina Elena F.<sup>1</sup>✉, Loginova Nataliya V.<sup>2</sup>, Kleshchevnikova Tatyana M.<sup>3</sup>, Elfimova Irina V.<sup>1</sup>, Peretyagina Nataliya R.<sup>1</sup>, Tumenцева Nataliya V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>2</sup> Department of Health of the Tyumen Region, Tyumen, Russia

<sup>3</sup> City Polyclinic No. 12, Tyumen, Russia

✉ e\_turov@mail.ru

**Abstract.** *The issues of optimizing the early diagnosis of sarcopenia, as well as the development of comprehensive therapeutic and preventive approaches are relevant and require detailed clinical studies.*

**Materials and methods.** *A total of 230 people were examined: 60-74 years – 196 people, 75 years and older – 34 people of age. All citizens who signed the informed consent were examined according to the protocol of the European Consensus on Sarcopenia.*

**Results.** *The study showed that 4.6% of women aged 60-74 years and 9.3% of women aged over 75 years consider themselves «physically inactive», in men 1% and 4.6%, respectively ( $p < 0.05$ ). From the history of diseases, it was revealed that only 15% of the elderly and 10% senile people consider themselves healthy. The presence of several diseases is 36% of people 60-75 years old and 34% over 75 years old. When assessing muscle strength in the elderly group, dinapenia was detected in 18.3% of women and 15.6% of men. In the group over 75 years of age, a decrease in muscle strength was determined more often than in the previous age group ( $p < 0.05$ ). In our study, a negative correlation was obtained between age and muscle strength ( $p < 0.000$ ), and a regression equation was determined. The revealed frequency of decrease in strength prevails in both groups over the frequency of decrease in muscle mass.*

**Conclusion.** *A pattern was revealed according to which, as people aged over 60 years old, changes in muscle strength and physical activity were noted against the background of polymorbidity associated with the accumulation of chronic diseases. Further research is needed on the effect of specific chronic diseases on the progression of sarcopenia and senile asthenia. This is important for the development of more effective methods to prevent sarcopenia in the elderly.*

**Keywords:** *sarcopenia, pre-sarcopenia, elderly population, bioimpedancemetry, Tyumen region*

**Материалы и методы.** В основу настоящего исследования положен анализ результата обследования 230 человек. По возрастным категориям обследуемые были разделены на лиц пожилого (60-74 лет) – 196 человек и старческого (75 лет и старше) – 34 человека возраста.

Все граждане, подписавшие информированное согласие на обследование и включение их информации в базу научных данных, обследованы по протоколу Европейского консенсуса по саркопении [6], включая определение скорости ходьбы и биоимпедансметрию (аппарат Имбоди, Корея), и заполнение опросника SarQoL [2]. Место проведения обследования – г. Тюмень.

Критерии включения: наличие подписанного добровольного информированного согласия, соответствие возрастному критерию, отсутствие острых инфекционных заболеваний, обострения хронических неинфекционных заболеваний, отсутствие психических заболеваний.

Критерии исключения: сахарный диабет, наличие психического заболевания, наличие острого инфекционного заболевания и обострения неинфекционного заболевания, любое острое состояние, требующее оперативного вмешательства или неотложной и скорой помощи.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистических программ «Statistica 10.0». Для сравнения количественных признаков двух независимых групп по одному признаку применен критерий

Манна-Уитни для (U). Сравнение показателей, полученных разными методами, проводилось с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для парных величин. Анализ взаимосвязи количественных признаков проведен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Проведенное исследование показало, что женщины пожилого возраста при применении опросного метода в 25% случаев оценивают свою физическую активность как высокую и в 31% случаев – как среднюю. В старческой возрастной группе женщины (75 лет и более) также субъективно оценивают свою физическую активность как «высокую» и «среднюю» соответственно в 21% и 31% случаев.

Мужчины в возрастной группе старше 75 лет свою активность как «высокая» оценивают лишь в 9,4% случаев. При этом «физически не активными» себя считают 4,6% женщин в возрасте 60-74 лет и 9,3% женщин в возрасте старше 75 лет. Среди мужчин данный показатель определен в 1% и 4,6% соответственно ( $p < 0,05$ ) (рисунок 1).

Известно, что полиморбидность патологических состояний определяется как наличие двух и более хронических заболеваний по времени совпадающих у одного и того же пациента. Для людей пожилого и старческого возраста характерны не только наличие нескольких хронических заболеваний, но и снижение функциональной активности на фоне патологических



состояний, обусловленных возрастзависимыми факторами.

Действительно, при исследовании анамнеза заболеваний выявлено, что только лишь 15% пожилых лиц и 10% лиц старческого возраста считают себя здоровыми. Преимущественно отмечали наличие нескольких заболеваний 36% лиц 60-75 лет и 34% старше 75 лет. Только наличие болезней системы кровообращения отметили 31,6% из группы 60-75 лет, и 41% из группы старше 75 лет. Второй по встречаемости отмечали группу болезней эндокринной системы – 9,7% из лиц 60-75 лет и 10% лиц старше 75 лет (рисунок 2).

Согласно Европейскому консенсусу по саркопении (2010), под этим термином понимают уменьшение мышечной массы тела и снижение функции мышц (силы и производительности), обусловленные возрастными нейрогуморальными сдвигами, нарушениями питания или мышечным катаболизмом [7]. В сентябре 2016 г. диагноз «саркопения» был официально включен в дополненную 10-ю международную классификацию болезней (МКБ-10) под кодом M62.84.

В зависимости от тяжести состояния пациента и количества имеющихся диагностических критериев различают [6, 7]:

- Пресаркопению (легкая степень). Снижена только мышечная масса.
- Саркопению (средняя степень). Снижена мышечная масса, сила или функция.
- Тяжелую саркопению. Снижены все 3 параметра (масса, функция и сила мышц) (таблица 1).

Таблица 1 – Критерии диагностики саркопении по EWGSOP2

<b>Вероятная саркопения идентифицируется по критерию 1.</b>
<b>Диагноз подтверждается дополнительной документацией критерия 2.</b>
<b>Если все критерии 1, 2 и 3 соблюдены, саркопения считается тяжелой.</b>
1. Низкая мышечная сила
2. Низкое количество или качество мышц
3. Низкая физическая работоспособность

Наше исследование выявило, что при оценке мышечной силы по показателю динамометрии кисти правой руки определено в группе 60-75 лет снижение данного показателя у 18,3% женщин и 15,6% мужчин. В группе старше 75 лет снижение мышечной силы определено чаще, чем в предыдущей возрастной группе – у 55% женщин и 50% мужчин ( $p < 0,05$ ).

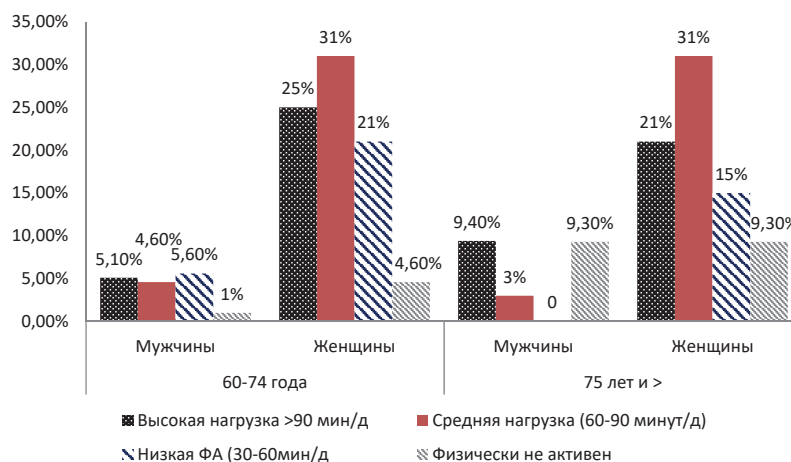


Рисунок 1 – Оценка физической активности обследованных лиц пожилого и старческого возраста

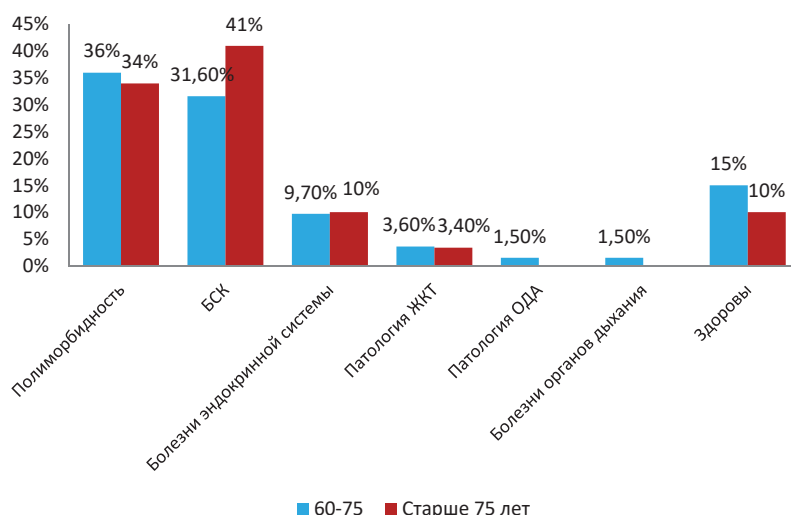


Рисунок 2 – Анализ анамнеза по заболеваниям в обследованных группах

Физиологическая активность человека находится в зависимости от возраста, состава тела, пола, наличия функциональных изменений при патологических состояниях. С возрастом человек теряет мышечную массу и, следовательно, уменьшается сила его мышц.

В нашем исследовании получена отрицательная корреляционная зависимость между возрастом и силой мышц ( $p < 0,000$ ), а также определено уравнение регрессии (рисунок 3.).

Снижение мышечной массы по биоимпедансметрии определено в группе пожилого возраста женщин в 6,2% случаев, у мужчин 5,1%. В группе ли старше 75 лет снижение мышечной массы выявлено у женщин в 7,6% случаев, у мужчин в 7,8% случаев. Выявленная частота снижения силы преобладает в обеих группах над частотой снижения мышечной массы, и этот факт нами расценивается как обоснование применения на дальнейших этапах исследования «золотого стандарта» диагностики саркопении – абсорбционного денситометрии.

В пожилом возрасте появляется множество нарушений, ассоциированных с возрастом, которые можно



**Рисунок 3** – Диаграмма рассеяния для показателей динамометрии (правая рука) в зависимости от возраста, с коэффициентом корреляции и уравнением регрессии

сгруппировать в группу «возраст-зависимые состояния». В отличие от официально существующих «возраст-зависимых заболеваний», где требуется лечение и реабилитация, на стадии возраст-зависимых состояний может сработать профилактическая стратегия и восстановительная медицина. Одним из таких состояний может быть саркопения. Саркопения – это синдром, который характеризуется прогрессирующей генерализованной потерей массы и силы скелетных мышц и сопровождающийся повышением риска таких неблагоприятных исходов, как инвалидность, ухудшение качества жизни и смертность. Более того, саркопения может рассматриваться как самостоятельный маркер снижения продолжительности жизни [3].

Важнейшая составляющая здорового образа жизни – двигательная активность, занятия физкультурой, не зависимо от возраста. В литературе часто встречается убеждение, что регулярная физическая активность связана с 30-процентным снижением риска смертности от всех причин. Также проведенные мета-анализы демонстрируют четкую взаимосвязь между физической активностью и долголетием: чем больше и активнее человек занимается физкультурой, тем дольше он живет и тем выше качество его жизни [4].

Но в чем же конкретно это преимущество перед лицами, которые не занимаются регулярной физической активностью? Благодаря новым техническим возможностям возможно оценить влияние изменений отдельных компонентов состава организма на состояние здоровья жителей Тюменской области. Ранее установлено, что снижение мышечной массы тела имеет большее прогностическое значение, чем изменения в количестве жировой ткани [10]. Также показано, что изменения в тощей и мышечной массе тела у больных может подвергаться восстановлению простыми

доступными методами, такими как дозированная физическая нагрузка [5]. В настоящее время определяющее значение в оценке состояния, прогнозе продолжительности жизни, с нашей точки зрения, имеет наличие и степень выраженности мышечного истощения (саркопении) у населения. Особенно в группе лиц старшего возраста.

**Заключение.** На данном этапе выявлена закономерность, согласно которой, по мере старения лиц в возрасте старше 60 лет, отмечены изменения силы мышц и физической активности на фоне полиморбидности, связанной с накоплением хронических заболеваний.

Нами подтверждается закономерность возрастного снижения повседневной активности пожилых людей, а также снижения мышеч-

ной силы в возрасте старше 60 лет. Выявлено усугубление проявления саркопении у лиц старческого возраста по сравнению с людьми пожилого возраста. На основе полученных результатов исследования с практической точки зрения представляется возможным решить вопросы предотвращения патологического старения на ранних этапах, применяя немедикаментозные профилактические мероприятия и восстановительные технологии.

Необходимо дальнейшее исследование о влиянии конкретных хронических заболеваний на прогрессирующее саркопении и старческой астении. Это важно для разработки более эффективных методов предотвращения саркопении у пожилых людей.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Плещёв И. Е., Ачкасов Е. Е., Николенко В. Н., Шкрёбко А. Н., Санькова М. В. Персонализация физической реабилитации пожилых мужчин с саркопенией // Вестник восстановительной медицины. 2022. Т. 21. № 6. С. 9-18.
2. Сафонова Ю. А., Лесняк О. М., Баранова И. А., Сулейманова А. К., Зоткин Е. Г. Русский перевод и валидация SARQOL® – Опросника качества жизни для пациентов с саркопенией // Научно-практическая ревматология. 2019. Т. 57. № 1. С. 38-45.
3. Солгалова С. А., Кечеджиева С. Г. Саркопения как фактор риска заболеваемости и смертности у лиц пожилого и старческого возраста // Клиническая геронтология. 2021. Т. 27. № 11-12. С. 44-56.
4. Хорошилов И. Е. Саркопения у больных: возможности диагностики и перспективы лечения // Лечащий врач. 2017. № 8. С. 36.
5. Шишина Е. В., Медведева И. В., Туровина Е. Ф., Аверин С. О. Динамика физиологических показателей организма на фоне разгрузочно-диетического питания и оздоровительной физкультуры в условиях санатория // Человек. Спорт. Медицина. 2018. Т. 18. № 3. С. 135-143.

6. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on Sarcopenia in older people. *Age Ageing*. 2010;39 (4):412-23.
7. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48 (1):16-31.
8. Dzerovych N. I. 2019 European recommendations on sarcopenia diagnosis // Боль. Суставы. Позвоночник. 2019. Т. 9. № 4. С. 257-261.
9. Gao Q, Hu K, Yan C, Zhao B, Mei F, Chen F, Zhao L, Shang Y, Ma Y, Ma B. Associated Factors of Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021 Nov 27;13 (12):4291.
10. Martinez BP, Batista AKMS, Gomes IB, Olivieri FM, Camelier FWRC, Camelier AA. Frequency of sarcopenia and associated factors among hospitalized elderly patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:108.
11. Wang, J., Liu, C., Zhang, L. et al. Prevalence and associated factors of possible sarcopenia and sarcopenia: findings from a Chinese community-dwelling old adults cross-sectional study. *BMC Geriatr* 22, 592 (2022).

**Сведения об авторах и дополнительная информация**

Туровина Елена Фаридовна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой медицинской профилактики и реабилитации.

Логонова Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент, департамент здравоохранения Тюменской области, директор.

Клещевникова Татьяна Михайловна, Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Городская поликлиника № 12», главный врач.

Елфимова Ирина Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России доцент кафедры медицинской профилактики и реабилитации.

Перетягина Наталья Романовна, кандидат медицинских наук, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, доцент кафедры медицинской профилактики и реабилитации.

Тюменцева Наталья Валентиновна, Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Городская поликлиника № 12», заведующий сектором внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, врач-невролог.

Источник финансирования. Исследование выполнено на инициативной основе, обследование пациентов проводилось в рамках обязательного медицинского страхования.

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

*Статья поступила в редакцию 02.03.2023.*

## ПРОФИЛАКТИКА ВПЧ-ИНФЕКЦИИ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕНЩИН

Чегус Лариса Алексеевна<sup>1</sup>✉, Каспарова Анжелика Эдуардовна<sup>1</sup>, Чёрная Екатерина Евгеньевна<sup>1</sup>, Семенченко Сергей Иванович<sup>1,2</sup>, Меньших Оксана Ивановна<sup>2</sup>, Хадирнебиева Фаина Рафиidinовна<sup>1</sup>, Канабаев Александр Владимирович<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

<sup>2</sup> Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия

✉ lchegus@mail.ru

**Аннотация. Цель.** Оценить эффективность специфической профилактики ВПЧ-инфекции и репродуктивное здоровье у молодых женщин, вакцинированных на этапе становления менструальной функции.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование 126 пациенток в условиях женской консультации Окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска. Пациентки были разделены на две группы: 1 группа – ВПЧ вакцинированные ( $n = 72$ ), 2 группа – ВПЧ не вакцинированные ( $n = 54$ ). Статистическая обработка выполнялась в пакете программ SPSS, пакета анализа MICROSOFT EXSEL, а также с использованием программы StatTech 2.8.8 (разработчик – ООО «Статтех» 2020, Россия).

**Результаты.** Полученные данные показали, что специфическая вакцинация от ВПЧ инфекции у молодых женщин до дебюта половой жизни влияет на показатели их репродуктивного здоровья, снижает частоту нарушений менструальной функции, воспалительных изменений урогенитальной области, неоплазии и рака шейки матки, при этом табакокурение в 15 раз, а инфекция, вызванная хламидиями – в 8 раз, статистически значимо повышают риски изменений в жидкостной онкоцитологии (HSIL, LSIL, ASC-US), а значит и патологии шейки матки, в 15,16 раза, а инфекция, вызванная хламидиями – в 7,86 раза.

**Заключение.** Полученные результаты говорят о необходимости проведения и расширения комплекса профилактических мероприятий (осмотров), даже в группе женщин, получивших специфическую профилактику от ВПЧ, особенно при наличии жалоб на патологические выделения из половых путей, нарушение менструальной функции, бесплодие и др.

**Ключевые слова:** фоновые заболевания, шейка матки, вакцинопрофилактика, ВПЧ-инфекция

**Актуальность.** Проблема репродуктивного здоровья женского населения на сегодняшний день является приоритетной задачей в здравоохранении Российской Федерации. Основными критериями качества являются такие показатели как заболеваемость и смертность [1].

Шейка матки занимает особое место в репродуктивной системе женского организма, так как имеет структурно-функциональные особенности. Рак шейки матки занимает третье место после рака молочной железы и рака эндометрия несмотря на современные достижения, и тем самым остается одной из важных проблем в здравоохранении. На сегодняшний день идет тенденция к повышению заболеваемости раком шейки матки у женщин репродуктивного возраста [2, 3].

Одной из основных этиологических причин развития рака шейки матки является вирус папилломы человека (ВПЧ). Большинство инфекций, вызванных ВПЧ, безвредны и их элиминация проходит спонтанно под воздействием иммунной системы, однако ВПЧ высокого онкогенного риска при интеграции и персистенции в ядре клетки базального слоя эпителия может вызвать рак шейки матки, вульвы, влагалища, заднего прохода, полового члена и ротоглотки. Вирус поражает

исключительно эпителий и продуцирует новые вирусные частицы только полностью в зрелых эпителиальных клетках. ВПЧ инфекция нарушает клеточный цикл, тем самым способствуя неконтролируемому делению клеток и накоплению генетических повреждений [4, 5].

Благодаря появлению метода ДНК-гибридизации, направленной на идентификацию типа ВПЧ, были выявлены вирусы низкого и высокого онкогенного риска. Значительная часть населения земного шара инфицирована ВПЧ-инфекцией, при этом в этиологии злокачественной трансформации эпителия шейки матки участвуют ВПЧ высокого онкогенного типа, и частота их выявления составляет около 5% всех случаев неоплазий. В настоящее время доказано, что методом специфической эффективной профилактики неоплазии урогенитальной области как мужчин, так и женщин является вакцинация вакцинами против ВПЧ. Для этой цели в мире созданы двухвалентные, четырехвалентные и девятивалентные вакцины, которые с доказанной эффективностью предупреждают развитие цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака [6].

Профилактические вакцины против ВПЧ продемонстрировали высокую безопасность и эффективность

## HPV INFECTION PREVENTION AND FEMALE REPRODUCTIVE FUNCTION

Chegus Larisa A.<sup>1</sup>, Kasparova Anzhelika E.<sup>1</sup>, Chernaya Ekaterina E.<sup>1</sup>, Semenchko Sergei I.<sup>1,2</sup>, Menshih Oksana I.<sup>2</sup>, Khadirnebayeva Faina R.<sup>1</sup>, Kanabayev Aleksandr V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

<sup>2</sup> District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

✉ lchegus@mail.ru

**Abstract. Aim.** To evaluate the efficacy of specific prophylaxis against HPV infection and reproductive health in young women vaccinated at the stage of formation of menstrual function.

**Materials and methods.** A prospective study of 126 patients was carried out in the maternity clinic of the District Clinical Hospital of Khanty-Mansiysk. The patients were divided into two groups: Statistical processing was done using SPSS, a MICROSOFT EXCEL analysis package, and StatTech 2.8.8. program (developer: StatTech 2020, Russia).

**Results.** The data obtained have shown that specific vaccination against HPV infection in young women before their sexual debut influences the indicators of their reproductive health, reduces the incidence of menstrual disorders, inflammatory changes in the urogenital area, neoplasia and cervical cancer, while tobacco smoking 15-fold and chlamydia-induced infection 8-fold statistically significantly increased the risks of fluid oncocytopathology changes (HSIL, LSIL, ASC-US) and hence cervical pathology by 15.16-fold, and chlamydia-induced infection by 7.86-fold.

**Conclusion.** The results obtained suggest that a set of preventive measures (examinations) should be performed and expanded, even in the group of women who have received specific prophylaxis against HPV, especially in the presence of complaints of pathological discharge from the genital tract, menstrual dysfunction, infertility, etc.

**Keywords:** background diseases, cervix, vaccine prophylaxis, HPV infection

против персистирующих ВПЧ-инфекций, предраковых заболеваний и инвазивного рака шейки матки, а программы вакцинации против ВПЧ оказались экономически эффективными по всему миру. В странах с высоким уровнем дохода демонстрируется снижение распространенности ВПЧ и предраковых заболеваний шейки матки, это связано прежде всего с хорошо развитыми и зарекомендовавшими себя национальными финансируемыми программами вакцинации против ВПЧ [7, 8].

В Ханты-Мансийском автономном округе – Югре (ХМАО) иммунизация против ВПЧ-инфекции проводилась девочкам 12-14 лет в рамках программы, финансируемой за счет средств субъекта Российской Федерации. Поливалентная (квадριвалентная) вакцина против ВПЧ была приобретена в рамках реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в 2008 году. Основной целью программы было для снижения онкологической заболеваемости репродуктивной сферы. На закупку препарата было направлено около 42 млн рублей, в округе проведена вакцинация двум тысячам девочкам-подросткам, из них 300 девочек вакцинированы в г. Ханты-Мансийске [9].

**Цель.** Целью данной работы явилось оценить репродуктивную функцию женщин после специфической профилактики ВПЧ-инфекции на этапе становления менструальной функции.

**Материалы и методы.** Методом сплошной выборки было организовано и проведено проспективное исследование 126 пациенток. Данные контингент женщин был обследован в женской консультации Окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска. Пациентки были разделены на две группы: 1 группа (основная) – вакцинированные против ВПЧ (n = 72), 2 группа (контрольная) – отсутствие вакцинации против ВПЧ (n = 54) женщины. На первом этапе исследования были вос-

становлены списки девочек, которым в 12-14 лет была проведена иммунизация против ВПЧ, которым в период реализации региональной программы (2008-2012 гг.) была проведена вакцинация 4-х валентной вакциной по схеме 0-2-6 месяцев – 300 человек. На втором этапе работы были отобраны 72 молодых женщин, которые были вакцинированы против ВПЧ, проживали по настоящее время в городе Ханты-Мансийске и согласились участвовать в оценке их репродуктивного здоровья. В группу контроля были включены женщины 26-28 лет путем сплошной выборки за 2021 год. Все пациентки, принимавшие участие в исследовании, были информированы о проводимом исследовании и подписали добровольное согласие. Критерии включения в группы был только факт наличия или отсутствия иммунизации против ВПЧ. Возраст женщин был сопоставим в обеих группах обследованных.

Статистическая обработка выполнялась в пакете программ SPSS, пакете анализа MICROSOFT EXCEL, а также с использованием программы StatTech 2.8.8 (разработчик – ООО «Статтех» 2020, Россия). Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых.

**Результаты.** При анализе анамнестических данных все пациентки, принимавшие участие в исследовании, имели возраст 27 (26-28) лет. Из антропометрических характеристик обследуемых женщин были проанализированы такие показатели как: рост – который составлял 163 (161-165) см в группе ВПЧ вакцинированных и 164 (162-165) см во группе контроля – невакцинированных. Средние показатели массы тела в исследуемых группах были идентичными и составили 62 (52-72) кг.

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза было выявлено, что менархе во всех исследуемых группах было с 13 (12-14) лет. Частые менструации с интервалом менее 24 дня встречались у 1 (1,4%) и 3 (5,5%) женщин основной и контрольной групп, данные не имели статистической значимости ( $\chi^2 = 1,743$ ;  $p = 0,187$ ). Следует отметить, что и длительный интервал более 38 дней чаще встречался в группе невакцинированных женщин – у 4 (7,4%), против 1 (1,4%) случаев в группе контроля ( $\chi^2 = 1,111$ ;  $p = 0,292$ ). Длительность менструации более 8 дней не встречалось в группе вакцинированных женщин, однако в группе невакцинированных длительные менструации имели 5 (9,2%) женщин, данные имели статистически значимые различия ( $\chi^2 = 3,905$ ;  $p = 0,049$ ).

Начало половой жизни и количество половых партнеров в исследуемых группах было сопоставимо. Так, дебют половой жизни у ВПЧ вакцинированных был 18 (18-19) лет и 18 (17-19) у ВПЧ невакцинированных женщин, количество половых партнеров за период половой жизни в обеих исследуемых группах было 2 (2-4) соответственно.

Наследственность у многих обследованных была отягощена по онкологическим заболеваниям. Так в группе привитых от ВПЧ инфекции данный показатель составил 26,4% ( $n = 19$ ), у не привитых – 33,3% ( $n = 18$ ). Из вредных привычек в обследуемых группах превалировало курение сигарет – у вакцинированных 22,2% ( $n = 16$ ), у невакцинированных – 40,7% ( $n = 22$ ) ( $\chi^2 = 5,02$ ;  $p = 0,03$ ).

По национальности среди привитых встречались чаще русские 73,6% ( $n = 53$ ), и далее в порядке убывания: ханты – 11,1% ( $n = 8$ ), киргизы – 11,1% ( $n = 8$ ), украинцы – 8,3% ( $n = 6$ ), татары – 4,2% ( $n = 3$ ) и узбеки – 1,4% ( $n = 1$ ). У не привитых от ВПЧ инфекции русские встречались в 87% ( $n = 47$ ), ханты – 5,6% ( $n = 3$ ), украинцы – 5,6% ( $n = 3$ ), татары – 1,9% ( $n = 1$ ) (таблица 1).

По социальному статусу в обеих исследуемых группах превалировали рабочие, так у ВПЧ вакцинированных 80,6% ( $n = 58$ ), у не вакцинированных 72,2% ( $n = 39$ ). Высшее образование статистически значимо встречалось в группе вакцинированных в 58,3% ( $n = 42$ ) в сравнении с невакцинированными в 31,5% ( $n = 17$ ) ( $\chi^2 = 8,93$ ;  $p = 0,00$ ). Среднее специальное образование чаще встречалось в группе невакцинированных в 50% ( $n = 27$ ) в отличие с вакцинированными в 23,6% ( $n = 17$ ), данные имели статистическую значимость ( $\chi^2 = 9,45$ ;  $p = 0,00$ ). В официальном браке статистически значимо чаще состояли женщины из группы ВПЧ вакцинированных 70,8% ( $n = 51$ ), у не вакцинированных 48,1% ( $n = 26$ ) (таблица 1).

При анализе соматической патологии в группе невакцинированных статистически значимо чаще встречался цистит 29,6% ( $n = 16$ ), у вакцинированных лишь у 12,5% ( $n = 9$ ) ( $\chi^2 = 5,69$ ;  $p = 0,02$ ), более чем в 2 раза реже. Следует отметить, что аллергический контактный дерматит был выявлен чаще – в 8,3% ( $n = 6$ ) случаев у ВПЧ вакцинированных, в отличие от невакцинированных,

где данная патология не встречалась ( $\chi^2 = 4,72$ ;  $p = 0,03$ ) (таблица 2).

**Таблица 1** – Сравнительная характеристика социально биологических факторов у пациенток обследуемых групп, % (n)

Показатель		Группа 1, n = 72	Группа 2, n = 54	$\chi^2$	d.t.	p
Национальность	русская	73,6% (53)	87% (47)	3,39	1	=0,06
	ханты	11,1% (8)	5,6% (3)	1,19	1	=0,25
	киргизка	11,1% (1)	0% (0)	0,75	1	=0,35
	украинка	8,3% (6)	5,6% (3)	0,35	1	=0,55
	татарка	4,2% (3)	1,9% (1)	0,53	1	=0,46
	узбечка	1,4% (1)	0% (0)	0,75	1	=0,35
Образование	высшее	58,3% (42)	31,5% (17)	8,93	1	=0,00*
	среднее специальное	23,6% (17)	50% (27)	9,45	1	=0,00*
	среднее	18,1% (13)	18,5% (10)	0,00	1	=0,94
Социальный статус	работающие	83,4% (60)	74,1% (40)	161	1	=0,20
	домохозяйка	8,3% (6)	16,7% (9)	2,04	1	=0,15
	учащаяся	8,3% (6)	9,3% (5)	0,03	1	=0,85
Семейное положение	замужем	70,8% (51)	48,1% (26)	12,6	1	=0,00*
	не замужем	16,7% (12)	40,7% (22)	9,08	1	=0,00*
	гражданский брак	9,7% (7)	9,3% (5)	0,00	1	=9,31
	разведена	2,8% (2)	1,9% (1)	0,11	1	=0,74

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

**Таблица 2** – Сравнительная характеристика соматической патологии в исследуемых группах, % (n)

Показатель	Группа 1, n = 72	Группа 2, n = 54	$\chi^2$	d.t.	p
N30 Цистит	12,5% (9)	29,6% (16)	5,69	1	= 0,02*
K81 Холецистит	8,3% (6)	11,1% (6)	0,27	1	= 0,60
K29 Гастриты доуденит	25% (18)	22,2% (12)	0,13	1	= 0,71
E 04 Узловой зоб	5,6% (4)	0% (0)	3,09	1	= 0,08
E 03 Гипотиреоз	6,9% (5)	3,7% (2)	0,62	1	= 0,43
L23 Аллергический контактный дерматит	8,3% (6)	0% (0)	4,72	1	= 0,03*

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

Анализ микроскопии мазков влагалищного содержимого, при котором оценивалось количество лейкоцитов, эпителия, характер микрофлоры и наличие или отсутствие ключевых клеток. Так воспалительный тип мазка в исследуемых группах встречался у каждой третьей женщины, при этом в группе вакцинированных данный тип был выявлен у 34,7% ( $n = 25$ ), в сравнении с группой невакцинированных женщин – у 42,6% ( $n = 23$ ), количество эпителиальных клеток варьировало в основной группе – 9,1 (7,1-13,2), в контрольной – 9,7 (6,9-15,1), при этом более 10 эпителиальных клеток в поле зрения статистически значимо чаще встречалось в группе невакцинированных 51,9% ( $n = 28$ ) в сравнении с группой вакцинированных женщин, где данный показатель составил 33,3% ( $n = 24$ ) ( $\chi^2 = 4,36$ ;  $p = 0,04$ ). Смешанная флора наиболее чаще встречалась в группе невакцинированных 55,6% ( $n = 30$ ) в сравнении с вакцинированными женщинами 51,4% ( $n = 37$ ), без статистически значимых

различий. Из бактериальной флоры статистически значимо чаще в обеих группах обследованных выявлялись *Gardnerella vaginalis* – у 15,3% (n = 11) и 31,5% (n = 17) у вакцинированных и невакцинированных женщин ( $\chi^2 = 4,68$ ; p = 0,03). Следует отметить, что в основной группе молодых женщин лишь 12,5% (n = 9) предъявляли жалобы на патологические выделения из половых путей в сравнении ВПЧ не вакцинированными, где данные жалобы были у каждой пятой женщины у 20,4 (n = 11) (таблица 3).

**Таблица 3** – Сравнительная характеристика микроскопии мазков влагалищного содержимого у обследуемых женщин, % (n)

Показатель	Группа 1, n = 72	Группа 2, n = 54	$\chi^2$	d.f	p
<b>Лейкоциты, в поле зрения</b>					
– до 10	58,3% (42)	46,3% (25)	1,79	1	=0,18
– 10-15	6,9% (5)	11,1% (6)	0,67	1	=0,41
– 20-40	20,8% (15)	27,8% (15)	0,82	1	=0,36
– большое кол.	13,9% (10)	14,8% (8)	0,02	1	=0,88
<b>Эпителиальные клетки, в поле зрения</b>					
– до 10	66,7% (48)	48,1% (26)	4,36	1	=0,04*
– более 10	33,3% (24)	51,9% (28)	4,36	1	=0,04*
<b>Флора</b>					
– палочки	34,7% (25)	27,8% (15)	0,68	1	=0,41
– смешанная	51,4% (37)	55,6% (30)	0,21	1	=0,64
– кокки	13,9% (10)	16,7% (9)	0,18	1	=0,67
– <i>Gardnerella vaginalis</i>	15,3% (11)	31,5% (17)	4,68	1	=0,03*
– <i>Leptotrichia</i>	5,6% (4)	1,9% (1)	1,11	1	=0,29

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

У всех обследованных была проведена жидкостная цитология материала из шейки матки. При анализе результатов жидкостной цитологии с окраской по Папаниколау и оценкой по Бетесду было выявлено, что в группе у непривитых от ВПЧ-инфекции статистически значимо чаще встречались патологические изменения в цитологическом исследовании, в сравнении с женщинами у которых была проведена специфическая профилактика ВПЧ.

В результатах жидкостной онкоцитологии отсутствие интраэпителиальных поражений (NILM) в группе ВПЧ вакцинированных встречалась у 97,2% (n = 70) исследуемых женщин, тогда как в группе не вакцинированных только у 79,6% (n = 43), результаты были статистически значимы ( $\chi^2 = 10,32$ ; p = 0,00). LSIL встречался только в группе непривитых от ВПЧ инфекции женщин 5,6% (n = 3). Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (HSIL) статистически значимо чаще встречалось в группе невакцинированных 9,3% (n = 5) в сравнении с вакцинированными 1,4% (n = 1) ( $\chi^2 = 4,21$ ; p = 0,04) (таблица 4).

Всем обследуемым женщинам была проведена ПЦР диагностика на инфекции передаваемые половым путем и бактериологическое исследование взятого из цервикального канала. При интерпретации полученных данных после сопоставления с жалобами и гине-

кологическим осмотром были выставлены диагнозы в соответствии с МКБ-10 и проведен сравнительный анализ заболеваний. По результатам анализа было выявлено, что вагинит кандидозной этиологии выявлялся у 25,9% (n = 14) и 13,9% (n = 10) пациенток групп обследования ( $\chi^2 = 5,67$ ; p = 0,01) и данную патологию имела каждая пятая женщина основной группы. Другие не воспалительные болезни влагалища (бактериальный вагиноз) имели обратную зависимость – у не вакцинированных показатель составил 33,3% (n = 18) в сравнении с вакцинированными – у 15,3% (n = 11) ( $\chi^2 = 5,58$ ; p = 0,02). Полученные данные были статистически значимы (таблица 5).

**Таблица 4** – Сравнительная характеристика результатов жидкостной онкоцитологии в исследуемых группах, % (n)

Показатель	Группа 1, n = 72	Группа 2, n = 54	$\chi^2$	d.t.	p
NILM	97,2% (70)	79,6% (43)	10,32	1	=0,00*
ASC-US	1,4% (1)	5,6% (3)	1,74	1	=0,18
LSIL	0% (0)	5,6% (3)	4,09	1	=0,04*
HSIL	1,4% (1)	9,3% (5)	4,21	1	=0,04*

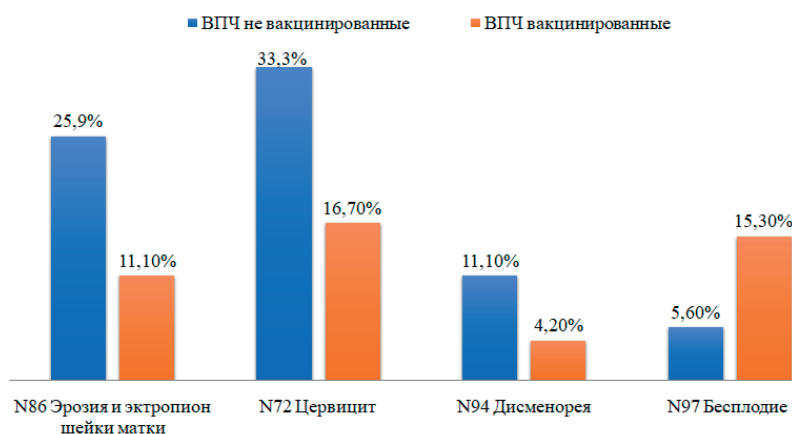
Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05). NILM – отсутствие интраэпителиальных поражений; ASC-US – атипичные клетки плоского эпителия неясного значения; LSIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени; HSIL – интраэпителиальное поражение высокой степени.

**Таблица 5** – Сравнительная характеристика гинекологических заболеваний в исследуемых группах, % (n)

Показатель	Группа 1, n = 72	Группа 2, n = 54	$\chi^2$	d.t.	p
N77.1*Кандидозный вульвовагинит	13,9% (10)	25,9% (14)	5,67	1	= 0,01*
N89.0 Бактериальный вагиноз	15,3% (11)	33,3% (18)	5,58	1	= 0,02*
A56 Инфекция вызванная <i>Chlamydia trachomatis</i>	4,2% (3)	13% (7)	3,26	1	= 0,07
A54.0 Инфекция вызванная <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0% (0)	1,9% (1)	1,34	1	= 0,25
A59.0 Инфекция вызванная <i>Trichomonas vaginalis</i>	4,2% (3)	9,3% (5)	1,35	1	= 0,24
N97 Бесплодие	15,3% (11)	5,6% (3)	2,95	1	= 0,08
Мастопатия	15,3% (11)	16,7% (9)	0,04	1	= 0,83
N71.1 Эндометрит	4,2% (3)	7,4% (4)	0,62	1	= 0,43
N70.1 Сальпингоофорит	1,4% (1)	5,6% (3)	1,74	1	= 0,18
N86 Эрозия и эктропион шейки матки	11,1% (8)	25,9% (14)	4,69	1	= 0,03*
N72 Цервицит	16,7% (12)	33,3% (18)	4,73	1	= 0,03*
N88Другие невоспалительные заболевания шейки матки	8,3% (6)	16,7% (9)	2,04	1	= 0,15
N94 Дисменорея	4,2% (3)	11,1% (6)	2,24	1	= 0,13
N91 Олигоменорея	11,1% (8)	5,6% (3)	1,19	1	= 0,27

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

С целью выявления патологии шейки матки всем обследуемым женщинам проведена простая и расширенная кольпоскопия. Результаты исследования были предсказуемыми – цервицит выявлялся в два раза реже



**Рисунок 1** – Частота гинекологических заболеваний у вакцинированных женщин вакциной от ВПЧ-инфекции

16,7% (n = 12) в основной группе женщин, по отношению к не вакцинированным женщинам – в 33,3% (18) ( $\chi^2 = 4,73$ ; p = 0,03), эрозия и эктопия шейки матки у вакцинированных встречалась в три раза реже 11,1% (n = 8), чем у не вакцинированных в 25,9% (n = 14) случаев соответственно ( $\chi^2 = 4,69$ ; p = 0,03), данные имели статистические различия (рисунок 1).

Женщинам, которые имели изменения со стороны шейки матки или в жидкостной онкоцитологии, была проведена ПЦР диагностика на ВПЧ высокого онкогенного риска. По результатам исследования было выявлено, что у невакцинированных чаще диагностирован ВПЧ высокого онкогенного риска (типы ВПЧ – 16, 18, 31, 35, 45, 51, 56, 58, 59, 68) в 28,6% (n = 10), в отличие от ВПЧ вакцинированных (типы ВПЧ – 16, 18, 31, 39, 45, 52, 56, 58) у 10,7% (n = 3), но показатели не имели статистических отличий ( $\chi^2 = 3,03$ ; p = 0,08) (таблица 6).

**Таблица 6** – Сравнительная характеристика ВПЧ инфицирования у обследуемых имеющих изменения со стороны шейки матки или в жидкостной онкоцитологии, % (n)

Показатель	Группа 1, n = 28	Группа 2, n = 35	$\chi^2$	d.t.	p
V97.7 Вирус папилломы человека высокого онкогенного риска	10,7% (3)	28,6% (10)	3,03	1	0,08

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

При анализе уровня вирусной нагрузки у ВПЧ позитивных женщин с патологией шейки матки было выявлено, что повышенная нагрузка встречалась в группе ВПЧ невакцинированных женщин у 20% (n = 2), тогда как у вакцинированных данный показатель зарегистрирован не был, однако исследование было малочисленным и данные не имели статистической значимости (таблица 7).

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности изменения жидкостной онкоцитологии в зависимости от курения и инфекции вызванной хламидиями методом бинарной логисти-

ческой регрессии. Число наблюдений составило 126. Наблюдаемая зависимость была описана следующим уравнением:

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

$$z = -4,035 + 2,719X_1 + 2,061X_2,$$

где P – вероятность изменения в жидкостной онкоцитологии (HSIL, LSIL, ASC-US),  $X_1$  – курение сигарет,  $X_2$  – инфекция, вызванная хламидиями.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p < 0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 33,7% наблюдаемой дисперсии изменений в жидкостной онкоцитологии. Курение увеличивало шансы в возникновении изменений в жидкостной онкоцитологии (HSIL, LSIL, ASC-US) в 15,16 раза, а инфекция вызванная хламидиями – в 7,86 раза (таблица 8).

**Таблица 7** – Уровень вирусной нагрузки у ВПЧ позитивных женщин с патологией шейки матки, % (n)

Показатель	Группа 1, n = 3	Группа 2, n = 10	$\chi^2$	d.t.	p
Малозначимая (менее 3 lg)	33,3% (1)	0% (0)	0,23	1	=0,63
Значимая (от 3 до 5 lg)	66,7% (2)	80% (8)	3,61	1	=0,06
Повышенная (более 5 lg)	0% (0)	20% (2)	0,70	1	=0,40

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

**Таблица 8** – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления изменений в жидкостной онкоцитологии у обследуемых женщин

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Курение	15,22; 3,19-72,67	= 0,00	15,16; 3,01-76,25	=0,00*
Инфекция вызванная хламидиями	7,96; 1,88-33,35	= 0,01	7,86; 1,42-43,59	=0,02*

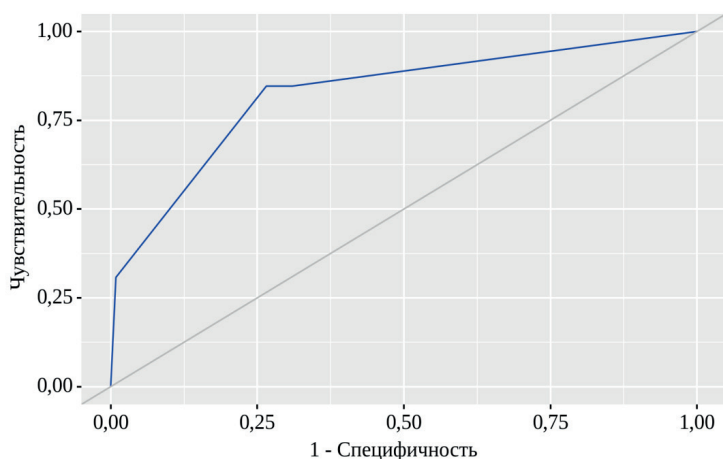
Примечание: \* – влияние предиктора статистически значимо (p < 0,05).

При оценке зависимости вероятности возникновения изменений в жидкостной цитологии от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 2).

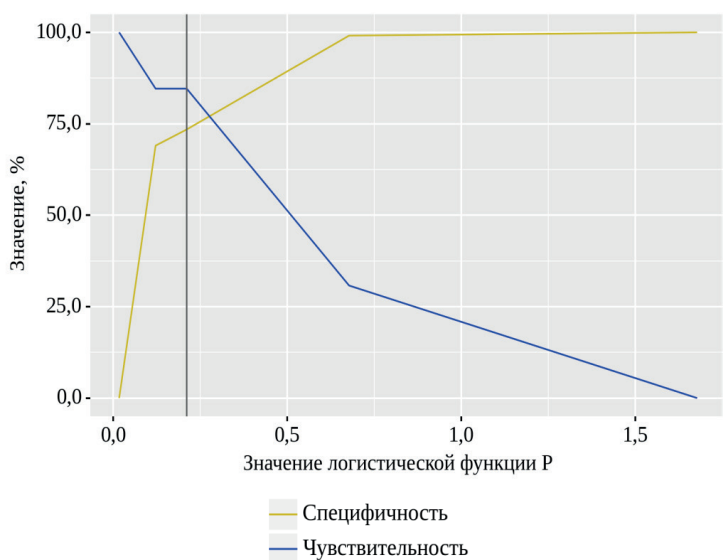
Площадь под ROC-кривой составила 0,824 ± 0,073 с 95% ДИ: 0,682-0,966. Полученная модель была статистически значимой (p < 0,001) (рисунок 2).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,211. Да – прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 84,6% и 73,5%, соответственно (рисунок 3).





**Рисунок 2** – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности возникновения изменений в жидкостной онкоцитологии от значения логистической функции P



**Рисунок 3** – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

**Обсуждение.**

Сочетанное использование клинических, лабораторных и инструментальных данных у пациенток, вакцинированных от ВПЧ-инфекции по отношению к группе женщин без вакцинации, позволили выявить некоторые закономерности социального статуса и состояние здоровья этих женщин.

В результате проведенного исследования было обнаружено, что каждая вторая вакцинированная от ВПЧ-инфекции женщина имела высшее образование 58,3% и каждая третья состояла в официально зарегистрированном браке 70,8%. Вредные привычки (курение) имели 22,2%.

У пациенток без вакцинации напротив среднее образование чаще встречалось в группе не вакцинированных в 50% в отличие от вакцинированными (23,6%) и данные в группах имели статистические отличия ( $\chi^2 = 9,45$ ;  $p = 0,00$ ). Курение имели 40,7% женщин.

При анализе соматической патологии в группе не вакцинированных статистически значимо чаще встречался цистит – 29,6%, у вакцинированных лишь у 12,5% ( $\chi^2 = 5,69$ ;  $p = 0,02$ ), что может быть связано более высоким уровнем инфекций урогенитальной области.

В исследовании менструальной функции отмечены статистические отличия в длительности менструации: более 8 дней – в группе не вакцинированных имели 9,2% женщин, в группе вакцинированных женщин – не выявлялись ( $\chi^2 = 3,905$ ;  $p = 0,049$ ); а также частые менструации с интервалом менее 24 дня встречались в группе не вакцинированных – у 5,5%, вакцинированных – у 1,4% женщин ( $\chi^2 = 1,743$ ;  $p = 0,187$ ); дисменорея – у 11,1% не вакцинированных, у 4,2% вакцинированных ( $\chi^2 = 2,24$ ;  $p = 0,04$ ). В группе вакцинированных женщин наоборот чаще 2 раза чаще выявлялась олигоменорея – у 11,1% ( $\chi^2 = 1,19$ ;  $p = 0,27$ ). Бесплодие также выявлялось в 3 раза чаще в группе вакцинированных пациентов – у 15,3% без статистических отличий показателя между группами исследования ( $\chi^2 = 2,5$ ;  $p = 0,08$ ).

Отдельного анализа заслуживает частота обнаружения ВПЧ высокого онкогенного риска по результатам жидкостной цитологии – у 28,6% у женщин, не вакцинированных от ВПЧ и у 10,7% вакцинированных ( $\chi^2 = 3,03$ ;  $p = 0,08$ ). Несмотря на то, что пациентки первой группы были вакцинированы, у каждой 10 женщины по результатам жидкостной цитологии в цервикальном канале был выявлен ВПЧ высокого онкогенного риска (типы ВПЧ – 16, 18, 31, 39, 45, 52, 56, 58), что возможно, связано со снижением у них иммунного ответа после вакцинации десятилетней давности. При этом у этих женщин

была выявлена низкая вирусная нагрузка. Повышенная нагрузка встречалась в группе ВПЧ не вакцинированных женщин – 20%, тогда как у вакцинированных данный показатель зарегистрирован не был, что подтверждает выводы о низком риске развития неоплазии при проведении вакцинации. Полученные в нашем исследовании данные согласуются с исследованиями других ученых о снижении частоты встречаемости патологии и рака шейки матки у вакцинированных от ВПЧ инфекции женщин [10, 11, 12].

Одним из наиболее важных факторов в развитии воспалительных заболеваний и рака шейки матки является табакокурение. В последние годы в Российской Федерации отмечается рост табакокурения среди женского населения [13]. Данные, полученные в научной работе, подтверждают выводы других авторов, что табакокурение и инфекция, вызванная хламидиями, повышают в разы риски возникновения патологии

со стороны шейки матки. При проведении регрессионного анализа, и изучения модели взаимосвязи табакокурения, наличия инфекции вызванной хламидиями и показателей жидкостной цитологии, данная модель являлась статистически значимой ( $p < 0,001$ ) [14, 15]. Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, курение увеличивало шансы в возникновении изменений в жидкостной онкоцитологии (HSIL, LSIL, ASC-US) в 15,16 раза, а инфекция, вызванная хламидиями – в 7,86 раза.

**Заключение.** Таким образом, полученные результаты говорят о необходимости проведения и расширения комплекса профилактических мероприятий (осмотров), даже в группе женщин, получивших специфическую профилактику от ВПЧ, особенно при наличии жалоб на патологические выделения из половых путей, нарушение менструальной функции, бесплодие и др. Данные мероприятия должны быть направлены на раннее выявление и эффективное лечение инфекций передаваемых половым путем, профилактику гинекологических и онкологических заболеваний.

Предупреждение инфекции, вызванная вирусом папилломы человека, и заболеваний, в том числе неопластических процессов урогенитальной области как женщин, так и мужчин, этиологическим фактором которых является данный вирус, в своем арсенале имеет разработанные и запатентованные поливакцины с высокой доказательной базой.

Необходимость введения в «Национальный календарь прививок» вакцинопрофилактики от ВПЧ-инфекции – ни у кого не вызывает сомнений. Но для того, чтобы вакцинация была эффективной, необходим охват большего количества населения иммунопрофилактикой, желательнее до начала первого дебюта сексуальных отношений. В условиях демографического кризиса, не снижающейся заболеваемости неопластическими процессами шейки матки у молодых женщин, не реализовавших свою репродуктивную функцию, профилактические мероприятия, направленные на снижение заболеваемости и смертности от рака шейки матки являются государственной задачей. При этом от медицинских работников требуется широкомасштабная санитарно-просветительская работа, качественные профилактические медицинские осмотры, в том числе у ВПЧ привитого населения, а также углубленное медицинское обследование при наличии жалоб. Параллельно с медицинскими мероприятиями с целью сохранения и укрепления репродуктивного здоровья, необходимо активизировать борьбу с табакокурением.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Наумов, И. А. Состояние первичной заболеваемости раком шейки матки как фактор, определяющий прогноз для репродуктивного здоровья пациенток / И. А. Наумов, Т. М. Гарелик // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 5-1. – С. 119-123. – EDN XQGABV.
2. Холмуродова, А. Ш. Оптимизация диагностики и лечения доброкачественных заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста / А. Ш. Холмуродова, Н. И. Заки-

рова // *Мировая наука*. – 2020. – № 4 (37). – С. 498-505. – EDN ONLLDR.

3. Buskwofie A, David-West G, Clare CA. A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *J Natl Med Assoc*. 2020 Apr;112 (2):229-232. doi: 10.1016/j.jnma.2020.03.002. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278478.
4. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013 Sep 7;382 (9895):889-99. doi: 10.1016/S0140-6736 (13) 60022-7. Epub 2013 Apr 23. PMID: 23618600.
5. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. 2003 Jan;16 (1):1-17. doi: 10.1128/CMR.16.1.1-17.2003. PMID: 12525422; PMCID: PMC145302.]
6. Rosalik K, Tarney C, Han J. Human Papilloma Virus Vaccination. *Viruses*. 2021 Jun 8;13 (6):1091. doi: 10.3390/v13061091. PMID: 34201028; PMCID: PMC8228159.
7. Кононова, И. Н. Папилломавирусная инфекция как репродуктивно значимая проблема: возможности иммунопрофилактики / И. Н. Кононова // *Поликлиника*. – 2022. – № 1. – С. 56-60. – EDN TDECTD
8. Baussano I, Sayinzoga F, Tshomo U, Tenet V, Vorsters A, Heideman DAM, Gheit T, Tommasino M, Umulisa MC, Franceschi S, Clifford GM. Impact of Human Papillomavirus Vaccination, Rwanda and Bhutan. *Emerg Infect Dis*. 2021 Jan;27 (1):1-9. doi: 10.3201/eid2701.191364. PMID: 33350922; PMCID: PMC7774553.
9. Итоги реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» на территории ХМАО – Югры за 2008 год. Доступ: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2010/VI/z10-kolcov.pdf>.
10. Прогноз заболеваемости и смертности от рака шейки матки в России в зависимости от вакцинации против ВПЧ / Д. Г. Заридзе, И. С. Стилиди, Д. М. Максимович, Д. М. Дзитиев // *Общественное здоровье*. – 2022. – Т. 2. – № 2. – С. 4-13. – DOI 10.21045/2782-1676-2022-2-2-4-13. – EDN VYMWFF.
11. Касаева, Г. Р. Вакцинация от ВПЧ как путь решения глобальной проблемы рака шейки матки / Г. Р. Касаева // *МЕЧНИКОВСКИЕ чтения-2022: материалы 95-й Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 28 апреля 2022 года*. – Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, 2022. – С. 35-36. – EDN IDMSAU.
12. Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, Baandrup L. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021 Oct 1;113 (10):1329-1335. doi: 10.1093/jnci/djab080. PMID: 33876216; PMCID: PMC8486335.
13. Завельская, А. Табакокурение как управляемый фактор риска рака шейки матки / А. Завельская, В. Левшин, Б. Ладан // *Врач*. – 2015. – № 5. – С. 40-44. – EDN TWMVWD.
14. Stumbar SE, Stevens M, Feld Z. Cervical Cancer and Its Precursors: A Preventative Approach to Screening, Diagnosis, and Management. *Prim Care*. 2019 Mar;46 (1):117-134. doi: 10.1016/j.pop.2018.10.011. Epub 2018 Dec 22. PMID: 30704652.
15. Nagelhout G, Ebisch RM, Van Der Hel O, Meerkerk GJ, Magnée T, De Bruijn T, Van Straaten B. Is smoking an independent risk factor for developing cervical intra-epithelial neoplasia and cervical cancer? A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021 Jul;21 (7):781-794. doi: 10.1080/14737140.2021.1888719. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33663309.

#### Сведения об авторах и дополнительная информация

Чегус Лариса Алексеевна, к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и онкологии БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». [Ichegus@mail.ru](mailto:Ichegus@mail.ru). ORCID: 0000-0002-9698-8038.

Каспарова Анжелика Эдуардовна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и онкологии БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». [anzkasparova@yandex.ru](mailto:anzkasparova@yandex.ru). ORCID: 0000-0001-7665-2249.

Чёрная Екатерина Евгеньевна, к. м. н. кафедры акушерства, гинекологии и онкологии БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». [7chyornayaekaterina@yandex.ru](mailto:7chyornayaekaterina@yandex.ru). ORCID: 0000-0002-989-3279.

Семенченко Сергей Иванович, к. м. н. кафедры акушерства, гинекологии и онкологии БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». [si.semenchenko@hmgma.ru](mailto:si.semenchenko@hmgma.ru). ORCID 0000-0003-1157-6753.

Меньших Оксана Ивановна, заведующая женской консультацией БУ «Окружная клиническая больница». ORCID 0000-0002-4663-4629.

Хадирнебиева Фаина Рафидиновна, ординатор по специальности акушерство и гинекология БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». [aly17091997@gmail.com](mailto:aly17091997@gmail.com). ORCID 0000-0002-7356-6115.

Канабаев Александр Владимирович, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и онкологии БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». Врач онколог БУ «Окружная клиническая больница». ORCID: 0000-0003-0161-6686. [kanabaevav@okbhmao.ru](mailto:kanabaevav@okbhmao.ru).

Источник финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Благодарности. Авторы статьи выражают благодарность главному врачу Бюджетного учреждения Ханты-Мансийского автономного округа - Югра «Окружная клиническая больница» Кутефе Елене Ивановне за предоставленную возможность анализа медицинской документации и проведения обследования контингента женщин, прошедших вакцинацию от ВПЧ инфекции в 2008-2012 годах.

*Статья поступила в редакцию 01.02.2023.*

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медицинская наука и образование Урала. 2023. Т. 24, № 1. С. 67-71

Medical science and education of Ural. 2023. Vol. 24, no. 1. P. 67-71

Научная статья / Original article

УДК 617.5

doi: 10.36361/18148999\_2023\_24\_1\_67

## УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОГО УСТРОЙСТВА

Алипов Владимир Владимирович, Тахмезов Алик Эльдарович,  
Полиданов Максим Андреевич<sup>✉</sup>, Мусаелян Ара Гагикович, Кондрашкин Иван Евгеньевич,  
Волков Кирилл Андреевич, Алипов Артем Игоревич

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Саратов, Россия  
<sup>✉</sup> maksim.polidanoff@yandex.ru

**Аннотация.** Проблема развития послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии остается актуальной. Существующие способы диагностики и лечения основаны либо на проведении ранней релапаротомии, либо применении лапароскопических вмешательств через ранее выполненные доступы. Для диагностики осложненного хирургического вмешательства, сразу после его окончания, нами предложено устройство-порт, которое состоит из гильзы с двумя каналами различного диаметра и имеет фланец с резьбой для фиксации на гильзе на различном уровне с целью адаптации к различной толщине брюшной стенки пациента. Устройство может быть установлено в одном из отделов послеоперационной раны или проведено через один из проколов выполненного лапароскопического пособия. Устройство позволяет обеспечить в течение 2-5 суток послеоперационного периода визуализацию зоны осложнения, выполнить контрастное рентгенологическое исследование, биопсию, а также провести ряд лечебных процедур: введение лекарственных веществ (антибиотиков, взвеси наночастиц, лазерного излучения, санацию и дренирование брюшной полости с последующей активной программированной аспирацией и т. д.). Проведена клиническая апробация устройства при экспериментальной коррекции хирургических осложнений у 18 лабораторных животных. Простота конструкции из эластичного биосовместимого материала обуславливает низкую себестоимость производства, экономичность изделия и позволяет использовать устройство одноразово.

**Ключевые слова:** устройство-порт, послеоперационные осложнения, диагностика, лечение

**Введение.** Поиск и применение способов ранней диагностики и лечения осложненного послеоперационного периода в абдоминальной хирургии по-прежнему остается одной из актуальных проблем [1, 2]. Ранняя или первая фаза послеоперационного периода длится от 3-5 суток, т. е. период времени от момента окончания операции. Именно в эти, наиболее ответственные послеоперационные сутки, следует проводить тщательный мониторинг послеоперационного периода, особенно при «нестандартном» проведении самой открытой или эндовидеохирургической операции. Частота послеоперационных осложнений составляет от 2,8-8,5% [3]. Особенно грозными являются острые осложнения, связанные с кровотечением (вновь начавшимся или продолжающимся), встречающихся в 9% случаев [4]. Экстренного реагирования требуют и острые осложнения, связанные

с желчеистечением. Так, повреждения желчных протоков являются одними из наиболее тяжелых осложнений при всех видах холецистэктомии, в том числе и лапароскопической. В традиционной открытой хирургии частота тяжелых повреждений желчных протоков составляла 1 на 1500 операций. В первые годы освоения лапароскопической технологии частота этого осложнения выросла в 3 раза – до 1 на 500 операций, однако с ростом опыта хирургов и развитием лапароскопической технологии стабилизировалась на уровне 1 на 1000 операций. Подобным образом, любые вмешательства в абдоминальной хирургии, гинекологии, урологии и онкологии могут осложняться панкреонекрозом, вскрытием полых органов с инфицированием брюшной полости [5].

Необходимо своевременно диагностировать острые инфекционные осложнения при проведении программ-

## IMPROVING THE RESULTS OF TREATMENT AND DIAGNOSIS OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN ABDOMINAL SURGERY USING A MULTIFUNCTIONAL DEVICE

Alipov Vladimir V., Takhmezov Alik E., Polidanov Maxim A.✉, Musayelyan Ara G., Kondrashkin Ivan E., Volkov Kirill A., Alipov Artem I.

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation  
✉ maksim.polidanoff@yandex.ru

**Abstract.** *The problem of postoperative complications in abdominal surgery remains acute. The existing methods of diagnosis and treatment are based either on early relaparotomy or the use of laparoscopic interventions through previously performed accesses. To diagnose a complicated surgical intervention immediately after its termination, we have proposed a device-port that consists of a sleeve with two channels of different diameters and has a flange with a thread for fixation to the sleeve at different levels in order to adapt to different thickness of the abdominal wall of the patient. The device can be installed in one of the postoperative wound sections or be performed through one of the punctures of the performed laparoscopic access. The device makes it possible to visualize the complication zone within 2-5 days of the postoperative period, perform contrast x-ray examination, biopsy, and perform a number of treatment procedures: the administration of drugs (antibiotics, suspensions of nanoparticles, laser radiation, sanitation and drainage of the abdominal cavity followed by active programmed aspiration, etc.). The device was clinically tested during experimental correction of surgical complications in 8 laboratory animals. The simplicity of the elastic biocompatible material design determines the low production cost, the economics of the product, and allows the device to be used disposably.*

**Keywords:** port device, postoperative complications, diagnosis, treatment

ного абдоминального диализа. Таким образом, весьма актуальной является профилактика и ранняя диагностика послеоперационных осложнений как в открытой, так и эндовидеоскопической хирургии. Назрела потребность создания и применения устройства для постоянного мониторинга и проведения послеоперационных диагностических и лечебных манипуляций.

Применяемые сегодня устройства не вполне приспособлены для решения указанных выше задач. Так, существует приспособление для формирования внутреннего каркаса искусственных свищей желудка и тонкой кишки, предложенное М. В. Гавщуком и соавт. в 2019 г. [6], отличающееся тем, что на полостном конце трубки перпендикулярно ее оси циркулярно установлены гибкие прижимные пластинки, имеющие между собой свободные промежутки, общий диаметр пластинок при сложении не превышает наружного диаметра трубки. Недостатками данного устройства является то, что оно не выполнено из биосовместимого материала и то, что для прохождения по каналу фиксируется хирургической нитью, что делает изделие менее надежным, требует более частой замены и дополнительного вмешательства для фиксации приспособления внутри полости. Кроме того, в предложенном приспособлении предусмотрен всего один канал, а также не имеется надежного фиксатора к передней брюшной.

Существует устройство для obturation свищей желудочно-кишечного тракта, предложенное С. А. Соловьевым и С. Н. Потахиным в 2020 г. [7]. Конструкция представляет собой эластичную Т-образную трубку с установленными на концах отрезков поперечной части трубки раздувными баллонами, первый воздуховод с первым контрольным баллоном, соединенным с одним из раздувных баллонов. Существенными недостатками данного устройства является то, что оно

также выполнено не из биосовместимого материала; воздуховоды фиксируются не прочно, что требует частой замены и дополнительного оперативного вмешательства для фиксации устройства внутри полости.

Известно устройство, предложенное Kuo-Chang Wen и соавт. в 2010 г. [8] и названное им «Homemade single port». Порт, использованный в этом исследовании, состоял из двух частей: части А и части В. Значительным недостатком этого порта является легко повреждаемый канал, находящийся в теле (латексная перчатка) порта, что может быть применено во время оперативного вмешательства, однако не может быть рекомендовано для длительного применения в целях мониторинга.

Известно устройство Uni-XTM Single Port Access Laparoscopic System (Pnavel System, Inc), которое состоит из 3 каналов и обеспечивает единую точку доступа к брюшной полости для двух лапароскопических инструментов диаметром 5 мм и эндоскопа диаметром 8 мм, через пупочное кольцо. Выполненное из гибкого материала это устройство проводится через разрез, выполненный в пупке, и представляет собой типичный пример устройства для так называемой «однопортовой» лапароскопической хирургии (single port surgery). Однако это устройство не имеет каких-либо приспособлений для крепления к передней брюшной стенке и не предназначен для длительного применения в целях мониторинга в послеоперационном периоде.

Таким образом, в настоящее время нет двухканальных устройств, пригодных для диагностики и хирургического лечения осложнений в течение 2-5 суток послеоперационного периода. Подобное устройство-порт должно обеспечить лапароскопическую визуализацию зоны осложнения, возможно, создание через один из каналов, пневмоперитонеума с определением

последовательности дальнейших способов коррекции имеющегося осложнения. Через соответствующий канал такого устройства должно быть возможным проведение лечебных процедур: введение лекарственных веществ (антибиотиков, взвеси наночастиц, проведение световода лазера, выполнение санации и дренирования брюшной полости с последующей активной программированной аспирацией и т. д.).

**Цель исследования:** разработать и экспериментально обосновать целесообразность применения в абдоминальной хирургии многофункционального устройства (порта) для динамической диагностики и лечения ранних послеоперационных осложнений.

**Технические характеристики разработанного устройства-порта:**

Впервые предлагается устройство-порт [9] (рисунок 1), которое состоит из гильзы с двумя каналами различного диаметра и имеет фланец с резьбой для фиксации на гильзе на различном уровне с целью адаптации к различной толщине брюшной стенки пациента и имеет на внутреннем конце герметизирующую манжету из силиконового материала в форме восьмиконечной звезды.

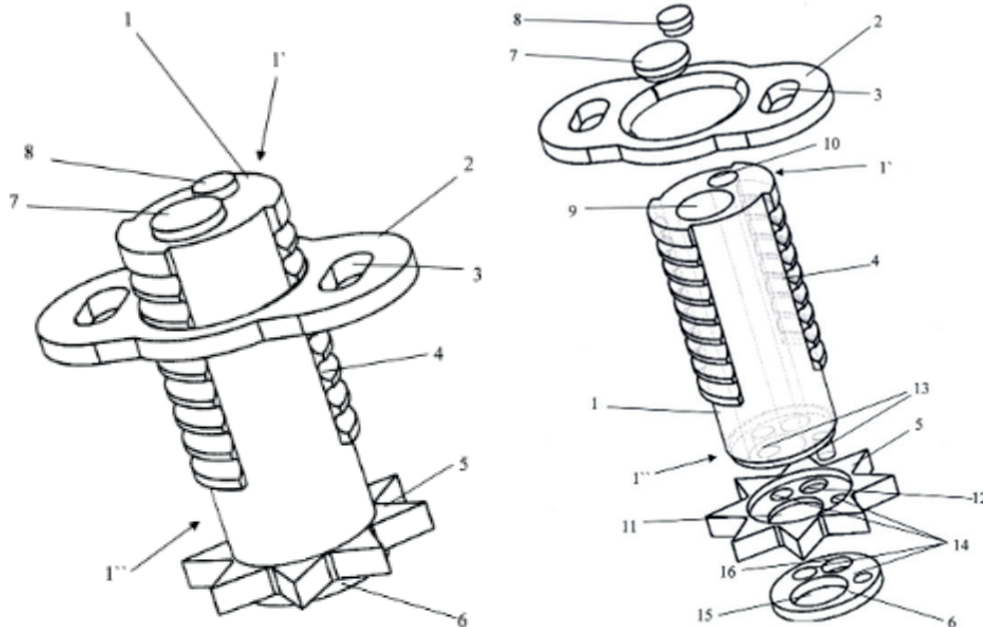
Устройство-порт имеет два канала: 10 мм и 5 мм. Через первый 10 мм-ый канал возможно проведение диагностической лапароскопии после проведения инсуффляции и создания пневмоперитонеума через второй 5 мм-ый канал устройства-порта. Кроме того, через

второй канал под визуальным контролем возможно проведение биопсии, световода лазера, введение антибиотиков, взвеси наночастиц, проведение санации и дренирования брюшной полости.

Устройство может быть установлено в переднюю брюшную стенку таким образом, что его гильза (на рисунке 1 обозначено цифрой 1) будет проходить через нее, при этом ее наружный конец (1') окажется снаружи, а внутренний конец (1'') – внутри брюшной полости. В теле гильзы (1) от наружного конца (1') до внутреннего конца (1'') проходят два канала – большой канал (9) и малый канал (10). На наружном конце (1') гильзы (1) имеется прерывистая резьба, (4) по которой может перемещаться фиксирующий фланец (2), имеющий отверстия (3) для крепления устройства к мягким тканям передней брюшной стенки, коже или повязке. На внутреннем конце (1'') гильзы (1) имеются крепежные штифты (13), которые проходят в отверстия (14) в прижимной пластинке (5) и фиксаторе прижимной пластинки (6). Это позволяет прочно закрепить прижимную пластинку (5) с помощью фиксатора прижимной пластинки (6) к внутреннему концу (1'') гильзы (1). Прижимная пластинка (6) выполнена из упругого материала (силикона) в форме многоконечной звезды и имеет разрезные (или другие по устройству) клапаны (11) и (12), совпадающие с каналами (9) и (10) соответственно на гильзе (1). В фиксаторе прижимной пластинки (6) также имеются отверстия большого канала (15) и малого канала (16), совпадающие

при ее монтаже на гильзу (1) с ее большим каналом (9) и малым каналом (10) соответственно.

Способность фиксирующего фланца (2) свободно передвигаться по гильзе (1) и фиксироваться на разных ее уровнях с помощью прерывистой резьбы (4) позволяет плотно закрепить устройство в канале с учетом толщины подкожно-жировой клетчатки. Для большей надежности возможно подшивание через крепежные отверстия (3) фланца (2) к коже шовным материалом или



*Примечание.* 1 – гильза, при этом 1' обозначен наружный конец гильзы, 1'' обозначен внутренний конец гильзы; 2 – фиксирующий фланец; 3 – отверстия для крепления устройства; 4 – прерывистая резьба; 5 – прижимная пластинка; 6 – фиксатор прижимной пластинки; 7 – пробка большого канала; 8 – пробка малого канала; 9 – большой канал; 10 – малый канал; 11 – клапан большого канала; 12 – клапан малого канала; 13 – крепежные штифты; 14 – отверстия крепежных штифтов; 15 – отверстие большого канала в фиксаторе прижимной пластинки; 16 – отверстие малого канала в фиксаторе прижимной пластинки.

**Рисунок 1** – Общий вид устройства-порта для диагностики и лечения послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии

фиксация с их помощью к наружной повязке. С наружного конца (1') гильзы (1) отверстия каналов (9) и (10) герметично закрываются пробками (7) и (8), выполненными из упругого материала (силикона).

Итак, нами выполнено устройство по предложенной схеме, диаметр наружного конца (1') гильзы (1) из с прерывистой резьбой (4) составил 24 мм, диаметр внутреннего конца (1'') – 20 мм. Гильза (1), фиксирующий фланец (2) и фиксатор прижимной пластинки (6) выполнены нами из биосовместимого пластика. Прижимная пластинка (5) выполнена в виде восьмиконечной звезды из медицинского силикона и имеет два лепестковых клапана (11) и (12) для герметизации каналов устройства, прикрепляется на штифтах (13) к гильзе (1) и фиксируется при помощи фиксатора прижимной пластинки (6) (рисунок 2). При прохождении большого канала лепестки прижимной пластинки (5) сложены и прилегают к телу гильзы (1), после выхода из канала в просвет полости лепестки расправляются и фиксируют устройство внутри полости, после чего сверху на наружный конец (1') гильзы (1) одевается и подгоняется фиксирующий фланец. Таким образом, мы имеем стабильную жесткую конструкцию, надежно зафиксированную в передней брюшной стенке и позволяющую проводить мониторинг в послеоперационном периоде и различные диагностические и лечебные манипуляции в брюшной полости, не прибегая к повторной лапароскопии или лапаротомии, что чрезвычайно важно для профилактики развития различных послеоперационных осложнений и их лечения.



Рисунок 2 – Фиксация устройства-порта на передней брюшной стенке

### Клинические примеры применения устройства-порта в эксперименте:

На базе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Саратовский медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России было выполнено экспериментальное исследование на 18 лабораторных животных (кролики, возрастом 1 год, массой  $2000 \pm 50$  г). В ходе эксперимента уход за животными осуществлялся согласно основным морально-этическим принципам проведения биомедицинских экспериментов на животных, сформулированных в следующих документах: «Правила лабораторной практики в РФ» (Good Laboratory Practice), утвержденные приказом Министерства здравоохранения и социального развития от 23.08.2010 № 708н, и «Международные рекомендации по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», принятые Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в 1985 г. Животные разделены на две группы по 4 в каждой. Животным первой группы моделировано ранение доли печени, а животным второй группы моделирована перфорация слепой кишки с развитием через сутки эксперимента местного отграниченного перитонита. В следующих публикациях мы подробно представим полученные результаты эксперимента, а пока остановимся на двух клинических примерах, иллюстрирующих эффективность и целесообразность применения устройства-порта в абдоминальной хирургии.

*Клинический пример № 1.* Кролику 1-й группы, возрастом 1 год, массой 2100 г, под комбинированным обезболиванием (рометар, золетил) минидоступом в правом подреберье, выполнено подкапсульное ранение второй доли печени размером 1 см. Через данный доступ в брюшную полость проведено разработанное устройство-порт. Через второй канал устройства-порта проведена инсуффляция газа, создан пневмоперитонеум. Через первый канал введен лапароскоп, проведена визуализация печени и подпеченочного пространства. Подтверждено наличие незначительного кровотечения и желчеистечения из области подкапсульного ранения печени. Под контролем лапароскопа в месте ранения подведена пластина гемостатического клея «Тахокомб», кровотечение остановлено механическим прижатием пластины к зоне повреждения. К данному месту подведен катетер, выведенный через второй канал устройства-порта. Через сутки наблюдения установлено, что поступления крови и желчи по катетеру нет. На 3-и сутки наблюдения данных за продолжающееся кровотечение и желчеистечение нет, устройство-порт и катетер удалены. Рана ушита.

*Клинический пример № 2.* Кролику 2-й группы, возрастом 1 год, массой 2150 г, под комбинированным обезболиванием (рометар, золетил) моделирован местный отграниченный перитонит (МОП) путем выполнения минилапаротомии в правой подвздошной области, проведения толстой иглы и получения через шприц содержимого слепой кишки. Рана ушита. Через сутки после

удаления иглы получена клиническая картина местного ограниченного перитонита и животному через указанный доступ проведено разработанное устройство-порт. Через первый канал к области ранения слепой кишки подведен лапароскоп, установлены признаки ограниченного местного перитонита, что является показанием для лапаротомии, санации и дренирования брюшной полости.

**Заключение.** Разработанное устройство, предназначенное для диагностики и лечения осложнений послеоперационного периода в абдоминальной хирургии, позволяет обеспечить в течение 2-5 суток послеоперационного периода визуализацию зоны осложнения, выполнить контрастное рентгенологическое исследование, биопсию, а также провести ряд лечебных процедур: введение лекарственных веществ (антибиотиков, взвеси наночастиц, лазерного излучения, санацию и дренирование брюшной полости с последующей активной программированной аспирацией и т. д.). Простота конструкции, из эластичного биосовместимого материала обуславливает низкую себестоимость производства, экономичность изделия и позволяет использовать устройство одноразово.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Баймагамбетова А., Муканова У. А., Рысбеков М. М., Аннаоразов Ы. А. Разработка методики лечения у больных с разлитыми гнойными перитонитами и абсцессами брюшной полости // Вестник Казахского Национального медицинского университета, 2020;2:326-329.
2. Барсуков К. Н., Рычагов Г. П. Абсцессы брюшной полости как причина послеоперационного перитонита // Новости хирургии, 2011;19 (4):71-76.
3. Черданцев Д. В., Поздняков А. А., Шпак В. В. Анализ осложнений после абдоминальных операций на толстой кишке // Современные проблемы науки и образования. 2017; 2:78.
4. Томнюк Н. Д., Данилина Е. П., Эдзитоветский Д. Э., Кембель В. Р., Белобородов А. А. Результаты лечения больных с осложнениями после лапаротомии // Acta Biomedica Scientifica. 2011;4 (2):191-193.
5. Глабай В. П., Гриднев О. В., Архаров А. В., Быков А. Н., Каприн И. А., Муслимов Б. Г. Осложнения «открытых» операций при тяжелом остром панкреатите // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2017; (10):72-76.
6. Патент РФ на изобретение 2730978. 26.08.2020. Гавшук М. В., Гостимский А. В., Карпатский И. В., Лисовский О. В., Завьялова А. Н., Кузнецова Ю. В., Никольская Т. А., Лисовская Е. О., Гостимский И. А., Петрова А. Н. Приспособление для формирования внутреннего каркаса искусственных свищей желудка и тонкой кишки. Ссылка активна на 14.02.2023: <https://patents.google.com/patent/RU2730978C1/ru>.
7. Патент РФ на изобретение № 2731888 С1. 13.09.2020. Соловьев С. А., Потахин С. Н. Устройство для obturации свищей желудочно-кишечного тракта. Ссылка активна на 14.02.2023: [https://rusneb.ru/catalog/000224\\_000128\\_0002731888\\_20200910\\_C1\\_RU](https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002731888_20200910_C1_RU).
8. Wen Kuo-Chang, Lin Kai-Yuan, Chen Yi, Lin Yi-Feng, Wen Kuo-Shan, Uen Yih-Huei. Feasibility of single-port laparoscopic cholecystectomy using a homemade laparoscopic port: A clinical report of 50 cases. *Surgical endoscopy*. 2011;25:879-882. 10.1007/s00464-010-1287-4.
9. Патент РФ на изобретение 215070. 28.11.2022. Алипов В. В., Капралов С. В., Рылов А. С., Мареев Г. О., Тахмезов А. Э., Хохлова А. В., Лобанов М. Е., Полиданов М. А., Мусаелян А. Г., Алипов А. И., Дудина Е. В., Данилов А. Д. Устройство для мониторинга и лечения осложнений послеоперационного периода. Ссылка активна на 14.02.2023: <https://patents.google.com/patent/RU215070U1/ru>.

#### Сведения об авторах и дополнительная информация

Алипов Владимир Владимирович, д. м. н., профессор, академик РАЕ, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, Саратовский государственный медицинский университет им В. И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация; [vladimiralipov@yandex.ru](mailto:vladimiralipov@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1859-0825>.

Тахмезов Алик Эльдарович, студент 6 курса педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет им В. И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация; <https://orcid.org/0000-0002-8936-2803>.

Полиданов Максим Андреевич, студент 6 курса лечебного факультета, Саратовский государственный медицинский университет им В. И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация; [maksim.polidanoff@yandex.ru](mailto:maksim.polidanoff@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7538-7412>.

Мусаелян Ара Гагикович, ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Саратовский государственный медицинский университет им В. И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация; [musaelyam.gagik@mail.ru](mailto:musaelyam.gagik@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9849-7304>.

Кондрашкин Иван Евгеньевич, студент 6 курса лечебного факультета, Саратовский государственный медицинский университет им В. И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация; [ivan.kondrashkin@yandex.ru](mailto:ivan.kondrashkin@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-8827-8143>.

Волков Кирилл Андреевич, студент 1 курса лечебного факультета, Саратовский государственный медицинский университет им В. И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация; [kvolee@yandex.ru](mailto:kvolee@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3803-2644>.

Алипов Артем Игоревич, студент 6 курса лечебного факультета, Саратовский государственный медицинский университет им В. И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация; <https://orcid.org/0000-0003-4526-0503>.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

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

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Алипов В. В., Тахмезов А. Э., Полиданов М. А. Сбор материала – Тахмезов А. Э., Полиданов М. А. Статистическая обработка – Тахмезов А. Э., Полиданов М. А., Кондрашкин И. Е. Написание текста – Алипов В. В., Тахмезов А. Э., Полиданов М. А., Мусаелян А. Г., Кондрашкин И. Е., Волков К. А., Алипов А. И. Редактирование – Алипов В. В., Тахмезов А. Э., Полиданов М. А., Мусаелян А. Г., Кондрашкин И. Е., Волков К. А., Алипов А. И.

Статья поступила в редакцию 19.02.2023.



## ВЛИЯНИЕ МАСЛА ЧЕРНОГО ТМИНА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА КРЫС

Алхасова Ханна Майисовна<sup>1</sup>✉, Соловьев Владимир Георгиевич<sup>2</sup>,  
Зиновьева Альбина Валерьевна<sup>3</sup>, Астахова Татьяна Юрьевна<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Центр профессиональной патологии, Ханты-Мансийск, Россия

<sup>2</sup> Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

<sup>3</sup> Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия

✉ gulerkhalum@mail.ru

**Аннотация.** Современная действительность свидетельствует о тенденции к ухудшению здоровья человека в связи с образом жизни и со «скудностью» потребляемой нами пищи необходимыми макро- и микронутриентами, что способствует ослаблению реакции организма на совокупность негативно воздействующих факторов. Одним из неблагоприятных последствий в данной реальности является нарушение естественного баланса между интенсивностью образования свободных радикалов и потенциалом антиоксидантной системы (АОС), приводящий в конечном счете к окислительному стрессу (ОС). Предупреждение инициации ОС, как патогенетического звена развития дезадаптации, может являться одним из способов профилактики развития патологических состояний. В связи с этим актуальной задачей современной медицины является поиск средств, направленных на поддержание антиоксидантных систем посредством обогащения рациона АО. В физиологических условиях их прием не должен отражаться на параметрах гомеостаза, что делает подобные биологические вещества более универсальным в применении, но при воздействии каких-либо стрессовых факторов на организм проявляется их активная вспомогательная роль, что впоследствии отражается на биохимических показателях. Известно, что уникальным источником природных антиоксидантов является *Nigella sativa* (черный тмин), поэтому целью нашей работы явилось изучение влияния масла черного тмина на биохимические параметры крыс в нормальных физиологических условиях для обоснования его дальнейшего использования в качестве неспецифического профилактического средства в коррекции последствий внешних возмущающих факторов.

**Материалами и методами** послужили 48 особей (24 самца и 24 самки) неинбредных белых крыс, разделенные на 4 группы: 2 группы контрольные (12 самцов и 12 самок), и 2 группы опытные, дополнительно получавшие с пищей масло черного тмина в дозе по 1 мл на каждую особь ежедневно в течение 28 суток. Исследовались следующие показатели крови: общее количество и морфологическая характеристика тромбоцитов, параметры коагуляционного гемостаза, а также содержание вторичных продуктов перекисидации (МДА).

**Полученные результаты,** как и следовало ожидать, не выявили значимых различий количественных и морфофункциональных характеристик тромбоцитов, а также параметров плазмокоагуляции. В то же время содержание МДА в плазме крови у животных опытных групп оказалось ниже у самцов на 17%, а у самок – на 21% по сравнению с контролем, что подтверждает АО свойства и перспективность дальнейшего изучения направленных эффектов масла черного тмина.

**Ключевые слова:** масло черного тмина, перекисное окисление липидов, оксидативный стресс, антиоксиданты, тромбоциты, плазмокоагуляция

Современная действительность свидетельствует о тенденции к ухудшению здоровья человека в связи с образом жизни и со «скудностью» потребляемой нами пищи необходимыми макро- и микронутриентами, что способствует ослаблению реакции организма на совокупность негативно воздействующих факторов. Одним из неблагоприятных последствий в данной реальности является нарушение естественного баланса между интенсивностью образования свободных радикалов и потенциалом антиоксидантной системы, приводящий в конечном счете к окислительному стрессу. Свободные

радикалы окисляют биологические макромолекулы, такие как ДНК, протеины, липиды, ингибируя их функциональную активность, иницируя мутации и гибель клеток.

Доказано, что оксидативный стресс – причина развития гипертонии, диабета, онкологических, сердечно-сосудистых и множества других заболеваний [1]. Окисление липопротеинов является начальной фазой развития атеросклероза с губительным влиянием на эндотелиальные клетки. Впоследствии окисленные липопротеины низкой плотности могут вызывать эндо-

## THE EFFECT OF BLACK CUMIN OIL ON THE BIOCHEMICAL PARAMETERS OF RAT HOMEOSTASIS

Alkhasova Hanna M.<sup>1</sup>, Soloviev Vladimir G.<sup>2</sup>, Zinovieva Albina V.<sup>3</sup>, Astakhova Tatyana Y.<sup>3</sup><sup>1</sup> Center of Occupational Pathology, Khanty-Mansiysk, Russia<sup>2</sup> Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia<sup>3</sup> District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

✉ gulerkhalum@mail.ru

**Abstract.** Modern reality indicates a trend towards a deterioration in human health due to lifestyle and the «scarcity» of the food we consume with the necessary macro- and micronutrients, which contributes to a weakening of the body's response to a combination of negative factors. One of the adverse consequences in this reality is the violation of the natural balance between the intensity of the formation of free radicals and the potential of the antioxidant system (AOS), ultimately leading to oxidative stress (OS). Prevention of OS initiation, as a pathogenetic link in the development of disadaptation, may be one of the ways to prevent the development of pathological conditions. In this regard, an urgent task of modern medicine is to find means aimed at maintaining antioxidant systems by enriching the diet with AO. Under physiological conditions, their intake should not affect the parameters of homeostasis, which makes such biological substances more versatile in use, but when exposed to any stress factors on the body, their active auxiliary role is manifested, which subsequently affects biochemical parameters. It is known that *Nigella sativa* (black cumin) is a unique source of natural antioxidants, so the aim of our work was to study the effect of black cumin oil on the biochemical parameters of rats under normal physiological conditions to justify its further use as a nonspecific prophylactic agent in correcting the effects of external disturbing factors.

**Materials and methods** were 48 individuals (24 males and 24 females) of non-inbred white rats, divided into 4 groups: 2 control groups (12 males and 12 females), and 2 experimental groups, additionally treated with black cumin oil at a dose of 1 ml. for each individual daily for 28 days. The following blood parameters were studied: the total number and morphological characteristics of platelets, the parameters of coagulation hemostasis, and the content of secondary peroxidation products (MDA).

**The results** obtained, as expected, did not reveal significant differences in the quantitative and morphofunctional characteristics of platelets, as well as plasma coagulation parameters. At the same time, the content of MDA in blood plasma in animals of the experimental groups was lower in males by 17%, and in females by 21% compared to the control, which confirms the AO properties and the prospects for further study of the directed effects of black cumin oil.

**Keywords:** black cumin oil, lipid peroxidation, oxidative stress, antioxidants, platelets, plasma coagulation

телиальную дисфункцию, экспрессию молекул адгезии, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, образование пенистых клеток, что в конечном счете приводит к атеротромбозу и ишемической болезни сердца. Важное значение в ее развитии придается и реологическим свойствам крови [20]. Нашими отечественными исследователями был установлен факт увеличения содержания вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижение показателей АОС при инфаркте миокарда, что свидетельствует о дисбалансе этих двух систем, проявляющемся тяжелым повреждением миокарда. Этими же учеными было установлено, что у лиц с нестабильной стенокардией, напротив, наблюдается повышение активности антиоксидантных ферментов, что приводит к замедлению скорости свободнорадикального окисления и, соответственно, торможению повреждающего действия на миокард [4]. Ко всему вышесказанному следует упомянуть накопленные в литературе данные о связи гипертромбинемии с липопероксидацией (ЛПО). Свободные радикалы, особенно вторичные продукты ЛПО, действуя как детергенты, деформируют билипидный мембранный слой клеток, увеличивают проницаемость мембран, нарушая активность мембранно-связанных энзимов, что в итоге может привести к цитолизу и гибели клеток. Подобные процессы, про-

исходящие в тромбоцитарных клетках, могут привести к образованию эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов), и выходу внутриклеточных биологически активных веществ, инициируют запуск каскада реакций, приводящий в активное состояние тромбиногенез. Это, в свою очередь, ускоряет процессы липопероксидации. Антиоксиданты обеспечивают разрыв взаимопотенцирующих отношений между гемостазом и липопероксидацией типа «тромбинемия → активация липопероксидации → активация тромбинемии → ...» или «активация липопероксидации ...» [1].

Учитывая данные факты, можно предположить, что обогащение рациона питания естественными микстами, богатыми АО может служить профилактикой развития многих нарушений, в том числе и сердечно-сосудистых. В связи с этим поиск подобных средств, в том числе на растительной основе по сей день является актуальной задачей современной медицины. Следует подчеркнуть, что подобные биологические вещества в физиологических условиях не должны значительно отражаться на параметрах гомеостаза, но при воздействии каких-либо провоцирующих стрессорных факторов ограничивать последствия их влияния на обменные процессы.

В восточной культуре с древних времен хорошо зарекомендовала себя *Nigella sativa*, что на сегодняшний день подтверждается результатами многих

исследований. *Nigella sativa* – однолетнее травянистое растение, гермафродит высотой около 60 см с разветвленными прямостоячими стеблями, которые с возрастом становятся пустыми и имеют цвет от зеленого до темно-зеленого. Плоды растения состоят из трех-шести плодолистиков, каждый из которых содержит семена. Семена яйцевидной формы (от 2 до 3,5 мм), состоят из трех-четырех тонкозернистых уголков, их цвет после созревания и воздействия воздуха становится черным [15]. Черный тмин является природным средством в профилактике многих заболеваний благодаря своему богатому фитохимическому составу и низкой токсичности [17]. Различные исследования его эфирного масла (МЧТ) выявили присутствие молекул различной природы, включающие монотерпены, дитерпены, сесквитерпены, монотерпеновые спирты и кетоны. Среди них – тимогидрохинон, тимол, карвакрол, фелландрен,  $\alpha$ -пинен и  $\beta$ -пинен [13, 16]. Среди экстрагированных фенольных соединений упоминается галловая, феруловая, ванилиновая, п-кумаровая, хлорогеновая кислоты, а также катехин, кверцетин, апигенин, рутин, нигельфлавонозид В и флавоон [14,23]. Из алкалоидов выделенных из семян черного тмина заслуживают особого внимания такие соединения как нигеллицин, который состоит из ядра индазола [7], нигеллимин, который представляет собой молекулу изохинолина [8], N-оксид нигеллимина и, наконец, нигеллидин, который представляет собой молекулу индазола [9]. В исследовании метанольного экстракта черного тмина было также обнаружено несколько видов сапонинов [24]. Семена черного тмина содержат сырую клетчатку, минералы (Na, Cu, Zn, P и Ca), витамины, такие как тиамин, ниацин и фолиевую кислоту [25], различные типы жирных кислот [14, 26]. Линолевая кислота (55,6%) была одной из самых распространенных жирных кислот, присутствующих в семенах, за ней следовали олеиновая кислота (23,4%) и пальмитиновая кислота (12,5%). В то же время стеариновая, лауриновая, миристиновая, линоленовая и эйкозадиеновая кислоты присутствуют в небольших количествах с процентным содержанием от 0,5% до 3,4% [22].

На основании вышеизложенных фактов **целью нашего исследования** явилось изучение влияния масла черного тмина на некоторые биохимические параметры крыс в условиях, приближенных к физиологическим для обоснования его дальнейшего использования в качестве неспецифического средства предупреждения последствий воздействия внешних возмущающих факторов.

**Материалы и методы исследования.** В качестве экспериментальных животных в исследовании использовались 48 особей (24 самца и 24 самки) неинбредных белых крыс. Животные содержались на смешанном сбалансированном рационе с оптимальным соотношением белков, липидов и углеводов и были разделены на 4 группы: 2 группы из них были контрольными, каждая из которых включала по 12 особей самцов и самок и 2 группы опытные (самцов и самок), дополнительно получавшие с пищей биологически активную

добавку «Масло черного тмина Эфиопское» (ISAR.CO (г. Каир)) в дозе по 1 мл на каждую особь ежедневно в течение 28 суток. Дозы изучаемой субстанции для животных были адекватными рекомендуемым дозам для человека, не вызывающими токсических эффектов. Болезненные манипуляции проводили, подвергая животных наркозу диэтиловым эфиром. Яремные вены обнажали овальным разрезом, из которых в последующем осуществлялся забор крови. Кровь для коагулологических исследований стабилизировали 3,8%-м раствором цитрата натрия в соотношении 1:9, а также 0,1%-м забуференным раствором глутаральдегида (для исследования морфологии тромбоцитов).

У животных определяли параметры коагуляционного гемостаза (протромбиновое время, выражая его через ПТИ, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), содержание фибриногена (ФГ) и факторов VIII и IX) на коагулографе «Amelung amax destiny plus» (Ирландия). Общее количество тромбоцитов (ТЦ) и средний объем тромбоцитов (MPV) определяли на гематологическом анализаторе «Beckman Coulter» DxH 500 (США). Оценку морфофункционального состояния тромбоцитов изучали по содержанию дискоцитов и активированных форм (АФ) в абсолютных и относительных значениях с помощью прямой микроскопии в камере Горяева [6]. Содержание продуктов перекисного окисления липидов, а именно малонового диальдегида в реакции с тиобарбитуровой кислотой в плазме крови определяли с помощью набора реагентов ТБК-Агат на фотометре КФК-3-01-«ЗОМЗ».

Результаты исследования, имеющие цифровое выражение, анализировали методом вариационной статистики для малых рядов наблюдений с использованием программы Microsoft Excel. Для оценки достоверности отличий вычисляли доверительный коэффициент Стьюдента (t) и степень вероятности (p). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Содержание животных в виварии и проведение экспериментов соответствовали принципам «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

**Результаты и их обсуждение.** Известно, что первым и видимым проявлением активации тромбоцитов является изменение их формы. При индуцировании гемостатических реакций происходит биохимическая и ультраструктурная перестройка кровяных пластинок и их переход из неактивированных форм в активированные. На этой стадии дискоциты принимают сферический или блинообразный вид, что связано с их распластыванием на субстрате и изменением общего объема. Следующими этапами активации являются адгезия, реакция высвобождения и появление псевдоподий (отростков), что опосредовано внутриклеточной системой сократительных микрофиламентов. Последние изменения в морфоструктуре ТЦ приводят к необратимым процессам и образованию первичных внутрисосудистых агрегатов [2, 5, 11].

Как следует данных из таблицы 1 значимых межгрупповых (самцы-контроль/самцы-опыт; самки-контроль/самки-опыт) различий показателей тромбоцитарного гемостаза ни в количественном, ни качественном отношении нами обнаружено не было.

То же можно констатировать и при характеристике коагуляционного звена – отсутствие достоверных отличий клоттинговых тестов свидетельствуют об отсутствии влияния дополнительного введения МЧТ на интенсивность тромбогенеза (таблица 2). Тенденцией различий по содержанию плазменного фактора VIII в группе самцов в условиях его избыточного содержания можно пренебречь.

В отличие от коагуляционных параметров исследование антиоксидантного потенциала выявило межгрупповую разницу показателей. Как видно из таблицы 3, количество вторичных продуктов липопероксидации (МДА) в опытных группах крыс с дополнительным введением в их рацион МЧТ оказалось заметно ниже как у самцов (на 17%), так и у самок (на 21%) по сравнению с контрольной группой.

**Таблица 1** – Морфофункциональная и количественная характеристика тромбоцитов у крыс, получавших и не получавших МЧТ (по 12 крыс в группе),  $M \pm m$

Показатель	Контрольная группа самцов ♂ (без МЧТ)	Опытная группа самцов ♂ (с МЧТ)	Контрольная группа самок ♀ (без МЧТ)	Опытная группа самок ♀ (с МЧТ)
ТЦ, $10^9/л$	1111 ± 19,86	1074 ± 23,9	987 ± 1,7	987 ± 23
Дискоциты, $10^9/л$	885 ± 22,3	830 ± 24,1	753 ± 12,2	733 ± 18,6
Дискоциты, %	80 ± 0,89	77 ± 1,8	78 ± 1,74	74 ± 1,48
АФ, $10^9/л$	226 ± 9,2	244 ± 7,5	234 ± 7,6	253 ± 6,9
АФ, %	20 ± 1,18	23 ± 0,8	22 ± 0,74	26 ± 0,48
MPV, fl	5,70 ± 0,07	5,82 ± 0,06	5,68 ± 0,11	5,62 ± 0,06

**Таблица 2** – Состояние плазмокоагуляции у крыс, получавших и не получавших МЧТ (по 12 крыс в группе),  $M \pm m$

Показатель	Контрольная группа самцов ♂ (без МЧТ)	Опытная группа самцов ♂ (с МЧТ)	Контрольная группа самок ♀ (без МЧТ)	Опытная группа самок ♀ (с МЧТ)
ПТИ, %	114,6 ± 5,9	98,0 ± 7,2	131,54 ± 5,1	136,9 ± 5,0
АЧТВ, с	37,2 ± 1,8	41,7 ± 3,3	39,19 ± 1,85	41,1 ± 3,7
ТВ, с	37,2 ± 0,5	37,6 ± 1,2	39,8 ± 1,30	35,2 ± 2,0
ФГ, г/л	2,6 ± 0,1	2,4 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,6 ± 0,1
Ф IX	49,7 ± 3,9	38,2 ± 3,1	45,8 ± 2,8	52,6 ± 3,0
Ф VIII	171,0 ± 20,5	110,4 ± 24,4*	191,9 ± 25,7	172,1 ± 27,4

Примечание: \* – статистически значимые отличия данных 2 и 3 столбцов ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 3** – Содержание ТБКАП у крыс, получавших и не получавших МЧТ (по 12 крыс в группе),  $M \pm m$

Пол животных (♂/♀)	Содержание ТБКАП (мкмоль/л) в контрольной группе (без МЧТ)	Содержание ТБКАП (мкмоль/л) в опытной группе (с МЧТ)
Самцы (♂)	0,701 ± 0,04	0,582 ± 0,05*
Самки (♀)	0,692 ± 0,06	0,547 ± 0,01*

Примечание: ТБКАП – тиобарбитуровой кислоты активные продукты (МДА); \* – статистически значимые отличия данных 2 и 3 столбцов ( $p < 0,05$ ).

Известно, что полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) клеточных мембран служат одной из мишеней для активных форм кислорода, результате чего происходит образование первичных (гидроперекиси липидов) и вторичных продуктов ПОЛ: альдегидов, кетонов, малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов. Ограничение липопероксидации введением субстанций с антиоксидантными свойствами позволяет ограничить названные нарушения. Подобные исследования были проведены и другими авторами. Так, добавление крысам семян ЧТ способствовало повышению активности каталазы (КАТ) и общей антиоксидантной активности [19], а в другом клиническом исследовании антиоксидантная активность, протестированная *in vivo* на здоровых добровольцах при ежедневном введении водного экстракта (200-250 мл) в течение пяти дней, показала незначительное снижение на шестой день приема МДА и незначительное увеличение активности супероксиддисмутазы и содержания восстановленного глутатиона в эритроцитах [10, 12].

Как свидетельствуют литературные данные, флавоноиды и терпеновые соединения обладают антиоксидантным потенциалом и позволяют защитить клеточные и молекулярные структуры от воздействия свободных радикалов. Кроме того, флавоноиды вызывают снижение адгезии воспалительных клеток к субэндотелию и, следовательно, вызывают снижение воспалительной реакции [21, 18]. Полученные нами результаты подтверждают факт наличия суммарного антиоксидантного потенциала соединений, содержащихся в *Nigella sativa*.

**Выводы.** Как и следовало ожидать, без воздействия экзогенных или эндогенных провоцирующих факторов введение в рацион МЧТ не оказывало существенного влияния на коагулологические параметры, но привело к снижению интенсивности процессов липопероксидации. Учитывая тесную взаимосвязь между ПОЛ и гемостазом представляется перспективным изучить возможность использования МЧТ или его компонентов в качестве средств неспецифической профилактики последствий неконтролируемого тромбогенеза.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Алхасова Х. М., Зиновьева А. В., Никулина Е. Г., Калашникова С. П., Гагаро М. А., Соловьев В. Г. Влияние масла черного тмина на различные звенья гемостаза крыс в условиях экзогенной тромбоцитозии // Журн. мед. – биол. исследований. 2022. Т. 10, № 3. С. 263-273. DOI: 10.37482/2687-1491-Z113.
- Макаров М. С. Особенности морфофункционального статуса тромбоцитов человека в норме и патологии: дисс. ... канд. биол. наук. Москва, 2014. 127 с.
- Мубинов А. Р., Авдеева Е. В., Куркин В. А., Латыпова Г. М., Фархутдинов Р. Р., Катаев В. А., Рязанова Т. К. Сравнительное исследование *in vitro* антиоксидантной активности некоторых перспективных жирных масел // Аспирантский вестник Поволжья. – 2021. – Т. 21. – № 5-6. – С. 23-29. doi: 10.55531/2072-2354.2021.21.3.23-29.
- Стрельникова М. В., Синеглазова А. В., Сумеркина В. А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при остром коронарном синдроме у мужчин // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4.

5. Шиффман Фред Дж. Патофизиология крови. М.: Бином, 2020. 432 с.
6. Шитикова А. С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб.: Изд-во СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2000. 222 с.
7. Atta-ur-Rahman S. M. Isolation and structure determination of nigellicine, a novel alkaloid from the seeds of nigella sativa. *Tetrahedron Lett.* 1985;26:2759-2762. doi: 10.1016/S0040-4039(00) 94904-9.
8. Atta-ur-Rahman S.M., Zaman K. Nigellimine: A new isoquinoline alkaloid from the seeds of nigella sativa. *J. Nat. Prod.* 1992;55:676-678. doi: 10.1021/np50083a020.
9. Atta-ur-Rahman S.M., Hasan S. S., Choudhary M. I., Ni C. Z., Clardy J. Nigellidine – A new indazole alkaloid from the seeds of Nigella sativa. *Tetrahedron Lett.* 1995;36:1993-1996. doi: 10.1016/0040-4039(95) 00210-4.
10. Bilot Y. Y., Alabdallat N. G., Atoom A. M., Khalaf N. A. Effects of commonly used medicinal herbs in Jordan on erythrocyte oxidative stress oxidative. *J. Pharm. Pharmacogn. Res.* 2021;9:422-434. [Google Scholar].
11. Christoph R. Platelet morphology // *Journal of Laboratory Medicine.* 2020. Vol. 44 Iss. 5. P. 231-239. doi.org/10.1515/labmed-2020-0007.
12. Dalli M, Bekkouch O, Azizi SE, Azghar A, Gseyra N, Kim B. Nigella sativa L. *Phytochemistry and Pharmacological Activities: A Review (2019-2021).* *Biomolecules.* 2021 Dec 23;12 (1):20. doi: 10.3390/biom12010020. PMID: 35053168; PMCID: PMC8773974.
13. Dalli M., Azizi S., Benouda H., Azghar H. A., Tahri M., Boufalja B., Maleb A., Gseyra N. Molecular Composition and Antibacterial Effect of Five Essential Oils Extracted from Nigella sativa L. Seeds against Multidrug-Resistant Bacteria: A Comparative Study. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 2021;2021:6643765. doi: 10.1155/2021/6643765.
14. Dalli M., Daoudi N. E., Azizi S., Benouda H., Bnouham M., Gseyra N. Chemical Composition Analysis Using HPLC-UV/GC-MS and Inhibitory Activity of Different Nigella sativa Fractions on Pancreatic  $\alpha$ -Amylase and Intestinal Glucose Absorption. *BioMed Res. Int.* 2021;2021:9979419. doi: 10.1155/2021/9979419.
15. Jensen J. J., Vinther K. Master's thesis //energy. – 2010. – Т. 5. – С. 4.
16. Kabir Y., Akasaka-Hashimoto Y., Kubota K., Komai M. Volatile compounds of black cumin (Nigella sativa L.) seeds cultivated in Bangladesh and India. *Heliyon.* 2020;6: e05343. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05343.
17. Kehili N., Saka S., Aouacheri O. L'effet phytoprotecteur de la nigelle (Nigella sativa) contre la toxicité induite par le cadmium chez les rats. *Phytothérapie.* 2018;16:194-203. doi: 10.3166/phyto-2018-0053.
18. Kumar S. P.P.K. *Biochemistry and Therapeutic Uses of Medicinal Plants.* Discovery Publishing House Pvt. Ltd.; New Delhi, India: 2017. *Advances in Biochemistry of Medicinal Plants.* [Google Scholar].
19. Mahmoud H. S., Almallah A. A., L-Hak H.N.G.E., Aldayel T. S., Abdelrazek H. M.A., Khaled H. E. The effect of dietary supplementation with Nigella sativa (black seeds) mediates immunological function in male Wistar rats. *Sci. Rep.* 2021;11:7542. doi: 10.1038/s41598-021-86721-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
20. Malek Mohammad K, Sewell RDE, Rafieian-Kopaei M. Antioxidants and Atherosclerosis: Mechanistic Aspects. *Biomolecules.* 2019 Jul 25;9 (8):301. doi:10.3390/biom9080301. PMID: 31349600; PMCID: PMC6722928.
21. Minatel I. O., Borges C. V., Ferreira M. I., Gomez H. A.G., Lima C. O.C., Lima P. P. «Phenolic Compounds: Functional Properties, Impact of Processing and Bioavailability», in *Phenolic Compounds – Biological Activity.* London, United Kingdom: 2017. Available: <https://www.intechopen.com/chapters/53128> doi: 10.5772/66368.
22. Nickavar F., Mojab B., Javidnia K., Amoli Roodgar M. A. Chemical Composition of the Fixed and Volatile Oils of Nigella sativa L. from Iran. *Z. Naturforsch. – Sect. C J. Biosci.* 2003;58:629-631. doi: 10.1515/znc-2003-9-1004.
23. Parveen A., Farooq M. A., Kyunn W. W. A new oleanane type saponin from the aerial parts of nigella sativa with anti-oxidant and anti-diabetic potential. *Molecules.* 2020;25:2171. doi: 10.3390/molecules25092171.
24. Taşkın M. K., Çalişkan Ö. A., Anil H., Abou-Gazar H., Khan I. A., Bedir E. Triterpene saponins from Nigella sativa L. *Turk. J. Chem.* 2005;29:561-569.
25. Takruri H. R.H., Dameh M. A.F. Study of the nutritional value of black cumin seeds (Nigella sativa L.) *J. Sci. Food Agric.* 1998;76:404-410. doi: 10.1002/(SICI) 1097-0010 (199803) 76:3 <404::AID-JSFA964 > 3.0.CO;2-L.
26. Tiji S., Benayad O., Berrabah M., El Mounsi I., Mimouni M. Phytochemical Profile and Antioxidant Activity of Nigella sativa L. Growing in Morocco. *Sci. World J.* 2021;2021:6623609. doi: 10.1155/2021/6623609.

#### Сведения об авторах и дополнительная информация

Алхасова Ханна Майисовна, биолог; Автономное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Центр профессиональной патологии», г. Ханты-Мансийск, РФ, [gulerkhalum@mail.ru](mailto:gulerkhalum@mail.ru).

Соловьев Владимир Георгиевич, д. м. н., профессор кафедры медицинской и биологической химии; Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск, РФ.

Зиновьева Альбина Валерьевна, к. б. н., заведующий клинико-иммунологической лабораторией; Бюджетное учреждение ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», г. Ханты-мансийск, РФ.

Астахова Татьяна Юрьевна, врач КЛД; Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск, РФ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 14.03.2023.

## АНОМАЛИИ ПОЛОЖЕНИЯ ЗУБОВ И ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ В АСПЕКТЕ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ

Гордеева Жанна Николаевна<sup>1✉</sup>, Звягин Виктор Николаевич<sup>2</sup>, Калимуллин Рафкат Равильевич<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Бюро судебно-медицинской экспертизы, Омск, Россия

<sup>2</sup> Российский центр судебно-медицинской экспертизы, Москва, Россия

<sup>3</sup> Областное бюро судебно-медицинской экспертизы, Тюмень, Россия

✉ gordeeva-zhanna55@mail.ru

**Аннотация.** Положение зубов и мозаику плотности костной ткани можно использовать, как дополнительный критерий для судебно-медицинской экспертизы по идентификации, так как соотношение зубов и челюсти в пространстве является длительно сохраняющимся во внешней среде идентификационным признаком.

**Цель исследования.** Изучение аномалий положения зубов и костной плотности альвеолярного отростка нижней челюсти для возможного отождествления личности.

**Материалы и методы исследования.** Нами было изучено 75 НЧ и их фрагментов от трупов разного пола в возрасте от 17 до 49 лет с отсутствием зубов, переломами, со следами медицинского вмешательства, без и с ДСТ. Проводили рентгенографию ( $n = 100$ ) челюстей со сканированием снимков и анализом цифрового изображения рентгенограмм по программе «Trophy 2000». Оценивали наличие (%) аномалий положения зубов. На рентгенограммах определяли плотность кости в альвеолярной зоне НЧ. Для этого анализировали пиксельный состав палитрового изображения НЧ в программе ImageJ 1.46. Проверку статистических гипотез осуществляли с помощью непараметрических методов для парного и множественного сравнения в программе Statistica 8.0.

**Результаты.** Установили наличие статистически значимых различий по таким показателям, как вестибулярное смещение зубов, супраокклюзия, оральный наклон, тремы, поворот и скученное расположение зубов. Наибольшее количество случаев с поворотом зубов (70%) и со скученностью расположения зубов (24,7%) наблюдали в группе А – без признаков ДСТ. Аномалии положения зубов сочетались друг с другом. В группе В – с признаками ДСТ, аномалий положения зубов выявили меньше. Это обусловлено более ранним наступлением смерти людей с фоновой патологией. Люди с ДСТ не доживают до появления подобных морфологических изменений. Группа с ДСТ, имеющая переломы НЧ статистически значимо отличалась от группы с переломами НЧ без признаков ДСТ ( $df = 8$ ,  $\chi^2 = 33,9$ ,  $p < 0,0001$ , критерий Краскела-Уоллиса) по трем показателям: инфраокклюзия, мезиодистальное смещение зубов, тремы. Установлено, что в области отсутствующих зубов костная плотность НЧ значительно меньше, чем при их наличии.

**Заключение.** Таким образом, сравнение аномалий положения зубов в сочетании с оценкой плотности костной ткани может быть использовано для идентификации личности по останкам костей НЧ, как дополнительный критерий.

**Ключевые слова:** аномалии положения зубов, нижняя челюсть, костная ткань, денситометрия, дисплазия соединительной ткани

**Введение.** В связи с тем, что в последнее время увеличилось число бытовых травм, приводящих к повреждениям зубов и челюстей, и продолжает ухудшаться экологическая обстановка, влияющая на зубочелюстной аппарат таким образом, что человек теряет зубы уже в юношеском возрасте, возникает возможность отождествления личности по последствиям травматических повреждений пародонтального комплекса в отдаленные сроки. К таким последствиям можно отнести дефекты и деформации зубных рядов, рубцовые контрактуры, формирование ложных суставов, неправильное сращение отломков, возникновение трав-

матической окклюзии, изменение прикуса и аномалии положения зубов [1].

Выделяют несколько разновидностей аномалий положения зубов. Вестибулярное отклонение – смещение зубов кнаружи от зубного ряда. Причиной может быть недостаток места в зубном ряду вследствие смещения зубных рядов [15]. Высокое (супраокклюзия) или низкое (инфраокклюзия) расположение зубов – перемещение зубов в вертикальном направлении. Иногда имеет место супра- и инфраокклюзия группы зубов, возникающие в результате какого-либо механического препятствия [2]. Диастема – щель между

## DENTAL ANOMALIES AND BONE DENSITY IN FORENSIC IDENTIFICATION

Gordeeva Janna N.<sup>1✉</sup>, Zvyagin Viktor N.<sup>2</sup>, Kalimullin Rafkat R.<sup>3</sup><sup>1</sup> Bureau of Forensic Medical Examination, Omsk, Russia<sup>2</sup> Russian Center for Forensic Medical Examination, Moscow, Russia<sup>3</sup> Regional Bureau of Forensic Medical Examination, Tyumen, Russia

✉ gordeeva-zhanna55@mail.ru

**Abstract.** *Tooth position and bone density mosaic can be used as an additional criterion for forensic identification purposes as the ratio of teeth and jaw in the space is a long-lasting in the external environment identification sign.*

**The purpose of the research.** *Examination of dental anomalies and alveolar bone density for possible identification.*

**Materials and methods.** *We studied 75 mandibles and their fragments from corpses of different sexes aged between 17 and 49 with absence of teeth, fractures, signs of medical intervention, without and with connective tissue dysplasia. We carried out x-rays of jaws (n = 100) with scanning of images and analysis of digital image of X-rays via app «Trophy 2000». The presence (%) of tooth position anomalies was assessed. On the X-rays, bone density in the alveolar region of the mandible was determined. To do this, the pixel composition of the palette image of the mandible via app ImageJ 1.46 was analyzed. Statistical hypotheses were tested using non-parametric methods for pairing and multiple comparison in app Statistica 8.0.*

**Results.** *Statistically significant differences have been found in indicators such as vestibular dislocation of teeth, supraocclusion, oral tilt, tremas, rotation and congested positioning of teeth. The largest number of cases of tooth rotation (70%) and congestion (24.7%) was observed in group A – without signs of connective tissue dysplasia. In Group B – with signs of connective tissue dysplasia, less tooth position abnormalities were found. This is due to the earlier onset of deaths of people with background pathology. People with connective tissue dysplasia do not live up to get such morphological changes. The connective tissue dysplasia group with mandibular fractures differed statistically significantly from the mandibular fracture group with no evidence of connective tissue dysplasia (df = 8, 2 = 33.9, p < 0.0001, Krasel-Wallis criterion) by three indicators: infra-occlusion, mesiodistal displacement of teeth, tremas. Bone density of the mandibles with absence of teeth is found to be significantly lower than of the mandibles with the presence of teeth.*

**Conclusions.** *Thus, dental position anomalies comparison combined with bone density estimation can be used in forensic identification from the lower jaw bones remainings as an additional criterion.*

**Keywords:** *tooth position anomalies, lower jaw, bone tissue, densitometry, connective tissue dysplasia*

центральными резцами, встречается значительно чаще на верхней челюсти, чем на нижней из-за наличия сверхкомплектных зубов, неправильного расположения фронтальных зубов, ранней потери одного из них [13]. Мезиодистальное смещение зубов – расположение зубов впереди или сзади от нормального места в зубной дуге. Смещаться могут как фронтальные, так и боковые зубы. Поводом для их появления служит ранняя утрата постоянных зубов, соседних со смещенным зубом [7]. Причиной орального наклона (смещение зубов к центру от зубного ряда в сторону языка или неба) является сужение зубного ряда, наличие сверхкомплектных зубов [4]. Поворот зуба вокруг продольной оси – чаще всего поворачиваются по оси резцы верхней и НЧ. Встречается из-за недостатка места в зубном ряду вследствие его сужения, существования сверхкомплектных или ретенированных зубов [14]. Скученное расположение зубов – тесное положение зубов, при котором они стоят с поворотами по оси и налегают друг на друга в итоге сокращения места на зубной дуге. Первопричиной такой патологии считается удаление зубов. Тремы – промежутки между зубами, как следствие смещения зубов [11].

К настоящему времени разработана комплексная морфометрия нижней челюсти для выявления

индивидуальных особенностей личности [5], выявлены анатомо-морфологические особенности зубов [8], разработаны методы фотосовмещения с целью идентификации, качественные и количественные критерии оценки трехмерных моделей [16], определена роль аномалий зубочелюстной системы [10]. Однако, в практике достаточно часто встречаются случаи травматической потери зубов, удаления зубов по поводу тех или иных болезней зубочелюстного аппарата, переломов нижней челюсти, что приводит к зубочелюстным аномалиям и деформациям. Это требует достаточно точного определения сроков критических изменений и исходов перестройки. При этом фактические данные могут послужить дополнительными признаками идентификации личности. Поэтому необходимо дальнейшее изучение зубочелюстного аппарата, в частности при аномалиях положения зубов, как системы, длительно сохраняющей свои признаки.

**Цель исследования.** Изучение аномалий положения зубов и костной плотности альвеолярного отростка нижней челюсти для возможного отождествления личности.

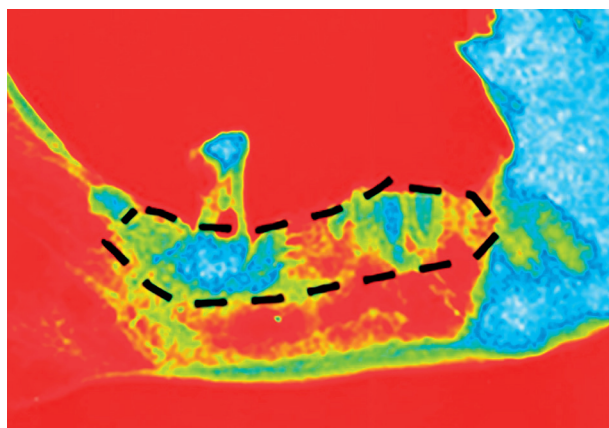
**Материал и методы исследования.** Для поиска идентификационных критериев исследовали 391 труп с отсутствием зубов, а также с переломами НЧ различной локализации, доставленных на судебно-меди-

цинскую экспертизу в Омское областное бюро СМЭ. При исследовании трупов особое внимание уделяли обнаружению и оценке признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Выделяли группу А (без признаков ДСТ,  $n = 150$ ) и группу В (наличие признаков ДСТ,  $n = 50$ ). Диагностику ДСТ проводили, используя алгоритм профессора Г. И. Нечаевой [6].

Для наглядного изучения аномалий положения зубов, форм зубных дуг, прикуса, атрофии альвеолярных отростков изготавливали диагностические модели. Применяли термопластические альгинатные массы и гипс. Альгинатной слепочной массой «Гидрогум» снимали оттиски с нижней челюсти с тем, чтобы отчетливо были видны альвеолярные отростки и все составляющие зубов с последующим приготовлением из гипса диагностических моделей и морфометрическим исследованием. Оценивали наличие (%) вестибулярного смещения, супраокклюзии, инфраокклюзии, мезиодистального смещения зубов, орального наклона, поворота зубов, диастемы, тремы, скученного расположения зубов.

Объектом исследования также были оцифрованные рентгеновские снимки нижней челюсти трупов ( $n = 100$ ), трансформированные с помощью программы «Trophy 2000» в цветные изображения. На снимках определяли плотность костной ткани в альвеолярной зоне нижней челюсти. Использовали программу ImageJ 1.46. Проводили анализ стандартного фрагмента палитрового изображения (8-битный цветной).

Выделяли зону интереса, строили гистограмму изображения, по которой оценивали площадь зон с высокой, средней и низкой плотностью костной ткани (рисунок 1). Полученные данные сводили в таблицу Excel для статистической обработки материала.



**Рисунок 1** – Участок нижней челюсти (10000 пикселей) для изучения распределения площади костной ткани с высокой, средней и низкой плотностью в альвеолярных отростках

Проверку статистических гипотез осуществляли с помощью программ MedCalc © (www.medcalc.be) и StatSoft Statistica 8.0. Определяли основные статистические показатели и характер распределения сравниваемых вариационных рядов [12]. Проверку

статистических гипотез проводили при помощи непараметрических критериев. Применяли дисперсионный анализ ANOVA Краскела-Уоллиса, критерий Манна-Уитни для парных сравнений независимых групп [9]. Относительные данные оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат) и расчета 95% доверительного интервала (ДИ). Результаты парного сравнения нами были представлены как медиана (нижний, верхний квартили). Для статистической обработки полученных гистограмм использовали показатели минимальных, максимальных значений и моду (наиболее часто встречающееся значение пикселей от 0 до 255). В ходе проведения статистического анализа нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ , что является достаточным для медико-биологических исследований [3].

**Результаты.** При исследовании трупов группы А (без признаков ДСТ) и группы В (с наличием признаков ДСТ) статистически значимые различия отмечали по таким показателям, как вестибулярное смещение зубов, супраокклюзия, оральный наклон, поворот зуба, тремы, скученное расположение зубов (таблица 1).

**Таблица 1** – Сравнение по аномалиям положения зубов группы А (без признаков ДСТ) и группы В (с признаками ДСТ)

Аномалии положения зубов	Группа		$\chi^2$	p
	А (n = 150)	В (n = 50)		
Вестибулярное смещение, %	22,7 (16,3-30,2)	4 (0,5-13,7)	7,6	0,005*
Супраокклюзия, %	8,7 (4,7-14,4)	0,0 (0-7,1)	4,6	0,041*
Инфраокклюзия, %	18,7 (12,8-25,9)	8 (2,2-19,3)	<4,0	0,12
Мезиодистальное смещение зубов, %	17,3 (11,6-24,3)	10 (3,3-21,8)	<4,0	0,31
Оральный наклон, %	16,7 (11,1-23,7)	4 (0,5-13,7)	4,12	0,042*
Поворот зуба, %	70 (62-77,2)	16 (7,17-29,1)	42,3	0,0000*
Диастемы, %	7,3 (3,7-12,7)	0,0 (0-7,1)	<4,0	0,06
Тремы, %	16,7 (11,1-23,7)	0,0 (0-7,1)	8,1	0,005*
Скученное расположение зубов, %	24,7 (18-32,4)	0,0 (0-7,1)	13,5	0,0002*
Нет аномалии, %	10,7 (6,3-16,8)	72 (57,5-83,8)	70,2	0,0000*

Примечание: \* – различия между группами статистически значимы (критерий  $\chi^2$  – хи-квадрат). В скобках – 95% доверительный интервал.

Наибольшее количество случаев с поворотом зубов 105 (70%) и со скученностью расположения зубов 37 (24,7%) наблюдали в группе А. Как правило, аномалии положения зубов сочетались друг с другом. В группе В аномалий зубов выявили меньше, что обусловлено более ранним наступлением смерти (в наших наблюдениях – до 39 лет), то есть люди, страдающие наследственной патологией соединительной ткани, не доживают до таких морфологических изменений челюсти. Таким образом, после потери части зубов, для изменения положения оставшихся зубов требовалось достаточное время.



В отдельные группы выделяли трупы с переломами НЧ при патологии соединительной ткани ( $n = 50$ ) и без таковой ( $n = 50$ ) (таблица 2).

**Таблица 2** – Сравнение групп с переломами НЧ по аномалиям положения зубов

Аномалии положения зубов	Группа без ДСТ ( $n = 50$ )	Группа с ДСТ ( $n = 50$ )	$\chi^2$	$p$
Вестибулярное смещение, %	16 (7,2-29,1)	4 (0,5-13,7)	<4,0	0,9
Супраокклюзия, %	12 (4,5-24,3)	4 (0,5-13,7)	<4,0	0,26
Инфраокклюзия, %	16 (7,2-29,1)	0,0 (0-7,1)	8,7	0,006*
Мезиодистальное смещение зубов, %	12 (4,5-24,3)	0,0 (0-7,1)	6,4	0,026*
Оральный наклон, %	12 (4,5-24,3)	16 (7,2-29,1)	<4,0	0,8
Поворот зуба, %	60 (45,2-73,6)	44 (30-58,8)	<4,0	0,16
Диастемы, %	8 (2,2-19,3)	0,0 (0-7,1)	<4,0	0,12
Тремы, %	12 (4,5-24,3)	0,0 (0-7,1)	6,4	0,026*
Скученное расположение зубов, %	16 (7,2-29,1)	4 (0,5-13,7)	<4,0	0,95
Нет аномалии, %	20 (10-33,7)	48 (13,1-38,2)	7,5	0,006*

Примечание: \* – при парном сравнении ( $df = 1$ ) различия между группами статистически значимы при  $p < 0,05$  (критерий  $\chi^2$  – хи-квадрат). В скобках – 95% доверительный интервал.

При множественном сопоставлении показателей наличия аномалий положения зубов группы с ДСТ и без таковой статистически значимо отличались друг от друга ( $df = 8$ ,  $\chi^2 = 33,9$ ,  $p < 0,0001$ ). Следовательно, между группами при переломах НЧ различия были выявлены по трем данным: инфраокклюзия, мезиодистальное смещение зубов, тремы.

Проводили сравнение плотности костной ткани альвеолярных отростков НЧ трупов лиц с ДСТ с переломами и без переломов челюсти. Для этого сверяли гистограммы 5 случаев. Установили, что из семи сравнений имелись 6 статистически значимых различий ( $\chi^2 = 7,3$ ,  $df = 6$ ,  $p = 0,007$ ).

У трупов с ДСТ проводили сравнение плотности костной ткани альвеолярных отростков нижних челюстей с удалением 6-х зубов. Для этого анализировали гистограммы 5 случаев. Выявили, что из девяти сравнений оказалось 7 статистически значимых различий, в 2 сравнениях отличия не были выявлены ( $\chi^2 = 8,4$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0,004$ ).

Соотношение полученных данных с аналогичными данными по телу НЧ показало наличие статистически значимых различий плотности костной ткани альвеолярных отростков ( $p < 0,05$ , критерий  $\chi^2$  – хи-квадрат). Это свидетельствовало о том, что в теле и альвеолярных отростках НЧ лиц с ДСТ с удалением 6-х зубов и без такового существуют особенности строения костной ткани. Нашими исследованиями было установлено, что в области отсутствующих зубов костная плотность НЧ значительно меньше, чем при их наличии.

**Выводы.** Нами были выявлены и оценены в совокупности скрининговые критерии последствий утраты

зубов и повреждений нижнечелюстной кости такие как: формирование травматической окклюзии, изменение прикуса и формы зубных дуг. Выявлена необходимость сочетанного использования изученных переменных для достижения оптимальных результатов диагностики. Алгоритм действий при судебно-медицинской идентификации личности по последствиям травматических повреждений НЧ и пародонтального комплекса несомненно должен складываться из следующий позиций:

- 1) визуальный осмотр НЧ или ее фрагментов с подробным описанием зубов и зубных дуг;
- 2) морфометрия НЧ или ее фрагментов и сохранившихся зубов;
- 3) изготовление диагностических моделей;
- 4) изготовление рентгенографий;
- 5) обработка рентгеновских снимков в программе «Trophy 2000» с измерением оптической плотности костной ткани с цветным выделением зон разной плотности;
- 6) как дополнение – обработка цветных изображений, полученных путем трансформации рентгеновских снимков, в программах типа ImajeJ с более точным анализом пиксельного состава.

Все это должно проводится в сравнении с другим имеющимся материалом – прижизненными рентгенограммами, костной плотностью, данными расширенных стоматологических карт предполагаемого человека.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бернадский Ю. И. Травматология и восстановительная хирургия черепно-челюстно-лицевой области. Изд. 3-е, перераб. и доп. М.: Мед. лит., 2006. 444 с.
2. Гаврилов Е. И. Деформации зубных рядов. М.: Медицина, 1984. 96 с.
3. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины: пер. с англ. 5-е изд., перераб и доп. М.: Гэотар-Медиа, 2022. 323 с.
4. Гросс М. Д., Мэтьюс Дж. Д. Нормализация окклюзии: пер. с англ. М.: Медицина, 1986. 286 с.
5. Дзаурова М. А. Исследование анатомо-морфологических аномалий зубных рядов и возможность их использования для идентификации личности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 25 с.
6. Кильдиярова Р. Р., Нечаева Г. И., Чернышова Т. Е. Дисплазия соединительной ткани. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 161 с.
7. Колос Г. А. Изменения зубных рядов после частичной потери зубов. Профилактика и лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1986. 15 с.
8. Кузина Ю. Г. Анатомо-морфологические исследования зубов с целью выявления индивидуальных особенностей человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 23 с.
9. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов: пер. с англ. М.: Практ. медицина, 2016. 477 с.
10. Лебеденко И. Ю., Пашиных Г. А., Дзаурова М. А. Возможность использования аномалий зубных рядов для идентификации личности // Судебно-медицинская экспертиза. 2004. № 1. С. 32-36.
11. Пономарева В. А. Механизмы развития и способы устранения зубо-челюстных деформаций. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Медицина, 1974. 112 с.

12. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2006. 305 с.
13. Трезубов В. Н., Щербаков А. С., Мишнев Л. М. Ортопедическая стоматология. Факультетский курс. 9-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 686 с.
14. Хватова В. А. Диагностика и лечение нарушений функциональной окклюзии. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1996. 262 с.
15. Хорошилкина Ф. Я., Персин Л. С. Ортодонтия: учеб. пособие для системы послевуз. проф. образования. 2-е изд., доп. М.: Мед. кн., 2002. Кн. 1. Лечение аномалий зубов и зубных рядов современными ортодонтическими аппаратами. Клинические и технические этапы их изготовления. 251 с.
16. Шакирьянова Ю. П. Трехмерное моделирование в судебной медицине: визуализация, идентификация, реконструкция: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2021. 37 с.

**Сведения об авторах и дополнительная информация**

Гордеева Жанна Николаевна, врач судебно-медицинский эксперт отделения круглосуточной дежурной службы Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы», Россия, Омск. gordeeva-zhanna55@mail.ru.

Звягин Виктор Николаевич, заведующий лабораторией судебно-медицинских остеологических исследований ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Москва. Доктор медицинских наук, профессор.

Калимуллин Рафкат Равильевич, врач судебно-медицинский эксперт отделения судебно-медицинской экспертизы трупов ГБУЗ Тюменской области «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы», Россия, Тюмень.

*Статья поступила в редакцию 20.03.2023.*

Медицинская наука и образование Урала. 2023. Т. 24, № 1. С. 82-85

Medical science and education of Ural. 2023. Vol. 24, no. 1. P. 82-85

Научная статья / Original article

УДК 614.3

doi: 10.36361/18148999\_2023\_24\_1\_82

## ОЦЕНКА УРОВНЯ ИНФОРМИРОВАННОСТИ ОСУЖДЕННЫХ ПО ВОПРОСАМ ПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В МЕСТАХ ЛИШЕНИЯ СВОБОДЫ

Кондратова Светлана Евгеньевна

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

Медико-санитарная часть № 72 ФСИН России по Тюменской области, Тюмень, Россия

✉ sardykosvetlana@mail.ru

**Аннотация.** Вопросы профилактики заражения и распространения ВИЧ по-прежнему является одним из ключевых направлений в эпидемиологии. Профилактическая работа по этим аспектам ведется в Тюменской области в особенной группе риска заражения и распространения ВИЧ-инфекции – среди отбывающих срок лишения свободы. С эпидемиологической точки зрения представляется важным провести анализ информированности группы осужденных по вопросам ВИЧ-инфекции для дальнейшей разработки или коррекции проводимых профилактических мер среди контингента в регионе.

**Цель исследования.** Оценить уровень информированности осужденных, отбывающих срок наказания, о рисках заражения ВИЧ-инфекцией в условиях пенитенциарной системы.

**Материалы и методы.** В работе использованы метод анкетирования, описательно-оценочный, аналитический, статистические и эпидемиологические методы исследования с расчетом интенсивных и экстенсивных показателей.

**Результаты.** Результаты анкетирования осужденных показали, что представители группы исследования самоуверенны в отношении риска заражения ВИЧ-инфекцией, не осознают себя частью проблемы мирового масштаба по причине недостаточной осведомленности и невысокого уровня знаний в мерах профилактики заражения ВИЧ и факторов, способствующих распространению заболевания. При этом эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции у лиц, находящихся в местах лишения свободы, существенно опаснее, чем среди гражданского в силу высокой плотности контингента на ограниченной территории.

**Заключение.** Социальная группа заключенных является важной составляющей в поддержании активности эпидпроцесса ВИЧ-инфекции в регионе. С учетом полученных результатов исследования требуется коррекция проводимых профилактических мер в отношении ВИЧ-инфекции в местах лишения свободы.

**Ключевые слова:** ВИЧ/СПИД, заболеваемость, эпидемический процесс, группа риска, осужденные, пенитенциарная система

**Актуальность.** В настоящее время вопросы профилактики заражения ВИЧ и распространения ВИЧ-инфекции по-прежнему является одним из ключевых направлений в эпидемиологии [1, 2, 4]. Агрессивный характер распространения заболевания требует особого контроля в среде групп риска [5-9]. Свой вклад в устойчиво высокий показатель заболеваемости и пораженности населения ВИЧ-инфекцией вносит группа повышенного риска осужденных, характеризующаяся своими укладами, традициями, обособленностью, отбывающая наказание в учреждениях пенитенциарной системы [3]. Исключительно важным с эпидемиологической точки зрения представляется провести анализ информированности по вопросам ВИЧ-инфекции в обозначенной группе для дальнейшей разработки или коррекции проводимых скоординированных действий органов здравоохранения, региональных и правительственных органов, учреждений ФСИН по ее профилактике [10, 11].

**Цель исследования:** оценить уровень информированности осужденных, отбывающих срок наказания,

о рисках заражения ВИЧ-инфекцией в условиях пенитенциарной системы.

**Материалы и методы исследования.** Для проведения анализа эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в регионе использованы статистические данные Управления Роспотребнадзора по Тюменской области за 2020-2021 гг. Для оценки эпидемиологической ситуации в местах лишения свободы Тюменской области использованы статистические данные ФКУЗ МСЧ № 72 ФСИН России по Тюменской области. Для оценки уровня знаний осужденных по вопросам ВИЧ-инфекции была разработана анкета, содержащая 39 вопросов (31 – закрытых, 4 – полузакрытых, 4 открытых) по шкалам А, Б, В, Г.

**Участники исследования.** В 2021 г. 60 осужденных мужчин в условиях исправительных колоний Тюменской области приняли участие в анкетировании на предмет информированности по вопросам вероятности заражения и распространения ВИЧ-инфекции. Характеристика анкетированных приведена в таблице 1.

## ASSESSMENT OF INMATES AWARENESS OF HIV PREVENTION IN PRISONS

Kondratova Svetlana E.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Medical-Sanitary Unit № 72 of the Federal Penitentiary Service of Russia in Tyumen Region, Tyumen, Russia

✉ sardkosvetlana@mail.ru

**Abstract.** *The issues of prevention of HIV infection and spread of HIV remain one of the key areas in epidemiology. Preventive work on these aspects is conducted in the Tyumen Region in a special group at risk of HIV infection and spread of HIV infection – among prisoners serving prison sentences. From the epidemiological point of view, it is important to analyze the awareness of the inmates' group about HIV infection in order to further develop or adjust preventive measures among this group in the region.*

**Aims.** *To evaluate the level of awareness of the convicts serving sentence regarding the risks of HIV infection in the penitentiary system.*

**Materials and methods.** *Questionnaire, descriptive-evaluative, analytical, statistical and epidemiological methods of study with calculation of intensive and extensive indices were used.*

**Results.** *The results of the inmates' questionnaire showed that the group is self-confident in the absence of risk of HIV infection and is not aware of itself as a part of the world problem due to the lack of awareness and low level of knowledge of HIV infection prevention and factors contributing to the spread of the disease. Moreover, the epidemic situation with respect to HIV infection among incarcerated people is much more dangerous than among civilians, due to the high density of contingent in a limited territory.*

**Conclusion.** *The social group of prisoners is an important component in maintaining the activity of the HIV epidemic in the region. Taking into account the results of the study, it is necessary to adjust the ongoing HIV prevention measures in prisons.*

**Keywords:** *HIV/AIDS, incidence, epidemic process, risk group, convicts, penitentiary system*

**Таблица 1** – Характеристика осужденных, прошедших анкетирование по вопросам ВИЧ-инфекции

Респонденты	Характеристика
Количество, чел	60
Пол мужской, %	100
Образование среднее специальное, %	61,7
Возраст, лет	20-50
Средний возраст, лет	30,8
Мо возраста, лет	24
Безработные, %	55

Критерий отбора респондентов для проведения анкетирования: 1) срок отбывания наказания на момент исследования не менее 2 лет; 2) ВИЧ-отрицательный статус при последнем обследовании методом иммуноферментного анализа.

В ходе опроса респондентам была предложена анкета – распечатанный компьютерный файл в формате Microsoft Word. Перед проведением исследования с каждым потенциальным респондентом врачом-инфекционистом проведена ознакомительная беседа о целях и задачах настоящего исследования, особенностях его методики проведения, рисках и пользе. Исследование включало три этапа его проведения: 1) обсуждение аспектов исследования; 2) анкетирование респондентов; 3) анализ результатов. Необходимо отметить, что непосредственно сами заключенные проявили заинтересованность и инициативность в работе с анкетами, все ответы были анонимизированы. Результаты опроса были обработаны методом корреляционно-регрессионного анализа с определением средней ошибки ( $m$ ).

Этическая экспертиза проведена 23.12.2019 г. (протокол № 88 заседания Комитета по этике при ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России). Принято положительное решение относительно возможности проведения данного исследования.

**Результаты.** К окончанию 2021 г. в области отмечается стабилизация эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции: темп прироста заболеваемости ВИЧ-инфекцией составил +0,8% к показателям 2020 г. Показатель заболеваемости инфекцией составил 72,2 на 100 тыс. населения (2020 – показатель 71,7). Лидирующие позиции среди ВИЧ-инфицированных занимают неработающие – 46,1 ± 2,8%, работающие – 35,6 ± 5,8%, заключенные – 16,3 ± 1,3%. Несмотря на ряд проводимых профилактических мероприятий, в 2019 г. был достигнут максимальный показатель пораженности ВИЧ среди этого контингента – 15 447,3 на 100 тыс. заключенных, превысив региональный показатель (1129,5 на 100 тыс. населения) в 13,7 раз. К 2022 г. тенденции к снижению не наблюдается. Основная доля ВИЧ-положительных заключенных – это возрастная группа 25-39 лет (не менее 72% последние 10 лет), что соответствует среднемноголетним данным областного масштаба. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции у лиц, находящихся в местах лишения свободы, существенно опаснее, чем среди гражданского в силу высокой плотности контингента на ограниченно территории (таблица 2).

Корреляционный анализ показал, что между заболеваемостью ВИЧ-инфекцией населения области и ВИЧ-инфицированными заключенными имеется прямая, сильной степени связь по шкале Чеддока ( $r_{xy} = 0,8$ ).

**Таблица 2** – Количественный состав ВИЧ-положительных заключенных в колониях региона

Показатель	Годы			
	2018	2019	2020	2021
Заключенных всего, чел.	8830	7752	7230	7130
– из них ВИЧ-положительных, чел.	1364	1325	976	1050
Доля ВИЧ-положительных от всех заключенных, %	15,4	17,1	13,5	14,7

Для эффективности проводимых профилактических мер в одной из ключевых групп риска по заражению и распространению ВИЧ-инфекции требуется постоянное пристальное внимание, отслеживание тенденций и их динамики на фоне проводимой профилактической работы с этим контингентом. В ходе эпидемиологического исследования нами была изучена осведомленность представителей заключенных в отношении путей и факторов передачи возбудителя ВИЧ, вероятностью заражения инфекцией в условиях отбывания срока наказания, а также понимание мер профилактики инфицирования ВИЧ.

В части ключевых вопросов представления и понимания рассматриваемого вопроса исследуемым было предложено провести ассоциативную связь ВИЧ с явлением или изображением. 46,7% (n = 28,) респондентов не справились с этой задачей, оставив это поле незаполненным, 15% (n = 9) заключенных провели аналогию между болезнью и шприцем, 15% (n = 9) – между болезнью и смертью. В качестве источников информации о заболевании опрашиваемые разделились следующим образом: СМИ (n = 34, 56,7%), медицинские работники (n = 20, 33,3%), специальная литература (n = 11, 18,3%); друзья, родственники, а также брошюры и листовки (n = 7, 11,7% и n = 5, 8,3% соответственно). Немаловажно, что 58,3% (n = 35) заключенных знают, что делать, если случилась ситуация укола иглой на улице, но лишь 50,5% (n = 30) указали, куда необходимо обратиться в сложившейся ситуации (медицинский пост, МСЧ колонии). При этом существенным является недостаточное знание 55% (n = 33) респондентов сроков обследования на ВИЧ после предполагаемого заражения: 41,7% (n = 25) считают, что обследование должно состояться только через 3-6 месяцев, а 3,3% (n = 2) – через 1 сутки.

Информированность о высоком уровне пораженности населения области ВИЧ обозначили 26,7% (n = 16) опрошенных. При этом 50% (n = 30) считают, что заболевание их не коснется, а 48,3% (n = 29) уверены, что для них лично не существует риска заражения ВИЧ. Среду пребывания в местах лишения свободы в качестве рискованной для заражения 95% (n = 57) заключенных не отождествляют. Об этом же свидетельствует и тот факт, 38,8% (n = 23) заключенных – обследованы на ВИЧ более 1 года назад, 65% (n = 39) обследуются на ВИЧ-инфекцию не реже 1 раза в год. Преобладающая доля заключенных 86,7% (n = 52) осведомлена, что ВИЧ поражает иммунную систему, а также о том, что возможными путями заражения ВИЧ являются: кровь (n = 52, 86,7%),

половой контакт (n = 44, 73,3%), нанесение татуировок (n = 39, 65%).

Для 63,3% (n = 38) заключенных любой половой акт является рискованным, для 28,3% (n = 17) – рискованным является только вагинальный, 8,3% (n = 5) – только анальный, при этом 55% (n = 33) опрошенных уверены, что несколько половых партнеров менее чем за полгода, увеличивает риск заражения ВИЧ. Тем не менее, на фоне имеющихся знаний, 66,7% (n = 40) респондентов указали на незащищенные половые акты в анамнезе; 60% (n = 36) считают барьерный метод контрацепции (презерватив) достаточной мерой для предупреждения инфицирования ВИЧ; 57,6% (n = 35) понимают, что работники коммерческого секса опасны в отношении заражения ВИЧ.

Наибольшая частота ответов о наличии знакомых потребителей инъекционных наркотиков была сведена к утвердительному ответу в 63,3% (n = 38) случаев при резко отрицательном отношении к наркотическим веществам 67,7% (n = 41) самих респондентов, но лишь 73,3% (n = 44) никогда не употребляли внутривенные наркотические вещества (употребляли не парентеральные наркотические вещества, либо не на постоянной основе), в пользу «легких» психоактивных веществ или их временного употребления высказались 16,6% (n = 10).

Согласны с утверждением о влиянии на риск заражения ВИЧ 60% (n = 36) заключенных, 36,7% (n = 22) не исключают, что ВИЧ опасен и для человека, ведущего здоровый образ жизни, без признаков девиантного поведения; 53,3% (n = 32) считают, что алкоголь имеет отношение к факторам риска заражения инфекцией.

Ключевыми для внимания и проработки можно считать вопросы о возможности радикального лечения ВИЧ-инфекции и существования вакцины против заболевания: всего 56,7% (n = 34) заключенных знают о неизлечимости заболевания и всего 55% (n = 33) информированы, что вакцины не существует.

Полученные данные свидетельствуют, что большинство из опрошенных (n = 33, 55%) до настоящего момента не сформировали свое отношение к людям с этим заболеванием, всего 11,7% (n = 7) готовы поддержать ВИЧ-инфицированного в своем окружении, 25% (n = 15) воспримут эту информацию спокойно, 7,7% (n = 4) отнесутся к ВИЧ-инфицированному отрицательно, с опаской или равнодушно. При этом сформировать своё отношение к ВИЧ-положительным детям не смогли 43,3% (n = 26), указали, что отнесутся к ВИЧ-инфицированным детям спокойно – 35,5% (n = 21), 10% (n = 6) негативно отреагируют на совместное посещение здоровыми детьми и детьми с ВИЧ-положительным статусом образовательных учреждений – 10% (n = 6), отнесутся к этому факту с опаской – 8,3% (n = 5). В части возможности рождения здорового ребенка ВИЧ-положительной матерью 78,3% (n = 47) заключенных считают это вероятным, 15% (n = 9) затруднились с ответом.

По итогам анкетирования 88,3% (n = 53) заключенных не испытали дискомфорта или неудобства при составлении ответов на вопросы, готовы обсуждать эти

вопросы, 51,7% (n = 31) ответили, что им необходима дополнительная информация о ВИЧ-инфекции.

**Обсуждение.** По результатам проведенного исследования в группе заключенных нами выявлены неблагоприятные признаки достаточной самоуверенности 98% (n = 59) опрошенных в отношении отсутствия риска заражения ВИЧ-инфекцией за период отбывания срока наказания в местах лишения свободы. Полученные результаты показали, что 95% (n = 57) представителей контингента не осознают себя частью проблемы мирового масштаба по причине недостаточной осведомленности и невысокого уровня знаний в части профилактики заражения ВИЧ и факторов, способствующих распространению заболевания. Аналогичных исследований в группе ВИЧ-отрицательных заключенных по вопросам профилактики заражения и распространения в РФ не проводилось. Полученные результаты задают вектор на необходимость регулярности подобных исследований с целью своевременной коррекции уже проводимых мероприятий в замкнутых группах ВИЧ-негативных заключенных с целью предупреждения распространения заболевания в местах лишения свободы, выходу ВИЧ-инфекции за пределы зон отчуждения.

**Заключение.** Результаты анкетирования группы риска осужденных позволили установить достаточно низкий уровень знания ключевых вопросов профилактики ВИЧ-инфекции. При этом анализ эпидемиологической ситуации в Тюменской области показал, что социальная группа заключенных, в свою очередь, является важной составляющей в поддержании активности ЭП ВИЧ в регионе. Ключевыми моментами по результатам опроса контингента для особого внимания эпидемиологической службы является убежденность существенного количества заключенных в существовании вакцины и излечиваемости ВИЧ, а также отсутствие настороженности в отношении любого полового акта как рискованного для заражения инфекцией. Такая точка зрения с высокой долей вероятности может послужить поводом к несоблюдению профилактических мер и рисковому поведению в группе.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Адылин Д. М. Особенности содержания в местах лишения свободы ВИЧ-инфицированных осужденных // Вестник Самарского юридического института. 2015. № 4 (18). С.121-124.
2. Кондратова С. Е., Марченко А. Н., Кашуба Э. А., и др. ВИЧ в пенитенциарной системе региона с высоким уровнем пораженности ВИЧ-инфекцией (на примере Тюменской области) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2019. Т. 19. № 5. С.50-55.
3. Кондратова С.Е., Марченко А. Н. Некоторые эпидемиологические и медико-социальные аспекты ВИЧ-инфекции в группах риска на примере осужденных // Медицинская наука и образование Урала. 2019. Т. 20 № 2 (98). С. 196-200.
4. Кондратова С. Е., Марченко А. Н., Мельникова Е. Н. Моделирование прогнозирования развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в регионе с высоким уровнем пораженности ВИЧ как детерминанта направленности противозидемических мер // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2021. Т. 13. № 2. С. 85-93, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-2-85-93>.
5. Михайлова Н. Р., Ермак Т. Н. Вторичные заболевания у больных ВИЧ-инфекцией: особенности эпидемического процесса в пенитенциарных учреждениях // Инфекционные болезни. 2013. Т. 11. № 4. С. 52-59.
6. Решетников А. В., Павлов С. В., Присяжная Н. В. Социально-конструированный образ ВИЧ-инфицированного // Социологические исследования. 2018. № 6. С. 134-140.
7. Теохаров А. К. Факторы, влияющие на ВИЧ-обстановку в исправительных учреждениях // Виктимология. 2018. № 1 (15). С. 76-85.
8. Тимерзянов М. И. Медико-социальные проблемы здоровья осужденных и оказания медицинской помощи данной категории // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96. № 6. С. 1043-1048.
9. Broz D., Pham H., Spiller M., et al. Prevalence of HIV infection and risk behaviors among younger and older injecting drug users in the United State, 2009. *AIDS Behav.* 2014; 18 (3): 284-296. DOI: 10.1007/s10461-013-0660-4.
10. Duff P., Shoveller J., Dobrer S., et al. The relationship between social, policy and physical venue features and social cohesion on condom use for pregnancy prevention among sex workers: a safer indoor work environment scale. *J. Epidemiology Community Health.* 2015; 69 (7): 666-72. DOI: 10.1136/jech-2014-204427.
11. Walmsley R. World Prison Population List. International Centre for Prison Studies. 11th edn. London. 2016: 6.6. Рафиев Х. К., Рузиев М. М. ВИЧ-инфекция в пенитенциарных учреждениях Республики Таджикистан // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011. № 1. С. 15-17.

#### Сведения об авторах и дополнительная информация

Кондратова Светлана Евгеньевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены, экологии и эпидемиологии ФГБУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия; врач-инфекционист ФКУЗ МСЧ № 72 ФСИН России по Тюменской области.

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 16.01.2023.

## ХРОНОВЕКТОР КОНВЕРГЕНЦИИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПРИ ФОРМИРОВАНИИ КОЖНОГО РЕГЕНЕРАТА И МЕЗОНЕФРОНОВ

Матусевич Сергей Львович<sup>1</sup>, Шидин Владимир Александрович<sup>1</sup>✉, Аптекарь Игорь Александрович<sup>1</sup>, Ахматов Александр Владимирович<sup>1</sup>, Леднева Дарья Сергеевна<sup>1</sup>, Марков Александр Анатольевич<sup>1</sup>, Мкртычева Кристина Карэновна<sup>1</sup>, Мухамедьяров Денис Альбертович<sup>1</sup>, Нурғалиева Алия Рамазановна<sup>2</sup>, Соловьёва Ольга Георгиевна<sup>1</sup>, Стеблюк Алексей Николаевич<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

<sup>2</sup> Мужевская центральная районная больница, Мужы, Россия

<sup>3</sup> МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С. Н. Фёдорова, Краснодар, Россия

✉ vshidin@mail.ru

**Аннотация. Цель.** Выявить динамику состояния пролиферативной активности и апоптоза, закономерности вовлечения иммунокомпетентных клеток эпителиальных и мезенхимальных дифферонов, клеточные кооперации на этапах нефрогенеза и репаративной регенерации кожи и её дериватов.

**Материал и методы.** В качестве объекта исследования были взяты аутбредные мыши-самцы и эмбрионы птицы. На аутбредных мышах (всего 120) моделировали контактный дерматит путем втирания в кожу спины животного 0,5% спиртово-ацетонового раствора ДНХБ. Термический ожог моделировали с помощью аппарата «Терцик» (RS-232, Россия). Температурное воздействие проводили в течение трех минут с температурой 80оС, кожную рану моделировали в стерильных условиях путем иссечения кожной складки (глубина до подкожной мышцы). Нанесение травмы и ожога проводили под лёгких эфирным наркозом. Температурное воздействие на открытую кожную рану проводили (режим +8 °С «Холод»; +42 °С «Тепло») контактно, аппаратом «Терцик». Мезонефрогенез изучен на примере мезонефронов первичной почки (ПП) домашней курицы (*Galus domesticus*). Изучено 268 зародышей бройлера (кросс Гибро PG+) и 25 зародышей кросс Arbor Eikert на 48 часов – 20 суток инкубации выводковых камер. Материал забирали через 4 часа до седьмых суток наблюдения и через 12 часов – на последующих сроках. На каждой «точке» было изучено по 3 зародыша.

**Заключение.** Заживление ожогов и ран кожи осуществляется по одному из трех вариантов: первичное, вторичное и «под струпом». Показано, что динамика регенераторного процесса коррелирует с очередностью вовлечения клеток эктодермальных и мезенхимальных дифферонов в состав эпителиального и соединительно-тканного компонентов регенерата. Регенерация кожи сопровождается конвергенцией клеток, выполняющих роль структурных элементов регенерата, роль промоторов-организаторов в составе клеточных коопераций и формирования пролиферативных эпидермальных единиц. Плотность содержания иммунокомпетентных клеток является критерием полноты регенераторного процесса, формированием эпидермального пласта, слоёв дермы и дериватов. Экспрессия Ki67 демонстрирует нарастание пролиферативной активности и является иммуногистохимическим показателем тканевотипической дифференцировки. Выявление CD1-альфа и CD3 и динамика их плотности в составе кожного регенерата показывают особенности органотипической дифференцировки в условиях взаимодействия факторов экосреды. Хроновектор и активность конвергенции являются определяющими показателями трансформации зачатка и его последующей дифференцировки. При формировании структурных единиц ПП тканевотипическая дифференцировка трансформируется в органотипическую, сопровождается преобразование полидифферонного состава зачатка, о чем свидетельствуют результаты иммуногистохимического исследования. Хроновектор вовлечения маркеров Vcl-2, p53, CD31 (PECAM-1) показывает динамику состояния клеточной конвергенции при формировании мезонефронов и позволяет сделать вывод о значении Wnt-сигнального пути в регуляции морфогенеза первичной почки птицы.

**Ключевые слова:** репаративная регенерация, кожа, мезонефроны, органогенез

**Актуальность.** Репаративная регенерация является стереотипным процессом, однако имеет особенности в различных тканях и органах, в том числе при зажив-

лении кожной раны. Исследование регенерации кожи имеет не только фундаментальную, но и практическую направленность, так как является основой для раз-

## IMMUNOCOMPETENT CELLS TIMELINE CONVERGENCE ON WOUND HEALING AND MESONEPHROGENESIS

Matusevich Sergey L.<sup>1</sup>, Shidin Vladimir A.<sup>1</sup>✉, Aptekar Igor A.<sup>1</sup>, Akhmatov Aleksander V.<sup>1</sup>, Ledneva Darya S.<sup>1</sup>, Markov Aleksander A.<sup>1</sup>, Mkrtycheva Kristina K.<sup>1</sup>, Mukhamedyarov Denis A.<sup>1</sup>, Nurgalieva Aliya R.<sup>2</sup>, Solovyeva Olga G.<sup>1</sup>, Steblyuk Aleksey N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>2</sup> Muzhevskaya central regional clinic, Muzhi, Russia

<sup>3</sup> Fedorov IFRT «Eye microsurgery», Krasnodar, Russia

✉ vshidin@mail.ru

**Abstract. Aim.** To assess the dynamics of the state of proliferative activity and apoptosis, patterns of involvement of immunocompetent cells of epithelial and mesenchymal differons, cell cooperation at the stages of nephronogenesis and reparative regeneration of the skin and its derivatives.

**Material and methods.** We have studied outbred male mice and avian embryos. Contact dermatitis was modeled on outbred mice (120 in total) by rubbing a 0.5% alcohol-acetone solution of DNCB into the skin of the animal's back. Thermal burns were modeled using the «Tertsik» (RS-232, Russia). Temperature exposure was carried out for three minutes at a temperature of 80 °C, the skin wound was modeled under sterile conditions by excision of the skin fold (depth to the subcutaneous muscle). Injuries and burns were performed under light ether anesthesia. The temperature effect on an open skin wound was carried out (mode + 8 °C "Cold"; + 42 °C "Heat") contact, with the apparatus «Tertsik». Mesonephrogenesis was studied on the example of mesonephrons of the primary kidney (PP) of domestic chicken (*Galus domesticus*). 268 broiler embryos (Hybro PG+ cross) and 25 Arbor Eikhert cross embryos were studied for 48 hours – 20 days of incubation of brood chambers. The material was taken 4 hours before the seventh day of observation and 12 hours later – at subsequent periods. At each «point», 3 embryos were studied.

**Conclusion.** Healing of burns and skin wounds is carried out according to one of three options: primary, secondary and «under the scab». It is shown that the dynamics of the regenerative process correlates with the sequence of involvement of ectodermal and mesenchymal differon cells in the composition of the epithelial and connective tissue components of the regenerate. Skin regeneration is accompanied by the convergence of cells that play the role of structural elements of the regenerate, the role of promoters-organizers in the composition of cell cooperations and the formation of proliferative epidermal units. The density of the content of immunocompetent cells is a criterion for the completeness of the regenerative process, the formation of the epidermal layer, layers of the dermis and derivatives. Expression of Ki67 demonstrates an increase in proliferative activity and is an immunohistochemical indicator of tissue-typic differentiation. The detection of CD1-alpha and CD3 and the dynamics of their density in the composition of the skin regenerate show the features of organotypic differentiation under the conditions of the interaction of environmental factors. The chronovector and the activity of convergence are the defining indicators of the transformation of the primordium and its subsequent differentiation. During the formation of PP structural units, tissue-typic differentiation transforms into organotypic differentiation, accompanied by the transformation of the polydifferential composition of the rudiment, as evidenced by the results of immunohistochemical studies. The chronovector of involvement of markers Bcl-2, p53, CD31 (PECAM-1) shows the dynamics of the state of cellular convergence during the formation of mesonephrons and allows us to conclude on the importance of the Wnt-signaling pathway in the regulation of the morphogenesis of the primary kidney of birds.

**Keywords:** reparative regeneration, skin, mesonephrones, organogenesis

работки оптимальных режимов и методов лечения [1, 2, 9].

Актуальность изучения и ожоговых ран связано с высоким уровнем травматического повреждения кожи, особенно среди населения детского возраста. Ускорение процессов регенерации кожи может быть опосредовано участием иммунной системы и локальным воздействием на регенерат тривиальными факторами экосистемы. К категории подобных факторов относится воздействие различных режимов температуры. Оптимальным методическим приемом для изучения феномена конвергенции, по мнению ряда авторов, являются иммуногистохимические исследования [3, 5, 7, 11].

Имуногистохимия позволяет разграничить состояние гисто- и органотипической дифференцировки эмбриональных зачатков и регенератов. При этом стартовой позицией органотипической дифференцировки является построение морфологического субстрата полидифферонного состава. Все вышеотмеченное послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

**Материал и методы.** Объектом для построения модели репаративной регенерации кожи стали лабораторные мыши (массой 25 ± 5 г), всего 60 животных (пол: самцы), по 3 на каждую стадию эксперимента (включая 12 мышей контрольной группы). В качестве внешнего воздействия использовали температурный



и химический факторы для создания моделей термического ожога и контактного дерматита соответственно (таблица 1).

**Таблица 1** – Распределение животных на группы в эксперименте по моделированию кожной раны

Сроки выведения животных из эксперимента	Контрольная группа, n = 12	Термический ожог		Химический ожог	
		«Эйковит» применялся, n = 12	«Эйковит» не применялся, n = 12	«Эйковит» применялся, n = 12	«Эйковит» не применялся, n = 12
3 суток	3	3	3	3	3
7 суток	3	3	3	3	3
20 суток	3	3	3	3	3
30 суток	3	3	3	3	3

Термический ожог моделировали с помощью аппарата «Терцик» RS-232С (Россия) с выносным модулем площадью 1 см<sup>2</sup>. Экспозиция воздействия составляла 3 минуты, температура 80 °С, что соответствовало ожогу II степени [6].

Контактный дерматит моделировали с помощью втирания в кожу спины лабораторных мышей спиртово-ацетонового раствора 2,4-динитрохлорбензола (2,4-ДНХБ) («ЛенРеактив», г. Санкт-Петербург, Россия) один раз в сутки в течение 5 дней. Сразу после термического ожога и на 5 сутки втирания раствора 2,4-ДНХБ на пораженные участки кожи наносили препарат гель «Эйковит» (ТУ 9158-001-34458166-95) производства Салехардского рыбоконсервного завода.

Животных выводили из эксперимента на стадиях 3, 7, 20, 30 суток опыта путем декапитации под эфирным наркозом, забирали объект исследования – репаративный регенерат кожи.

Первичная почка птицы изучена со стадии от 48 часов инкубации выводковой камеры до 20 суток включительно. В качестве объекта были выбраны эмбрионы домашней курицы *Gallus gallus domesticus*, кросс «Арбор Эйкхерт – 3» (25 зародышей) и кросс «Гибро PG+» (268 зародышей). Инкубированные яйца получены на птицефабрике АО «ПРОДО Тюменский бройлер», цех инкубации (с. Каскара, Тюменская область).

Забор материала проводили с интервалом 4 часа с 1-х по 7-е сутки инкубации и с интервалом 12 часов с 7-х по 20-е сутки. На каждый срок забирали по 3 зародыша. Всего изучено 268 куриных зародышей. Со стадии 8-х суток забирали развивающуюся первичную почку.

Лабораторные животные содержались в стандартных условиях вивария (естественное освещение, отсутствие ограничений на употребление воды) с соблюдением действующего законодательства РФ в области обращения с лабораторными животными и учётом международных правил проведения экспериментов с участием экспериментальных животных:

- Федеральный закон от 24 апреля 1995 г., № 52-ФЗ «О животном мире» (ред. от 07.05.2013), «Собрание законодательства РФ», 24.04.1995, № 17, ст. 1462;

- ГОСТ 33215-2014 Межгосударственный стандарт «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организация процедур», протокол № 73-П от 22 декабря 2014 года; введен в действие в качестве национального стандарта РФ с 1 июля 2016 года Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 9 ноября 2015 г. № 1732-ст «О введении в действие межгосударственного стандарта»;
- «Международные рекомендации (этический кодекс) по осуществлению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» (CIOMS, Geneva, 1985);
- Модельный закон Межпарламентской Ассамблеи государств-участников Содружества Независимых Государств «Об обращении с животными» (принят на 29 пленарном заседании Межпарламентской Ассамблеи государств – участников СНГ), Постановление № 29-17 от 31 октября 2007 года;
- Европейская Конвенция «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (ETS № 123 – Protection of Vertebrate Animals, 18.III.1986), разработанная в 1986 году, принятая Советом Европы (последняя редакция 2005 года; пресмотр Приложения А в 2006 году);
- Директива 2010/63/EU «О защите животных, используемых в научных целях (Directive 2010/63/EU) от 22 сентября 2010 года.

Весь фактический материал фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Серийные гистологические срезы 4 мкм выполнялись на санном микротоме Microm HM 430 (Thermo Fisher Scientific, Germany) окрашивали гематоксилином Майера и эозином, ШИК-реакцией по Мак-Манусу (производитель реактивов ООО «Лабико», г. Санкт-Петербург, Россия).

Все гистологические препараты подвергнуты светооптическому и морфометрическому анализу. Их изображения получали двумя способами, выбор зависел от определенного визуального эффекта: с помощью медицинского микровизора проходящего света mVizo-101 («ЛОМО», г. Санкт-Петербург, Россия) и микроскопа «МЕИИ МТ4200» (Meiji Techno, Japan) с переходником для цифровой фотокамеры Canon EOS 5D (Japan).

Полученные изображения переносились на персональный компьютер, подвергались морфометрическому анализу с помощью пакета программ UTHSCSA «Image Tool» для Windows, версия 3.0 (University of Texas Health Science Center, San Antonio, USA): для первичных почек измерялись площади мезонефральных телец, сосудистых клубочков, высота эпителиальных клеток наружной капсулы тельца и мезонефральных канальцев разного типа. В каждом объекте исследования измеряли 50-100 телец и 100-150 канальцев каждого типа.

Было проведено исследование пролиферации клеток и активности апоптоза в провизорных органах

мочеобразования, регенератах кожи, роль иммунокомпетентных клеток в заживлении кожной раны с помощью моноклональных антител. Реактивы для иммуногистохимических исследований применяли согласно рекомендациям фирмы-производителя.

Использовались следующие моноклональные антитела к:

- Ki-67 (Thermo Fischer Scientific, MA, USA);
- Bcl-2 (Thermo Fischer Scientific, MA, USA);
- p53 (Thermo Fischer Scientific, MA, USA);
- CD1 $\alpha$  (Thermo Fischer Scientific, MA, USA);
- CD3 (ОКТ3) (Thermo Fischer Scientific, MA, USA);
- CD31 (PECAM-1) (Thermo Fischer Scientific, MA, USA);

Доокрашивание гистологических препаратов проводилось на автостейнере Thermo Scientific™ Lab Vision™ Autostainer 480S 2D с модулем для демаскировки и депарафинизации (Thermo Fischer Scientific, MA, USA). Исследование препаратов проходило с помощью микроскопа «MEIJI MT4200» (Meiji Techno, Japan) и фотографированием срезов камерой Canon EOS 5D (Japan).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, USA). Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation, USA).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы ( $Me$ ) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q_1$ - $Q_3$ ).

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался  $t$ -критерий Стьюдента.

Полученные значения  $t$ -критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. В том случае, если

рассчитанное значение критерия Краскела-Уоллиса превышало критическое, различия показателей считались статистически значимыми. В противном случае признавалась верной нулевая гипотеза. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна.

**Результаты и обсуждение.** Хроновектор конвергенции клеток эпидермальных, мезенхимальных и нейральных дифферонов при заживлении ран и ожогов лежит в основе реституции пораженных участков. В наших исследованиях не представлены результаты «поведения» нейральных дифферонов, однако процесс пролиферации и апоптоза, подтвержденные выявление Ki67 и p53, Bcl-2 позитивных клеток в полной мере распространяется и на эту категорию клеточного массива регенерата [4, 7, 8, 12].

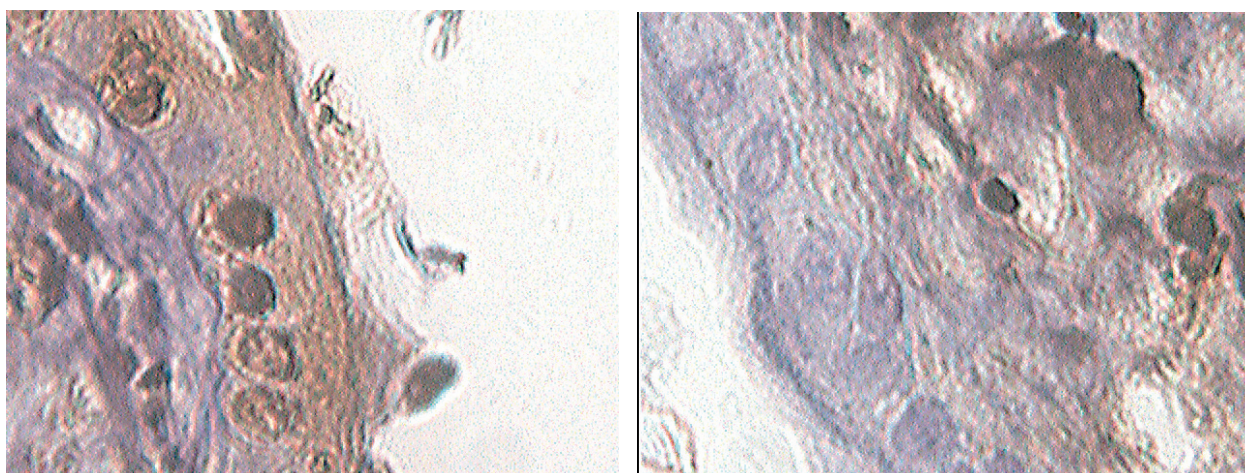
CD1-альфа клетки характеризуются полным набором антигенного комплекса плазмалеммы и ядерного аппарата и выполняет роль организаторов эпидермально-пролиферативных единиц [14]. Механизм конвергенции вначале проявляется в составе соединительно-тканного, а позднее смещается в эпителиальные компоненты регенерата. В зоне дефекта на протяжении первых трех суток опыта развивается воспаление с характерными проявлениями механизмов альтерации, отека, диапедеза. Полость дефекта заполняется сгустками фибрина, слущенными эпителиальными клетками, в том числе структур волосяных фолликулов. К завершению третьих суток воспаление перемещается в фибробластическую стадию, конвергенция сопровождается выявлением в составе грануляций CD68, CD3 и CD1-альфа позитивных клеток (рисунок 1).

Обнаружение иммунокомпетентных клеток в составе выстилающего раневой дефект пласта свидетельствовало о стартовых позициях органотипической дифференцировки (таблица 2).

**Таблица 2** – Динамика экспрессии CD-1 $\alpha$  в регенерате кожи при различных видах повреждения

Сроки эксперимента	Контрольная группа, n = 12 (M $\pm$ m)	Термический ожог		Химический ожог	
		«Эйковит» применялся, n = 12 (M $\pm$ m)	«Эйковит» не применялся, n = 12 (M $\pm$ m)	«Эйковит» применялся, n = 12 (M $\pm$ m)	«Эйковит» не применялся, n = 12 (M $\pm$ m)
3 суток	0	0	0	0	0
7 суток	8,24 $\pm$ 0,12	6,19 $\pm$ 0,26*	9,21 $\pm$ 0,36	5,44 $\pm$ 0,32*	9,52 $\pm$ 0,49
20 суток	8,37 $\pm$ 0,38	9,34 $\pm$ 0,31*	14,48 $\pm$ 0,72	11,82 $\pm$ 0,58*	16,48 $\pm$ 0,63
30 суток	6,28 $\pm$ 0,29	11,52 $\pm$ 0,33*	12,52 $\pm$ 0,39	11,53 $\pm$ 0,53	12,34 $\pm$ 0,42

Примечание: здесь и далее \* –  $p < 0,042$  (выполнена поправка Бонферрони).



**Рисунок 1** – Регенерат кожи, 7 суток эксперимента. Химический ожог. CD-1α клетки в эпителии (слева) и соединительно-тканном компоненте (справа) регенерата. Фиксация: 10% нейтральный формалин. Окраска: продукт иммуногистохимической реакции коричневого цвета. Докраска гематоксилином Майера. 10х100

Кожный вариант заживления после моделирования полнослойной кожной раны завершается реституцией, десмальный вариант – субституцией. Десмальный вариант нередко имел расплывчатую картину, которая могла сохраняться в условиях применения препарата гель «Эйковит». В геле «Эйковит» содержатся полиненасыщенные жирные кислоты, обладающие гаммой позитивного влияния на витальность клеток в составе регенерата – ингибируют фосфолипазу, включаются в липидный слой биомембран, восстанавливают белково-липидные «сшивки» мембран и рецепторный комплекс плазмалеммы, уменьшают токсичность продуктов перекисного окисления липидов [10]. При кожном варианте заживления раны на фоне применения геля «Эйковит» первая «волна» сальных желез формируется к 10-12 суткам, в то время как в «Контроле» – к 20 суткам опыта. Кожное сало, как известно, обладает бактерицидностью и придает эластичность регенерату. Совершенно оригинально и демонстративно реагируют иммунокомпетентные клетки на контактные действия температурного фактора слабой интенсивности. К 21 суткам опыта содержание CD1-альфа и CD3 позитивных клеток представлено в таблице 3.

**Таблица 3** – Плотность содержания иммунокомпетентных клеток в структурах кожи на 21 сутки, % (M ± m)

Популяция клеток	«Контроль» (n = 30)	«Холод» (n = 35)	«Тепло» (n = 35)
Эпидермис кожи			
CD1α <sup>+</sup>	4,12 ± 0,13	28,14 ± 0,79**	7,11 ± 0,27*#
CD3 <sup>+</sup>	9,12 ± 0,24	11,13 ± 0,74	18,45 ± 0,40*
Дерма кожи			
CD1α <sup>+</sup>	16,21 ± 0,44	26,12 ± 0,15*	32,11 ± 0,76*
CD3 <sup>+</sup>	36,70 ± 1,07	44,56 ± 0,58*	36,56 ± 0,68#
Дериваты кожи			
CD1α <sup>+</sup>	3,01 ± 0,01	0*	28,44 ± 0,95*##
CD3 <sup>+</sup>	9,05 ± 0,01	22,10 ± 0,24*	18,87 ± 1,55*

Механизм активной ответной реакции клеток раневого дефекта на температурное воздействие низкой интенсивности пока не расшифрован и достоин внимания исследований.

Витальный цикл мезонефроса птицы эстафетно состоит из стадий формирования зачатка, дифференцировки зачатка, структурно-функциональной стабильности и атрофии. Образуется четыре генерации мезонефрона в кранио-каудальном и вентро-дорзальном векторах. Сальтаторно в процесс мезонефроногенеза включаются новые сегменты промежуточной мезенхимы, трансформируется состояние мезонефрального протока и сосудистого русла магистрального и сегментарного бассейнов. Вместе с дорзальной аортой формируются сегментарные артерии – источник приносящих артериол почечных телец.

Нефроны первой генерации состоят из нефростомы и канальцевой части, не содержат перитубулярных сплетений и сосудистых клубочков, повторяют аваскулярное строение окружающей мезенхимы. К 56 часам инкубации Вольфов проток приобретает показатели органотипической дифференцировки, в окружающей мезенхиме оформляются островки клеточных коопераций, которые преобразуются в шаровидные зачатки мезонефроны (рисунок 2).

По мере реализации проксимо-дистального вектора органогенеза формируются новые шаровидные зачатки, а сформированные ранее перестраиваются в S-образные с выделением участков построения тельца и канальцевой части. Примитивно устроенные нефроны первой генерации сменяются нефронами второй генерации с наличием структур, обеспечивающих мочеобразование (рисунок 3).

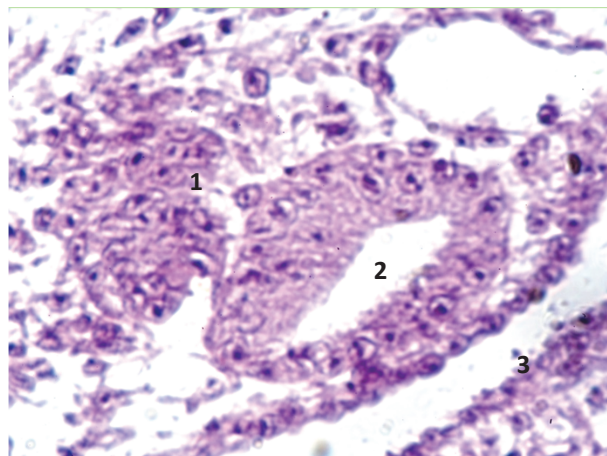
Канальцевая часть нефронов второй генерации имеет неодинаковое строение по длиннику, условно разделяется на четыре участка – они же канальцы I-IV типов. В это время в почечном тельце оформляется фильтрационный аппарат, а канальцевый аппарат

специализируется на выполнении реабсорбционной и фильтрационной функции. Выявление состояния экспрессии p53 свидетельствуют о преобладании пролиферативной активности над апоптозом и показатели p53 становятся сопоставимыми с Ki67 (рис. 4).

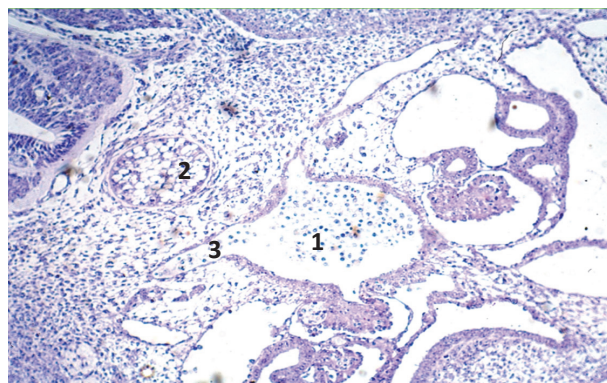
Согласно сведениям литературы, уровень маркеров p53 согласуется с процессами становления подоцитарного компонента фильтрационного барьера мезонефрального тельца [13, 15, 16].

Появление, а затем нарастание плотности иммунокомпетентных клеток CD31 до  $29+/-0,82$  на стадии 136 часов инкубации свидетельствовало об активных процессах ангиогенеза в промежуточной мезонефральной мезенхиме, а, значит, об органотипической дифференцировки в структурах мезонефрона. Динамика процессов органогенеза при развитии ПП птицы представлена на рисунке 5.

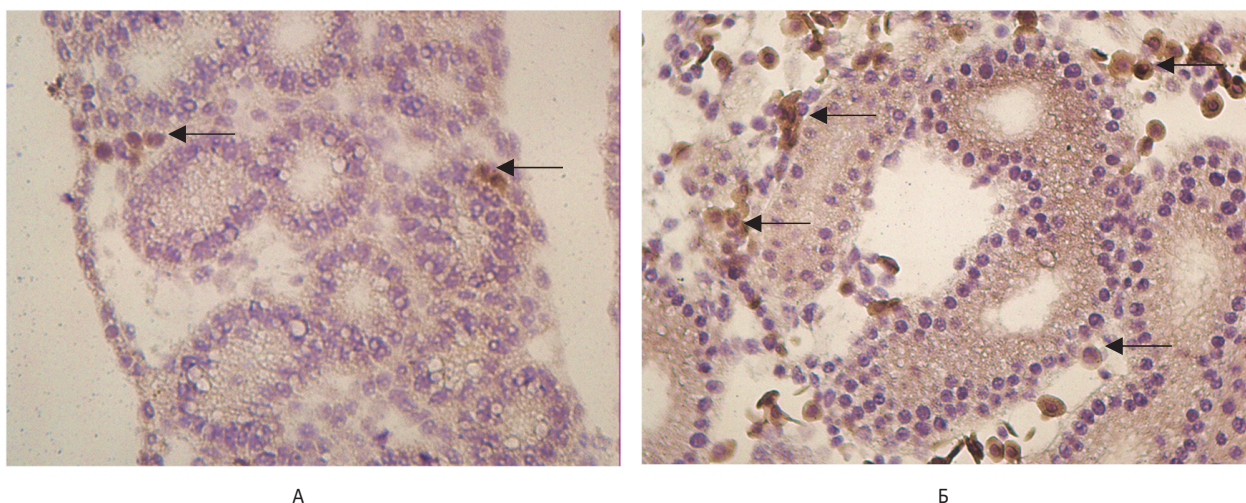
**Заключение.** Заживление ожогов и ран кожи осуществляется по одному из трех вариантов: первичное, вторичное и «под струпом». Показано, что динамика регенераторного процесса коррелирует с очередностью вовлечения клеток эктодермальных и мезенхимальных дифферонов в состав эпителиального и соединительно-тканного компонентов регенерата. Регенерация кожи сопровождается конвергенцией клеток, выполняющих роль структурных элементов регенерата, роль промоторов-организаторов в составе клеточных коопераций и формирования пролиферативных эпидермальных единиц. Плотность содержания иммунокомпетентных клеток является критерием полноты регенераторного процесса, формированием эпидермального пласта, слоёв дермы и дериватов. Экспрессия Ki67 демонстрирует нарастание пролиферативной активности и является иммуногистохимическим показателем тканевотипической дифференцировки. Выявление CD1-альфа и CD3 и динамика их плотности в составе кож-



**Рисунок 2** – Первичная почка. Эмбрион курицы, 48 часов инкубации выводковой камеры. Формирование шаровидного зачатка мезонефрона (1), мезонефральный проток (2), целомический эпителий (3). Фиксация: 10% нейтральный формалин. Окраска: ШИК – реакция по Мак-Манусу. 10x40



**Рисунок 3** – Первичные почки. Эмбрион курицы 88 часов инкубации выводковой камеры. Дорзальная аорта (1); хорда (2); сегментарные артерии (3). Фиксация: 10% нейтральный формалин. Окраска: ШИК-реакция по Мак-Манусу. 10x10



**Рисунок 4** – Иммуногистохимическое исследование мезонефроса птицы. Экспрессия p53 (стрелки) на стадиях 86 (А), 110 (Б) часов инкубации яйца бройлера. Фиксация: 10% нейтральный формалин. Окраска: продукт иммуногистохимической реакции коричневого цвета. Докраска гематоксилином Майера. 10x10

ного регенерата показывают особенности органо-типической дифференцировки в условиях взаимодействия факторов экосреды. Хроновектор и активность конвергенции являются определяющими показателями трансформации зачатка и его последующей дифференцировки. При формировании структурных единиц ПП тканевотипическая дифференцировка трансформируется в органо-типическую, сопровождается преобразованием полидифферонного состава зачатка, о чем свидетельствуют результаты иммуногистохимического исследования. Хроновектор вовлечения маркеров Vcl-2, p53, CD31 (PECAM-1) показывает динамику состояния клеточной конвергенции при формировании мезонефронов и позволяет сделать вывод о значении Wnt-сигнального пути в регуляции морфогенеза первичной почки птицы.

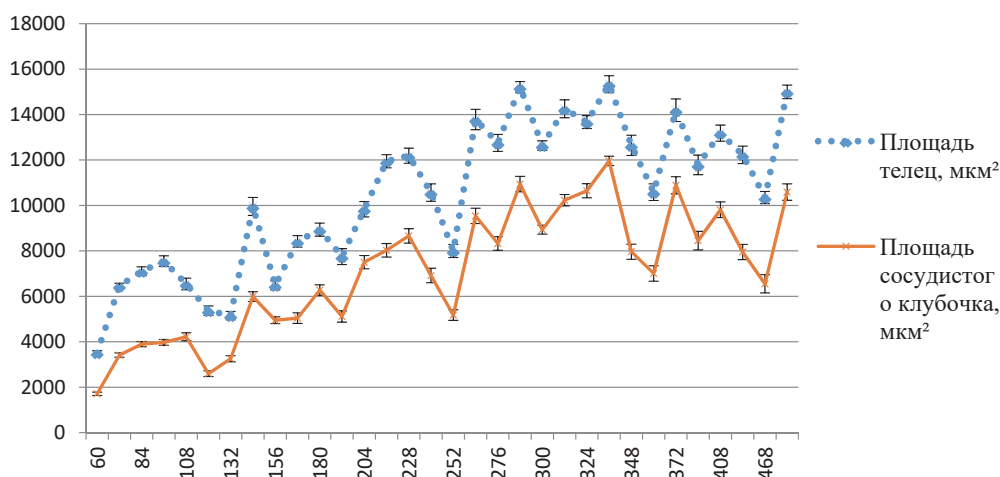


Рисунок 5 – Динамика изменения площади телец мезонефронов и их сосудистых компонентов на разных сроках инкубации

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Бирин В. В., Одинцова И. А., Русакова С. Э. Сравнительная характеристика пролиферации фибробластов и функциональной активности тучных клеток в регенерационном гистогенезе после огнестрельного повреждения // Известия Российской военной-медицинской академии. 2020. Т. 39. № 1. С. 42-47.
- Горбулич А. В., Гайдук В. А. Морфометрические особенности ангиогенеза на ранних этапах формирования регенерационного гистиона // В кн.: «Вопросы морфологии XXI века. Выпуск 6. Под ред. И. А. Одинцовой, С. В. Костюкевича. СПб.: Издательство ДЕАН, 2021. С. 85-88.
- Григорьев И. П., Коржевский Д. Э. Современные технологии визуализации тучных клеток для биологии и медицины (обзор) // Современные технологии в медицине. 2021. Т. 13. № 4. С. 93-109.
- Иванова Н. В., Иванова Е. В., Каленова Л. Ф., Новикова М. А. Провизорные гистогенезы при репаративной регенерации кожи // Морфология. 2011. Т. 140. № 5. С. 88-89.
- Ланичева А. Х., Семченко В. В. Дифферонно-гистионная реорганизация кожи бедра у белых крыс в посттравматическом периоде // Морфология. 2018. Т. 153. № 3. С. 165-165а.
- Маркелова П. П., Иванова Е. В. Особенности заживления кожных ран в условиях локального воздействия температурного // Морфология. 2014. Т. 145. № 3. С. 124.
- Мяделец О. Д., Адаскевич В. П. Морфофункциональная дерматология // М.: Медицинская литература, 2006. 752 с.
- Ноздрин В. И., Костяева М. Г. Эффект дерматотропного препарата группы ретиноидов на регенерацию кожи после её атрофии, вызванной клобетазола пропионатом // Морфология. 2019. Т. 155. № 2. С. 217-218.
- Сирак С. В., Диденко М. О., Сирак А. Г. и др. Роль механотрансдукции в активации физиологического ремоделирующего гистиона. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2021. Т. 16. № 4. С. 399-404.
- Соловьев Г. С., Пантелеев С. М., Шидин В. А. и др. Дивергенция органогенеза на этапах формирования провизорных структур // Морфология. 2018. Т. 154. № 6. С. 23-30.
- Соловьев Г. С., Янин В. Л., Пантелеев С. М. и др. Проблемы морфогенеза, презумпция провизорности // В кн.: «Вопросы морфологии XXI века. Выпуск 6. Под ред. И. А. Одинцовой, С. В. Костюкевича. СПб.: Издательство ДЕАН, 2021. С. 62-74.
- Шестакова В. Г., Воеводина В. А., Стулов Н. М. Особенности репарации кожных ран в различные фазы лунных ритмов // Актуальные проблемы ветеринарной морфологии и высшего зооветеринарного образования: сб. тр. Национальной науч. – практич. конф. с междунар. участием, посвящ. 100-летию со дня рождения выдающегося учёного-морфолога, проф. И. В. Хрусталёвой, сб. ст.: М. ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА им. К. И. Скрябина, 2019. С. 50-54.
- Fukuda R, Suico M. A., Kai Y et al. Podocyte p53 Limits the Severity of Experimental Alport Syndrome // J. Am. Soc. Nephrol. 2016. V. 27. I. 1. P. 144-157.
- Hashimoto K. Regulation of keratinocyte function by growth factors // J. Dermatol. Sci. 2020. V. 24. Suppl. 1. P. 46-50.
- Ndisang J. F. Glomerular Endothelium and its Impact on Glomerular Filtration Barrier in Diabetes: Are the Gaps Still Illusive? // Curr Med Chem. 2018. V. 25. I. 13. P. 1525-1529.
- Reiser J., Altintas M. M. Podocytes // F1000Res. 2016. V. 5. P. 114.

## Сведения об авторах и дополнительная информация

Матусевич Сергей Львович, д. м. н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, г. Тюмень.

Шидин Владимир Александрович, доцент, д. м. н., профессор кафедры гистологии с эмбриологией ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, г. Тюмень.

Аптекарь Игорь Александрович, к. м. н., соискатель кафедры гистологии с эмбриологией ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, г. Тюмень.

Ахматов Александр Владимирович, соискатель кафедры гистологии с эмбриологией ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, г. Тюмень.

Леднева Дарья Сергеевна, ассистент кафедры гистологии с эмбриологией ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, г. Тюмень.

Марков Александр Анатольевич, к. м. н., директор НИИ медицинских биотехнологий и биомедицины ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, г. Тюмень.

Мкртычева Кристина Карэновна, ассистент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, г. Тюмень.

Мухамедьяров Денис Альбертович, к. м. н., ассистент кафедры гистологии с эмбриологией ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, г. Тюмень.

Нургалиева Алия Рамазановна, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ ЯНАО «Мужевская ЦРБ», с. Мужи. Соловьёва Ольга Георгиевна, доцент, д. м. н., профессор кафедры гистологии с эмбриологией ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, г. Тюмень.

Стеблюк Алексей Николаевич, к. м. н., врач-офтальмолог КФ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, г. Краснодар.

Конфликт интересов: авторы декларируют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование поддержано государственной программой для поддержки молодых российских ученых «Грант Президента Российской Федерации» (№ заявки МК-2804.2022.3).

*Статья поступила в редакцию 20.03.2023.*

## МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ КРЫС ПОСЛЕ 60-ТИ ДНЕВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ ИЛИ ТАРТРАЗИНА И СМОДЕЛИРОВАННОЙ ТРАВМЫ КОСТИ

Морозов Виталий Николаевич<sup>1✉</sup>, Лузин Владислав Игоревич<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

<sup>2</sup> Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Россия

✉ morozov\_v@bsu.edu.ru

**Аннотация.** *Цель.* Установить особенности гистологического строения и изменений морфометрических показателей околощитовидных желез крыс в период после 60-ти суточного воздействия бензоата натрия или тартразина и моделирования перелома кости.

**Материалы и методы.** Триста белых крыс распределили на десять групп. Первая группа – контрольная; во второй и третьей группах животные подвергались 60-ти суточному воздействию бензоата натрия в дозах 500 и 1000 мг/кг, а в четвертой и пятой – тартразина из расчета 750 и 1500 мг/кг. В шестой группе после 60-ти суточного введения физиологического раствора крысам наносили сквозной дефект в большеберцовых костях, а в седьмой-десятой группах – в условиях, аналогичных шестой группе вводили бензоат натрия (в дозах 500 и 1000 мг/кг) или тартразин (750 и 1500 мг/кг). Особенности гистологического строения изучали при помощи световой микроскопии, а количественные изменения – гистоморфометрии.

**Результаты.** В группе, где животным наносили дефект в большеберцовых костях после 60-ти суточного введения физиологического раствора на 3 и 10 сутки среди главных клеток в центральных отделах органа преобладали темные (активные) эпителиоциты, а под капсулой – светлые (неактивные) клетки. К 15 и 24 суткам светлые эпителиоциты встречались как на периферии органа, так и в центре, а к 45 суткам – только на периферии железы. Количество ядер главных клеток на единицу площади было больше, чем в контрольной группе с 3 по 45 сутки эксперимента на 6,63%, 6,48%, 6,78%, 5,89%, 3,55%, а индекс функциональной активности – с 3 по 24 сутки на 8,98%, 7,84%, 8,79%, 7,22%. Введение бензоата натрия или тартразина до момента нанесения травмы кости сопровождалось уменьшением числа главных клеток в поле зрения, что подтверждалось гистоморфометрическим исследованием, преобладанием светлых клеток над темными, очаговой их гипертрофией.

**Заключение.** Нанесение дефекта в большеберцовых костях сопровождалось морфологическими признаками увеличения функциональной активности околощитовидных желез, что является закономерной реакцией организма на смоделированный перелом кости. В группах с воздействием бензоата натрия или тартразина имеет место менее выраженная реакция железы на травматическое воздействие, которая зависит от вводимой пищевой добавки и ее дозы.

**Ключевые слова:** околощитовидная железа, главные клетки, гистология, морфометрия, бензоат натрия, тартразин

**Актуальность.** Изменение метаболизма является неотъемлемой частью адаптационной реакции организма на стресс. Эволюционно закрепленными механизмами стресса являются активация симпатической части вегетативной нервной системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (тиреоидной) оси, повышение резистентности рецепторов тканей к анаболическому действию гормонов, направленное на сохранение энергии в организме [12]. Реакция на стресс, вызванная хирургическим вмешательством или травмой, во многом аналогична вышеуказанной реакции, а её продолжительность зависит от степени их тяжести [7].

Одной из желез внутренней секреции, которая активно реагирует изменением своего морфофункционального состояния в ответ на травматическое повреждение (перелом) костей является околощитовидная. Установлено, что на ранних стадиях репаративного остеогенеза главные клетки этой железы увеличивают свою синтетическую и пролиферативную активность из-за снижения уровня кальция в крови для обеспечения лизиса и резорбции поврежденных участков кости в зоне перелома [17].

В литературе появляется все больше данных о том, что синтетические вещества, применяемые в качестве пищевых добавок, могут оказывать негативное воз-

## MORPHOMETRIC PARAMETERS OF RAT'S PARATHYROID GLANDS AFTER 60 DAYS EXPOSURE TO SODIUM BENZOATE OR TARTRAZINE AND SIMULATED BONE INJURY

Morozov Vitaliy N.<sup>1</sup>, Luzin Vladyslav I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

<sup>2</sup> Lugansk State Medical University named after Saint Luke, Lugansk, Russia

✉ morozov\_v@bsu.edu.ru

**Abstract. Aim.** To establish the features of the histological structure and changes in the morphometric parameters of the rat's parathyroid glands in the period after 60 days of exposure to sodium benzoate or tartrazine and simulation of a bone fracture.

**Materials and methods.** Three hundred white rats were divided into ten groups. The first group is the control; in the second and third groups, the animals were exposed to sodium benzoate at doses of 500 and 1000 mg/kg for 60 days, and in the fourth and fifth groups – tartrazine at the rate of 750 and 1500 mg/kg. In the sixth group, rats were applied a through defect in the tibiae after a 60-day administration of saline, and in the seventh to tenth groups, under conditions similar to the sixth group, sodium benzoate (at doses of 500 and 1000 mg/kg) or tartrazine (750 and 1500 mg/kg). Features of the histological structure were studied using light microscopy, and quantitative changes – histomorphometry.

**Results.** The dark (active) epithelial cells among the chief cells in the central parts of the organ, and light (inactive) cells under the capsule are predominated in parathyroid glands on days 3 and 10 in the group where the animals applied a defect in the tibiae after 60 days of saline injection. By the days 15 and 24, the light chief cells were found both on the periphery of the organ and in the center, and by the day 45, only on the periphery of the gland. The number of chief cell nuclei per unit area was greater than in the control group from days 3rd to 45th days of the experiment by 6,63%, 6,48%, 6,78%, 5,89%, 3,55%, and the index of functional activity – from 3rd to 24th days by 8,98%, 7,84%, 8,79%, 7,22%. The introduction of sodium benzoate or tartrazine until the moment of injury to the bone was accompanied by a decrease in the number of chief cells in the field of view, which was confirmed by a histomorphometric study, the predominance of light cells over dark ones, their focal hypertrophy.

**Conclusion.** The infliction of a defect in the tibiae is accompanied by morphological signs of an increase in the functional activity of the parathyroid glands, which is a natural reaction of the body to a simulated bone fracture. In groups with exposure to sodium benzoate or tartrazine, there is a less pronounced reaction of the gland to traumatic exposure, which depends on the dietary supplement administered and its dose.

**Keywords:** parathyroid gland, chief cells, histology, morphometry, sodium benzoate, tartrazine

действие на здоровье: ожирение, рак, аллергические реакции, гепато- и нефротоксичность, опосредованные изменением уровня нейромедиаторов, нарушения поведения и когнитивных функций и др. [14].

При этом, остается недостаточно изученным вопрос о влиянии пищевых добавок, в частности бензоата натрия и тартразина на морфофункциональное состояние формирующегося регенерата кости и эндокринных желез, осуществляющих регуляцию данного процесса.

**Цель.** Установить особенности гистологического строения и изменений морфометрических показателей околотитовидных желез крыс в период после 60-ти суточного воздействия бензоата натрия или тартразина и моделирования перелома кости.

**Материалы и методы.** Эксперимент проведен на 300 белых самцах-крысах половозрелого возраста (200-210 г.). Распределение животных на группы приведено в таблице 1.

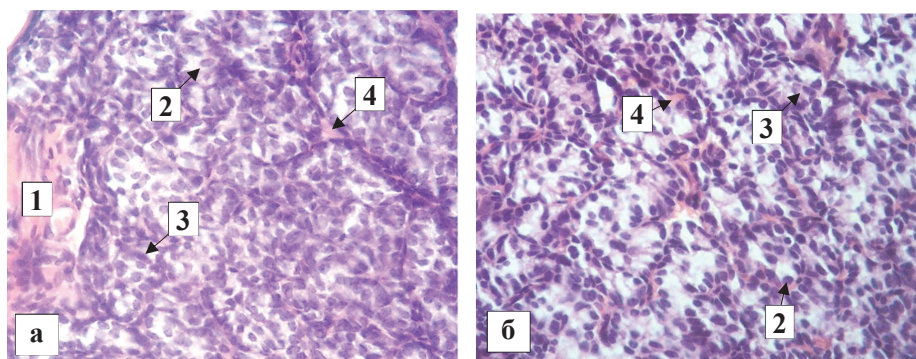
Животные содержались в условиях вивария ГЗ «Луганский государственный медицинский университет» в пластиковых, хорошо вентилируемых клетках по 6 особей в каждой со свободным доступом к корму и воде. При проведении экспериментальных процедур руководствовались положениями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза [6].

Таблица 1 – Распределение животных на группы

Группы	Описание воздействия
Группа К (30 животных)	Животным в течение 60-ти суток вводили 1 мл физиологического раствора при помощи желудочного зонда
Группа Б1 (30 животных)	В идентичных условиях вводился 1 мл раствора бензоата натрия (500 мг/кг) (Eastman Chemical B. V., Нидерланды)
Группа Б2 (30 животных)	1 мл раствора бензоата натрия (1000 мг/кг)
Группа Т1 (30 животных)	1 мл раствора тартразина (750 мг/кг) (Roha Dychem Pvt Ltd, Индия)
Группа Т2 (30 животных)	1 мл раствора тартразина (1500 мг/кг)
Группа К+Д (30 животных)	Внутрижелудочное 60-ти суточное введение 1 мл физиологического раствора и моделирование перелома большеберцовых костей путем нанесения сквозного округлого дефекта в проксимальном метафизе [3]
Группа Б1+Д (30 животных)	В идентичных группе К+Д условиях вместо физиологического раствора вводился 1 мл бензоата натрия (500 мг/кг)
Группа Б2+Д (30 животных)	1 мл раствора бензоата натрия (1000 мг/кг) + дефект
Группа Т1+Д (30 животных)	1 мл раствора тартразина (750 мг/кг) +дефект
Группа Т2+Д (30 животных)	1 мл раствора тартразина (1500 мг/кг) +дефект



На заседании комиссии по биоэтике ГУ «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (протокол № 2 от 25.03.2022 г.) был одобрен протокол исследования. Путем ингаляции смертельной дозы диэтилового эфира и последующей декапитации животных выводили из исследования на 3, 10, 15, 24 и 45 сутки после завершения экспериментальных воздействий (введения пищевых добавок и моделирования перелома большеберцовых костей). Извлекали гортанно-трахеальный комплекс, отделяли доли щитовидной железы вместе с околощитовидными и проводили их гистологическую проводку по стандартному протоколу. Полученные после микротомирования срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Изучение гистологических срезов, фотографирование и морфометрию их структурных компонентов проводили на следующем оборудовании: персональный компьютер с программным обеспечением для морфометрии «Nis-Elements BR 4.60.00», микроскоп «Nikon Eclipse Ni» и цифровая камера «Nikon DS-Fi3». Для морфометрии были задействованы все срезы околощитовидных желез на гистологических препаратах, где измеряли наибольший и наименьший диаметры околощитовидной железы, а затем не менее чем на 6 участках каждого среза определяли количество ядер главных клеток на единицу площади ( $V$ ) и средний диаметр их ядер (СДЯ) (квадратный корень из произведения большего и малого диаметров ядер). На основании последних двух параметров вычисляли индекс функциональной активности по формуле  $(V \times \text{СДЯ} / 20)$  [1]. Для анализа данные загружали в лицензионные компьютерные программы «MS Excel» и «Statistica 5.1.». Выстраивали вариационные ряды данных и проверяли их тип распределения критериями Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Используя функцию «Описательная статистика» вычисляли среднее значение, средне-квадратическое отклонение и стандартную ошибку вычисления. Для определения статистической значимости различий числовых значений экспериментальных и контрольных групп применялся параметрический критерий Стьюдента-Фишера. Статистически значимыми считали различия при вероятности ошибки не более 5%.



**Рисунок 1** – Микроскопические особенности строения околощитовидных желез в группе К+Д (а – 3 сутки, б – 24 сутки): 1 – капсула; 2 – светлая главная клетка; 3 – темная главная клетка; 4 – соединительнотканная перегородка с сосудом. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение  $\times 400$

**Результаты и их обсуждение.** В группе К+Д околощитовидные железы были покрыты капсулой. Вглубь каждой из них отходили соединительнотканые перегородки с сосудами. Эндокриноциты железы в виде эпителиальных тяжей были расположены в органе. На 3, 10 сутки наблюдения среди главных клеток в центральных отделах органа преобладали темные (активные) эпителиоциты. Данные клетки имели вытянутую форму с небольшим темно-фиолетовым ядром, окруженные слабо ацидофильной цитоплазмой. Преимущественно под капсулой располагались светлые (неактивные) клетки с овальным ядром и светлой цитоплазмой, а некоторые из них были гипертрофированы. К 15 и 24 суткам наблюдения светлые эпителиоциты встречались как на периферии органа, так и в центре (рисунок 1). К 45 суткам светлые клетки определялись на периферии железы.

В группе, где животным наносили дефект в большеберцовых костях после 60-ти суточного введения 0,9% изотонического раствора натрия хлорида (группа К+Д) выявлено, что количество ядер главных клеток на единицу площади было больше, чем в группе К с 3 по 45 сутки эксперимента на 6,63%, 6,48%, 6,78%, 5,89%, 3,55%, а индекс функциональной активности – с 3 по 24 сутки на 8,98%, 7,84%, 8,79%, 7,22%. Полученные в данной группе результаты согласовываются с результатами, полученными Е. И. Шурыгиной и соавт. (2018), в которых иммуногистохимически выявлено усиление пролиферативной активности паратироцитов в ранние сроки после моделирования перелома с последующим снижением до 61 суток эксперимента [4].

У крыс группы Б1+Д наблюдалась сходная тенденция изменений с таковой в группе К+Д, но имелся ряд особенностей. Так, на 3 и 10 сутки наблюдения на периферии органа встречались группы светлых главных клеток, некоторые из которых были гипертрофированы. В центре железы преобладали активные эндокриноциты. К 15 и 24 суткам наблюдения неактивные клетки группами в форме тяжей встречались как в на периферии железы, так и в ее центре. На 45 сутки наблюдения под капсулой встречались светлые тяжи, образованные неактивными эпителиоцитами. В данной группе животных количество ядер главных клеток на единицу площади было больше, в сравнении с группой Б1 с 3 по 45 сутки на 8,40%, 6,37%, 6,34%, 5,30%, 3,67%, средний диаметр ядер главных клеток – с 3 по 15 сутки на 6,34%, 4,85%, 3,60%, а индекс функциональной активности – с 3 по 24 сутки на 15,40%, 11,56%, 10,18%, 8,57%.

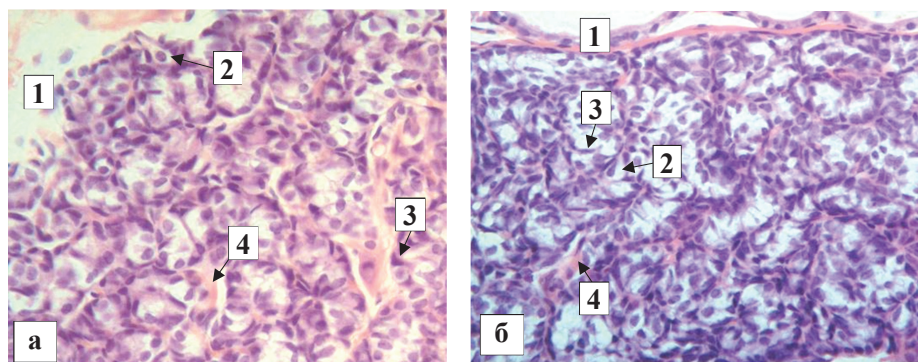
У крыс группы Б2+Д на 3 и 10 сутки наблюдения на периферии и в цен-

три

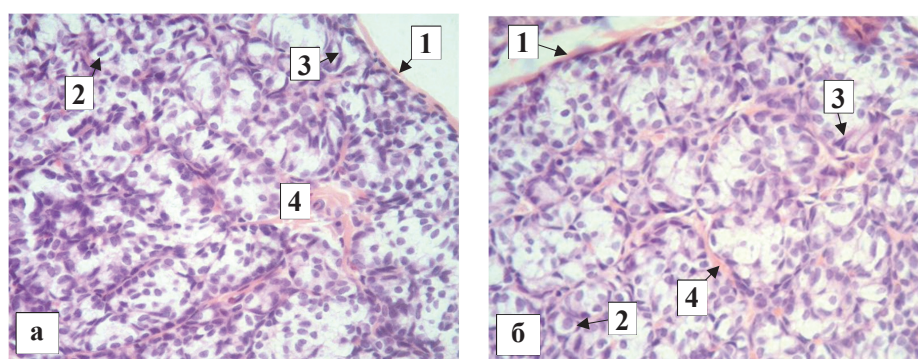
тре органа встречались группы светлых главных клеток, некоторые из которых были гипертрофированы. При этом в центре железы преобладали активные эндокриноциты (рисунок 2). К 15 и 24 суткам наблюдения неактивные клетки группами в форме тяжей разной конфигурации определялись как на периферии железы, так и в ее центре. На 45 сутки наблюдения под капсулой выявлялись светлые клетки, формирующие однообразные тяжи. В центре органа определялись единичные скопления светлых эндокриноцитов. В данной группе наибольший диаметр околощитовидной железы увеличивался, по сравнению с аналогичным параметром группы Б2, с 3 по 10 сутки на 2,68%, 2,93%, наименьший диаметр – на 3 сутки на 3,53%, количество ядер главных клеток на единицу площади – с 3 по 45 сутки на 8,11%, 7,76%, 7,875, 5,57%, 6,03%, средний диаметр ядер главных клеток – на 10,84%, 9,34%, 5,86%, 5,57%, 5,16%, а индекс функциональной активности – на 19,82%, 17,80%, 14,18%, 12,73%, 11,54%.

У крыс группы Т1+Д на 3 и 10 сутки наблюдения на периферии и в центре органа встречались группы светлых главных клеток, единичные из которых были гипертрофированы. При этом активные эндокриноциты преобладали со стороны крупных сосудов, проникающих в железу. К 15 и 24 суткам наблюдения неактивные клетки группами в форме тяжей однообразной конфигурации встречались в органе. На 45 сутки наблюдения определялись под капсулой и в центре органа светлые клетки группами в виде типичных тяжей. Количество ядер главных клеток на единицу площади было больше, чем в группе Т1 с 3 по 45 сутки эксперимента на 7,93%, 7,24%, 7,05%, 5,97%, 4,17%, средний диаметр ядер главных клеток – с 3 по 15 сутки на 7,61%, 5,71%, 4,45%, а индекс функциональной активности – с 3 по 24 сутки на 16,12%, 13,39%, 11,84%, 10,78%.

При сравнительном анализе органомерических и гистоморфометрических параметров групп Б1+Д, Т1+Д и группы К+Д достоверные отличия не выявлены. При этом, в группе Б2+Д с 3 по 15 сутки количество ядер главных клеток на единицу площади было меньше



**Рисунок 2** – Микроскопические особенности строения околощитовидных желез в группе Б2+Д (а – 3 сутки, б – 24 сутки): 1 – капсула; 2 – светлая главная клетка; 3 – темная главная клетка; 4 – соединительнотканная перегородка с сосудом. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение  $\times 400$



**Рисунок 3** – Микроскопические особенности строения околощитовидных желез в группе Т2+Д (а – 3 сутки, б – 24 сутки): 1 – капсула; 2 – светлая главная клетка; 3 – темная главная клетка; 4 – соединительнотканная перегородка с сосудом. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение  $\times 400$

на 3,96%, 3,34%, 3,68%, а индекс функциональной активности снижался на 3 сутки на 6,34%.

У крыс группы Т2+Д на 3 и 10 сутки наблюдения на периферии и в центре органа встречались группы светлых главных клеток, причем некоторые из данных тяжей состояли из гипертрофированных клеток (рисунок 3). Соединительнотканые перегородки слабо различались. К 15 и 24 суткам наблюдения неактивные клетки группами в форме тяжей однообразной конфигурации встречались в органе. Среди светлых клеток определялись гипертрофированные эндокриноциты. На 45 сутки наблюдения группы светлых клеток в виде однообразных тяжей встречались под капсулой и в центре органа. Единичные неактивные клетки были гипертрофированы.

В группе Т2+Д выраженность и продолжительность изменений регистрировалась больше, чем в группе Т1+Д. Наибольший диаметр околощитовидной железы увеличивался, по сравнению с аналогичным параметром группы Т2 с 3 по 10 сутки на 2,58%, 2,93%, наименьший диаметр – на 3,69%, 2,91%, количество ядер главных клеток на единицу площади – с 3 по 45 сутки на 8,97%, 9,05%, 8,15%, 6,25%, 4,71%, средний диаметр ядер главных клеток – с 3 по 15 сутки на 13,78%, 10,96%, 6,28%, а индекс функциональной активности – с 3 по 24 сутки на 23,92%, 20,94%, 14,90%, 10,97%. Также установ-

лены некоторые достоверные отличия показателей группы Т2+Д и группы К+Д: количество ядер главных клеток на единицу площади было меньше с 3 по 24 сутки на 4,59%, 3,80%, 4,22%, 3,26%, средний диаметр ядер главных клеток – на 3, 10, 15, 45 сутки на 3,84%, 2,73%, 4,73%, 3,90%, а индекс функциональной активности – с 3 по 15 сутки на 8,25%, 7,46%, 8,73% (таблица 2).

Первая (стадия воспаления, 0-5 суток) и вторая (стадия дифференцировки клеток и формирования тканеспецифических структур в области травмированной кости, 4-10 сутки) стадии репаративного остеогенеза характеризуются повышенным в 3-4 раза уровнем паратгормона. Это связано с тем, что в фазу воспаления нарушение целостности кости и ее сосудов сопровождается кровоизлиянием и формированием гематомы, что может приводить к гипокальциемии. Последнее, вызывает усиление синтетической и секреторной активности главных клеток околощитовидных желез. Продуцируемый паратгормон стимулирует клетки-предшественники остеокластов к резорбции некротизированных участков кости в зоне перелома [2]. В настоящей работе в группе К+Д морфологическими признаками усиления активности околощитовидных желез было увеличение общей плотности главных клеток и числа темных главных клеток, более функционально активных, чем светлые клетки, что подтверждалось количественными данными после проведения гистоморфометрии. К 45 суткам эксперимента гистологическая картина и морфометрические параметры околощитовидных желез постепенно возвращались к показателям контрольной группы.

Анализ гистологических препаратов и результатов гистоморфометрии в группах Б1+Д, Б2+Д, Т1+Д, Т2+Д показал, что морфологически в качественном и количественном отношении имеет место более замедленная реакция околощитовидных желез на перелом кости, чем в группе К+Д. Это связано с тем, что к моменту нанесения дефекта в большеберцовых костях главные клетки уже подходят в состоянии гипofункции, вызванной 60-ти суточным введением бензоата натрия или тартразина. По данным

**Таблица 2** – Морфометрические параметры околощитовидной железы крыс после 60-ти суточного введения бензоата натрия или тартразина и нанесения дефекта в большеберцовых костях ( $M \pm m$ )

Сутки	Наибольший диаметр железы, мкм	Наименьший диаметр железы, мкм	Количество ядер главных клеток на единицу площади, шт.	Средний диаметр ядер главных клеток, мкм	Индекс функциональной активности
К					
3	1173,93 ± 8,73	482,95 ± 4,14	30,56 ± 0,42	5,27 ± 0,06	8,05 ± 0,14
10	1118,68 ± 8,39	485,75 ± 3,72	30,51 ± 0,35	5,24 ± 0,04	8,00 ± 0,11
15	1118,70 ± 8,59	483,36 ± 4,01	30,60 ± 0,45	5,29 ± 0,08	8,09 ± 0,15
24	1122,28 ± 8,88	490,66 ± 2,93	30,61 ± 0,32	5,28 ± 0,06	8,08 ± 0,15
45	1122,50 ± 10,21	488,67 ± 3,45	30,72 ± 0,32	5,29 ± 0,07	8,14 ± 0,17
Б1					
3	1101,54 ± 10,98	478,88 ± 4,67	24,97 ± 0,52	5,00 ± 0,08	7,36 ± 0,14
10	1113,78 ± 9,71	481,71 ± 3,54	30,07 ± 0,30	5,02 ± 0,04	7,55 ± 0,13
15	1115,18 ± 8,78	478,78 ± 3,21	30,20 ± 0,42	5,09 ± 0,05	7,68 ± 0,18
24	1119,63 ± 8,97	487,21 ± 3,05	30,60 ± 0,28	5,17 ± 0,05	7,91 ± 0,15
45	1119,28 ± 9,89	487,47 ± 3,24	30,66 ± 0,28	5,22 ± 0,05	8,01 ± 0,15
Б2					
3	1090,55 ± 8,45	470,14 ± 4,25	28,95 ± 0,41	4,74 ± 0,08	6,86 ± 0,19
10	1095,27 ± 8,27	475,78 ± 3,80	29,14 ± 0,32	4,80 ± 0,06	7,00 ± 0,16
15	1102,63 ± 7,32	477,15 ± 4,60	29,17 ± 0,44	4,95 ± 0,08	7,22 ± 0,22
24	1110,99 ± 8,80	484,11 ± 3,53	29,58 ± 0,20	5,03 ± 0,08	7,44 ± 0,16
45	1113,72 ± 10,59	483,35 ± 3,57	29,94 ± 0,32	5,04 ± 0,05	7,55 ± 0,16
Т1					
3	1096,70 ± 9,47	475,33 ± 4,75	29,21 ± 0,44	4,90 ± 0,06	7,17 ± 0,19
10	1107,08 ± 9,56	477,20 ± 3,71	29,53 ± 0,27	4,96 ± 0,04	7,33 ± 0,13
15	1110,12 ± 8,04	477,48 ± 3,90	29,71 ± 0,41	5,02 ± 0,04	7,46 ± 0,16
24	1116,77 ± 8,95	485,86 ± 3,52	30,13 ± 0,34	5,10 ± 0,06	7,68 ± 0,18
45	1121,01 ± 9,87	487,15 ± 3,42	30,45 ± 0,33	5,19 ± 0,09	7,92 ± 0,23
Т2					
3	1084,23 ± 9,55	467,49 ± 4,87	28,53 ± 0,41	4,55 ± 0,07	6,50 ± 0,19
10	1088,87 ± 8,83	471,49 ± 3,91	28,65 ± 0,33	4,65 ± 0,07	6,67 ± 0,18
15	1094,86 ± 9,15	475,98 ± 4,36	28,93 ± 0,33	4,83 ± 0,12	6,99 ± 0,25
24	1099,69 ± 8,85	481,13 ± 3,01	29,51 ± 0,36	4,97 ± 0,07	7,34 ± 0,20
45	1111,58 ± 9,62	482,07 ± 3,41	29,72 ± 0,36	5,03 ± 0,08	7,48 ± 0,21
К+Д					
3	1128,85 ± 8,40	491,01 ± 3,36	32,59 ± 0,35#	5,38 ± 0,05	8,77 ± 0,18#
10	1130,69 ± 7,10	490,91 ± 3,78	32,48 ± 0,36#	5,31 ± 0,06	8,63 ± 0,20#
15	1134,64 ± 10,17	492,45 ± 3,50	32,67 ± 0,31#	5,39 ± 0,07	8,80 ± 0,19#
24	1134,37 ± 8,83	495,99 ± 3,61	32,42 ± 0,26#	5,34 ± 0,08	8,66 ± 0,20#
45	1134,39 ± 9,72	493,07 ± 3,73	31,81 ± 0,38#	5,38 ± 0,07	8,57 ± 0,21
Б1+Д					
3	1122,42 ± 8,05	487,79 ± 3,04	31,94 ± 0,33^	5,32 ± 0,07^	8,49 ± 0,19^
10	1124,27 ± 8,84	488,06 ± 3,29	31,98 ± 0,39^	5,26 ± 0,06^	8,42 ± 0,20^
15	1124,55 ± 8,65	488,59 ± 4,20	32,11 ± 0,35^	5,27 ± 0,07^	8,47 ± 0,20^
24	1131,53 ± 9,30	493,65 ± 3,77	32,22 ± 0,30^	5,33 ± 0,11	8,59 ± 0,25^
45	1129,90 ± 8,95	493,06 ± 3,13	31,79 ± 0,35^	5,35 ± 0,07	8,51 ± 0,21
Б2+Д					
3	1118,45 ± 7,20^	486,72 ± 3,38^	31,30 ± 0,35^	5,25 ± 0,05^	8,22 ± 0,18^
10	1124,30 ± 9,45^	486,51 ± 3,69	31,40 ± 0,28^*	5,25 ± 0,06^	8,25 ± 0,17^
15	1124,58 ± 10,03	487,03 ± 3,51	31,47 ± 0,33^*	5,23 ± 0,09^	8,24 ± 0,23^
24	1126,37 ± 9,57	493,35 ± 4,91	31,58 ± 0,40^	5,31 ± 0,07^	8,39 ± 0,21^
45	1129,44 ± 8,26	492,84 ± 3,61	31,74 ± 0,34^	5,30 ± 0,10^	8,42 ± 0,24^
Т1+Д					
3	1118,44 ± 7,95	486,36 ± 4,01	31,52 ± 0,36^	5,28 ± 0,06^	8,32 ± 0,19^
10	1125,24 ± 8,21	487,58 ± 3,33	31,67 ± 0,31^*	5,24 ± 0,07^	8,31 ± 0,20^
15	1125,95 ± 8,33	488,86 ± 3,79	31,81 ± 0,41^	5,24 ± 0,06^	8,34 ± 0,21^
24	1130,13 ± 8,85	493,32 ± 3,92	31,93 ± 0,35^	5,33 ± 0,09	8,51 ± 0,24^
45	1133,21 ± 9,25	492,13 ± 3,93	31,72 ± 0,41^	5,32 ± 0,05	8,44 ± 0,18
Т2+Д					
3	1112,19 ± 7,26^	484,75 ± 3,70^	31,09 ± 0,32^*	5,17 ± 0,06^*	8,05 ± 0,17^*
10	1120,78 ± 8,95^	485,19 ± 3,19^	31,24 ± 0,29^*	5,16 ± 0,04^	8,07 ± 0,14^*
15	1120,57 ± 8,52	485,95 ± 3,01	31,29 ± 0,35^*	5,13 ± 0,09^*	8,04 ± 0,22^*
24	1126,13 ± 7,74^	488,99 ± 2,94	31,36 ± 0,37^*	5,17 ± 0,09	8,11 ± 0,24^
45	1126,33 ± 8,60	489,79 ± 3,60	31,12 ± 0,29^	5,17 ± 0,06^*	8,05 ± 0,17

Примечание: # – достоверное отличие группы К+Д от группы К; ^ – достоверное отличие групп Б1+Д, Б2+Д, Т1+Д, Т2+Д от групп Б1, Б2, Т1, Т2; \* – достоверное отличие групп Б1+Д, Б2+Д, Т1+Д, Т2+Д от группы К+Д.

литературы, бензоат натрия и тартразин инициируют образование активных форм кислорода, которые нарушают баланс между про- и антиоксидантными системами клетки, что сопровождается активацией перекисного окисления липидов, повреждением биомембран клеток и индукцией апоптоза [8, 16]. Также, данные пищевые добавки напрямую вызывают повреждение ДНК ядра и митохондрий эпителиоцитов, что приводит к снижению их митотического потенциала [5, 8, 13]. Изменения структуры наследственной информации вызывает нарушения в синтезе белков [11]. Данное обстоятельство позволяет объяснить появление в поле зрения тяжёлых клеток, образованных светлыми (неактивными) эндокриноцитами. При этом следует отметить, что окоштитовидная железа характеризуется низкой степенью обновления клеточной популяции и скоростью митоза, а гиперплазия главных клеток окоштитовидной железы практически необратима. Элиминация данных эндокриноцитов вероятно происходит путем апоптоза [9, 15]. Данные особенности подтверждают небольшой диапазон колебаний значений морфометрических показателей окоштитовидной железы, а также наличие светлых гипертрофированных клеток в группе Т 2+Д на 45 сутки наблюдения.

#### Выводы:

1. В группе с нанесением животным дефекта в большеберцовых костях при анализе качественных, так и количественных изменений окоштитовидной железы наблюдаются признаки увеличения ее функциональной активности, что является закономерной реакцией на смоделированный перелом кости.
2. В группах, в которых травматического воздействия кости выполнялось после предшествующего двухмесячного воздействия бензоата натрия или тартразина имеет место менее выраженная реакция окоштитовидной железы, по сравнению с группой без использования пищевых добавок. Выраженность и продолжительность изменений гистологического строения и морфометрических параметров окоштитовидной железы зависит от вводимой пищевой добавки и ее дозы.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Волков В. П. Функциональная морфология парашитовидных желёз человека в возрастном аспекте // Современная медицина: актуальные вопросы. 2014. Т. 32. С. 6-16.
2. Корж Н. А., Дедух Н. В., Никольченко О. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации // Ортопедия, травматология и протезирование. 2006. № 1. С. 77-84.
3. Лузин В. И., Ивченко Д. В., Панкратьев А. А. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных // Украинский медицинский альманах. 2005. Т. 8, № 2. С. 162.
4. Шурыгина Е. И., Полякова В. С., Миханов В. А. Морфофункциональные изменения в щитовидной и парашитовидных железах в ходе репаративного остеогенеза // Журнал анатомии и гистопатологии. 2018. Т. 7, № 2. С. 90-94. doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-2-90-94.

5. Amin K. A., Al-Shehri F. S. Toxicological and safety assessment of tartrazine as a synthetic food additive on health biomarkers: A review // African Journal of Biotechnology. 2018. Vol. 17, № 6. P. 139-149. <https://doi.org/10.5897/AJB2017.16300>.
6. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes, complying with the requirements of the European Economic Area. St. Petersburg, 2012.
7. Finnerty C. C., Mabvuure N. T., Ali A. et al. The surgically induced stress response // JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013. Vol. 37 (5 Suppl). P. 21S-9S. doi:10.1177/0148607113496117.
8. Khayyat L., Essawy A., Sorour J. et al. Tartrazine induces structural and functional aberrations and genotoxic effects in vivo // PeerJ. 2017. Vol. 5. P.e3041. doi 10.7717/peerj.3041.
9. Lewin E., Olgaard K. Influence of parathyroid mass on the regulation of PTH secretion // Kidney Int Suppl. 2006. Vol. 102. P. S16-21. doi: 10.1038/sj.ki.5001597.
10. Piper J. D., Piper P. W. Benzoate and Sorbate Salts: A Systematic Review of the Potential Hazards of These Invaluable Preservatives and the Expanding Spectrum of Clinical Uses for Sodium Benzoate // Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2017. Vol. 16, № 5. P. 868-880. doi: 10.1111/1541-4337.12284.
11. Prabantu V. M., Nagarajan N., Narayanaswamy S. Influence of Disease-Causing Mutations on Protein Structural Networks // Front. Mol. Biosci. 2021. Vol. 7. P. 620554. doi: 10.3389/fmolb.2020.620554.
12. Preiser J. C., Ichai C., Orban J. C. et al. Metabolic response to the stress of critical illness // Br J Anaesth. 2014. Vol. 113, № 6. P. 945-954. doi:10.1093/bja/aeu187.
13. Saatchia C., Erdemb Y., Bayramova R. et al. Effect of sodium benzoate on DNA breakage, micronucleus formation and mitotic index in peripheral blood of pregnant rats and their newborns // Biotechnology and biotechnological equipment. 2016. Vol. 30, № 6. P. 1179-1183.
14. Sambu S., Hemaram U., Murugan R. et al. Toxicological and Teratogenic Effect of Various Food Additives: An Updated Review // Biomed Res Int. 2022. P. 6829409. doi:10.1155/2022/6829409.
15. Sun X., Zhang X., Zhang L. et al. Relationship between intraoperative measured parameters of parathyroid gland and pathological patterns in patients with secondary hyperparathyroidism // Ann Transl Med. 2021. Vol. 9, № 2. P. 99. doi: 10.21037/atm-20-1643.
16. Walczak-Nowicka L.J., Herbet M. Sodium Benzoate – Harmfulness and Potential Use in Therapies for Disorders Related to the Nervous System: A Review. Nutrients // 2022. Vol. 14. P. 1497. <https://doi.org/10.3390/nu14071497>.
17. Wojda S. J., Donahue S. W. Parathyroid hormone for bone regeneration // J Orthop Res. 2018. Vol. 36, № 10. P. 2586-2594. doi:10.1002/jor.24075.

#### Сведения об авторах и дополнительная информация

Морозов Виталий Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Россия, г. Белгород, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», кафедра анатомии и гистологии человека, E-mail: morozov\_v@bsu.edu.ru.

Лузин Владислав Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Россия, ЛНР, ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», E-mail: vladyslav\_luzin@mail.ru.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 09.03.2023.

## СИТУАЦИОННЫЙ ПОДХОД К УПРАВЛЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С УЧЕТОМ ГЕНДЕРНОГО ФАКТОРА (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ CASE-ИССЛЕДОВАНИЕ)

Немков Алексей Геннадьевич<sup>1</sup>, Ярцев Сергей Евгеньевич<sup>2</sup>, Потапов Александр Петрович<sup>2✉</sup>

<sup>1</sup> Департамент здравоохранения Тюменской области, Тюмень, Россия

<sup>2</sup> Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Россия

✉ dr.potapov@tokb.ru, dr.potapov@gmail.com

**Аннотация.** *Цель.* Использование современных методов управления заболеваниями с применением автоматизированных систем ситуационного анализа, поддержки принятия врачебных решений с учетом фактических данных и электронных платформ практического применения знаний, считается перспективным направлением в терапии хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Большие надежды возлагаются на внедрение вертикально-интегрированных медицинских информационных систем в повседневную практику здравоохранения. Главной целью исследования стало понимание возможностей ситуационного подхода к управлению ХСН с учетом гендерного фактора в амбулаторных условиях.

**Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ результатов диспансерного наблюдения 1632 пациентов с ХСН в период 2008-2015 годов по данным амбулаторных карт и результатов ранее выполненного открытого контролируемого исследования. Группы сравнения формировались из пациентов женского пола (ЖГ, n = 829) и мужского пола (МГ, n = 802). Возраст пациентов на момент начала исследования составил в ЖГ 56,74 ± 0,47; 51; 58; 67 и в МГ 51,36 ± 0,57; 44; 55; 62 (M ± m; Q1; Q2; Q3) соответственно.

**Результаты.** Установлены достоверные различия структуры заболеваемости и клинических особенностей течения ХСН в сравниваемых подгруппах. Сердечная недостаточность с промежуточной и низкой фракциями выброса левого желудочка исходно зарегистрирована у 123 (15,34%) и 18 (2,24%) в МГ и 63 (7,60%) и 4 (0,48%) в ЖГ соответственно. Анализ амбулаторной ситуации диспансерного ведения пациентов выявил меньшую частоту госпитализаций в ЖГ при одновременно более высокой частоте вызовов СМП и врачебных посещений. Смертность пациентов за восемь лет наблюдения составила в МГ 85 случаев или 10,59%, в ЖГ 37 случаев и 4,46% соответственно. SWOT-анализ ситуации диспансерного наблюдения выявил существенные различия в структуре внутренних и внешних факторов влияния на состояние здоровья у пациентов сравниваемых подгрупп и позволил дополнительно классифицировать имеющиеся возможности и угрозы, влияющие на результаты оказания медицинской помощи.

**Заключение.** Ситуационный анализ ключевых показателей эффективности диспансерного наблюдения пациентов с ХСН позволяет выявить основные тенденции и оценить степень влияния гендерных различий на результаты оказания медицинской помощи в данной категории пациентов. В целом параметры оказания медицинской помощи в женской группе пациентов оказались достоверно лучше в сравнении с мужской группой. Восьмилетняя выживаемость женщин с ХСН в два раза превысила аналогичный показатель у мужчин. Основными причинами худших результатов диспансеризации пациентов с ХСН мужского пола в сравнении с женщинами следует признать социально-ролевые и биологические особенности, оказывающие существенное влияние на патогенез развития заболевания, с относительно ранним формированием более тяжелых форм диастолической дисфункции левого желудочка. Отклонения параметров гемодинамики в мужской группе пациентов достоверно коррелируют с фазово-структурными сдвигами сердечного цикла и мало связаны с возрастом и антропометрическими характеристиками пациентов. Получены основания для разработки дополнительных мероприятий по коррекции ХСН с учетом гендерного фактора.

**Ключевые слова:** ситуационный анализ, SWOT-анализ, хроническая сердечная недостаточность, гендерные особенности, фазово-структурный анализ, доплеркардиография, сфигмоманометрия-сфигмометрия, диспансеризация

**Актуальность.** Проблема ХСН на современном этапе развития здравоохранения является несомненным приоритетом отечественной кардиологии [7, 11, 15,

20, 24]. Отечественные и зарубежные клинические рекомендации, проспективные исследования, постоянно превносят много нового в улучшение технологий

## EVIDENCE-INFORMED POLICY AND INTEGRATED KNOWLEDGE TRANSLATION APPROACH IN HEART FAILURE MANAGEMENT BASED ON GENDER DIFFERENCE (RETROSPECTIVE CASE-STUDY)

Nemkov Aleksei G.<sup>1</sup>, Yartsev Sergei E.<sup>2</sup>, Potapov Aleksandr P.<sup>2,✉</sup>

<sup>1</sup> Department of Health of the Tyumen Region, Tyumen, Russia

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia

✉ dr.potapov@tokb.ru, dr.potapov@gmail.com

**Abstract. Aims.** *The disease management program approach using the automated systems for situation analysis, supporting evidence-informed medical decision-making and electronic platforms for the integrated knowledge translation approach in practice, is considered a promising direction in the therapy of chronic heart failure (CHF). High hopes are pinned on the introduction of vertically integrated medical information systems into day-to-day healthcare practice. The main goal of the study was to understand the possibilities of a situational approach to managing CHF taking into account the gender factor in outpatient settings.*

**Materials and methods.** *Retrospective analysis the results of dispensary observation 1632 CHF patients during 2008-2015 according to out-patient cards and results of earlier executed open controlled research is made. Groups of comparison were formed of female patients (FPG, n = 829) and a male patients (MPG, n = 802). The age of patients at the time of the research beginning a was in FPG 56.74 ± 0.47; 51; 58; 67 and in MPG 51.36 ± 0.57; 44; 55; 62 (M ± m; Q1; Q2; Q3) respectively.*

**Results.** *Reliable differences of structure of incidence and clinical features of a current of CHF in the compared subgroups are established. Heart failure with intermediate and low fractions of emission of the left ventricle is initially registered at 123 (15.34%) and 18 (2.24%) in MPG and 63 (7.60%) and 4 (0.48%) in FPG respectively. The analysis of an out-patient situation of dispensary maintaining patients revealed the smaller frequency of hospitalization in FPG with at the same time higher frequency of calls of EMS and medical visits. Mortality of patients in eight years of observation was in MPG of 85 cases or 10,59%, in FPG of 37 cases and 4.46% respectively. The situation SWOT analysis of dispensary observation revealed essential differences in structure of internal and external factors of influence on the state of health in patients of the compared subgroups and allowed to classify in addition available opportunities and threats affecting results of delivery of health care.*

**Conclusion.** *The key performance indicators investigations and situation analysis of dispensary observation CHF patients allows to reveal top trends and to estimate extent of influence of gender differences on results of health care in this category of patients. In general parameters of health care in female group of patients were authentically best of all in comparison with men's group. The eight-year survival of CHF women exceeded a similar indicator at men twice. As the main reasons for the worst results of medical examination of male CHF patients in comparison with women it is necessary to recognize the social role and biological features having significant effect on disease pathogenesis with rather early formation of more severe forms of left ventricle diastolic dysfunction. Circulation parameters deviations in men's patients group authentically correlate with phase and structural shifts of a cardiac cycle and are a little connected with age and anthropometrical characteristics of patients. The evidence for improve the corrections and preventions actions in CHF managements program taking into account a gender factor are received.*

**Keywords:** *situation analysis, SWOT-analysis, chronic heart failure, gender difference, disease management program, evidence-informed medical decision-making, phasing and structural cardiac cycle analyses*

управления заболеванием ХСН на всех этапах оказания медицинской помощи. Тем не менее, смертность пациентов с ХСН в Российской Федерации остается на недопустимо высоком уровне и продолжает расти [20, 24]. Одним из способов решения данной проблемы за рубежом является применение современных методов управления заболеваниями с использованием информационных технологий, в том числе автоматизированных систем поддержки принятия врачебных решений с учетом фактических данных и электронных платформ практического применения знаний [1, 2, 3, 6, 10, 12, 18]. В отечественном здравоохранении аналогом является внедрение вертикально-интегрированных медицинских информационных систем [9, 20].

Современная теория управления предусматривает различные технологии менеджмента при диагностике

и лечении заболеваний, прежде всего структурно-функциональные интеграции, процессный подход, проектное управление, программно-целевое планирование, системное динамическое регулирование, агентно-поведенческие принципы управления и различные вариации ситуационно-связанных инструментов управления [5]. Одним из наиболее перспективных в настоящее время считается ситуационный подход к организации лечебно-диагностического процесса, который может применяться как на уровне отдельного клинического случая, так и на уровне отрасли в целом. За рубежом принципы ситуационного подхода к управлению отраслью здравоохранения успешно используются с 2015-2016 годов. В частности, международная программа EVIPNet получила одобрение Всемирной организацией здравоохранения для оценки результа-

тивности и планирования медицинской деятельности на уровне национальных систем защиты здоровья населения многих европейских государств и США [5, 18]. Подчеркивается, что при планировании и разработке национальных стратегий здравоохранения необходимо учитывать не только сами фактические данные, но и их контекст, что и определяет в качестве первой задачи для организаторов здравоохранения проведение ситуационного анализа отрасли [1].

Ситуационное управление заболеваниями по своей сути является вариацией древнейшего медицинского принципа «Лечить не болезнь, а больного». В его основе лежит максимально полный учет всех обстоятельств развития болезненного состояния пациента, накопление данных по таким случаям и формирование объективных представлений о возможных «масках», «сценариях» или «фенотипах» совокупности болезненных процессов, которые и определяют отдельные поводы для обращений пациентов за медицинской помощью в конечном счете [10, 22].

Важно отметить, что симптоматически- и синдромно-ориентированные клинические сценарии, основанные на оценке явлений и событийно-ориентированной логике патологических процессов, ни в коей мере не исключают, а лишь дополняют классические сущностные подходы, одновременно акцентируя внимание врачей на проблемах коморбидности, ятрогении, патоморфоза, полипрагмазии и чрезмерно зауженной специализации.

Оказание медицинской помощи пациентам с ХСН на амбулаторно-поликлиническом этапе предусматривает периодическое выполнение комплексного обследования, включающего в себя общеклинические процедуры, измерение роста, веса, частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД), артериального давления (АД), клинические и биохимические исследования биологических жидкостей, определение уровня натрийуретического пептида (МНУП), пульсоксиметрию, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), нагрузочные функциональные пробы, суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и ЭКГ (СМЭКГ) [19, 20]. При соответствующем внимании со стороны медицинского персонала все эти высокочувствительные методы позволяют выявлять множество неспецифических отклонений от нормы, что почти всегда находит свое отражение при описании клинического статуса в протоколах врачебных приемов и в заключениях по результатам проведения диагностических исследований, и практически никогда не отражается в клинических диагнозах и планах ведения пациентов [25].

Событийные подходы к управлению заболеваниями ориентированы прежде всего на интенсивное наблюдение за состоянием основных витальных функций и максимально быстрое реагирование на выявляемые опасные патологические отклонения. Примерами подобных подходов могут служить рекомендации по интенсивной терапии пациентов с критическими

состояниями, рекомендации по ведению пациентов в послеоперационном периоде, а также руководства по использованию имплантируемых систем непрерывного мониторинга и немедленного реагирования, прежде всего для кардиологических пациентов. Показана высокая эффективность непрерывного мониторинга уровня АД прямым способом и позитивные корреляции между качеством лечебных мероприятий и частотой регистрации критических инцидентов и осложнений [19]. Применение имплантируемых кардиодефибрилляторов позволило снизить смертность в группе пациентов с ХСН до 60%, при этом достоверное снижение уровня смертности у пациентов не зависело от сопутствующей патологии и мало зависело от возраста [3]. Также показано, что эффективность ситуационного реагирования сильно зависит от качества распознавания ситуации, например, имплантируемые кардиодефибрилляторы-кардиовертеры достоверно снижали смертность при ХСН II функционального класса и недостоверно – при ХСН III [4].

В контексте ситуационного подхода применительно к ведению пациентов с ХСН важно выделить особое значение таких объективных данных, как пол, возраст, рост, вес, а также наличие факторов риска, прежде всего – наличие коморбидной патологии [7, 11, 13].

**Цель работы.** Изучение возможности ситуационного подхода к управлению хронической сердечной недостаточностью с учетом гендерного фактора у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в амбулаторных условиях и оценка отдаленных результатов при проведении стандартной терапии.

**Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ результатов комплексного обследования и динамического наблюдения 1632 пациентов с клинически установленным диагнозом ХСН, из них 829 женщин (50,80%) и 802 мужчин (49,20%), состоявших на диспансерном учете у врачей-кардиологов АПП муниципальных МО города Тюмени «Городская поликлиника № 7», «Городская поликлиника № 12» и «Городская поликлиника № 14». Клиническое исследование пациентов проведено в период с 01.01.2008 по 31.12.2010, отдаленные результаты учитывались в период до 31.12.2015 года. Численность прикрепленного населения к этим учреждениям на 01.01.2008 составила 163 080 человека, или 26,96% от общей численности населения городского округа города Тюмени, в том числе 52 061, 75 781 и 35 238 человек в разрезе выше указанных МО соответственно, из них лиц в возрасте 18 лет и старше: 129 683, или 79,52% от численности прикрепленного населения, в том числе 40 328, 60 696 и 28 659 человек соответственно в разрезе МО. На момент проведения исследования все пациенты имели юридическую регистрацию на территории городского округа города Тюмени, являющегося административным центром Тюменской области.

Критериями включения в исследование послужили информированное письменное согласие больного и наличие у пациента подтвержденного диагноза ХСН

независимо от стадии и ФК заболевания. Критериями исключения были отказ пациента от участия в научном исследовании, наличие тяжелой сопутствующей патологии (осложненное течение сахарного диабета, онкологические заболевания, терминальная ХПН, цирроз печени, туберкулез, системные заболевания соединительной ткани, психические заболевания).

Исследование проведено в соответствии с «Этическими принципами медицинских исследований с привлечением человека» Хельсинской декларации Всемирной Медицинской ассоциации 1964 г. и их последующими редакциями.

У всех больных были выполнены общеклинические диагностические процедуры по стандартным методикам. Для анализа использованы данные, полученные в течение всего периода наблюдений. Определение ХСН, систолической сердечной недостаточности (ССН), диастолической СН (ДСН), ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (ХСНсФВ), ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ), ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (ХСНпФВ) осуществляли в соответствии с Европейскими рекомендациями 2016 года. Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска изучали по анамнестическим, физикальным и лабораторным данным. Случаи врачебных посещений, госпитализаций и обращений на ССМП по поводу декомпенсаций ХСН, отклонения параметров гемодинамики по данным функционально-диагностических и лабораторных исследований учитывались по результатам экспертиз амбулаторных карт (форма 025/у), извещений ССМП и собственных наблюдений в период с 01.01.2008 по 31.12.2010 (3 года). Случаи смерти пациентов учитывались по данным медицинских свидетельств о смерти, ф. 106/у, в период с 01.01.2008 по 31.12.2015 (8 лет).

Лабораторные исследования, за исключением определения NT-proBNP, и рутинные инструментальные исследования осуществляли на базе муниципальных поликлиник. Диагностику гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), дилатации полостей сердца, нарушений регионарной сократимости, систолической и диастолической дисфункций проводили с помощью эхокардиографии (ЭХО-КГ) в М-режиме и доплер-ЭХО-КГ импульсно-волновым методом на приборе GE Logiq XP с помощью датчика S3 2,8-3,5 МГц. Все рутинные ЭКГ и ЭХО-КГ исследования выполнены самостоятельно. Размеры полостей сердца и производные характеристики определяли методом ЭхоКГ планиметрии в М-режиме, при этом учитывали размер левого предсердия (ЛП), диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), фракцию выброса левого желудочка по формуле Teichholz (ФВЛЖ). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле ММЛЖ (грамм) =  $0,8 \times \{1,04 \times [(КДР + МЖП + 3СЛЖ) \wedge 3 - КДР \wedge 3]\} + 0,6$  (R. V. Devereux, D. R. Alonso at.all., ACE, 1986), площадь поверхности тела (ППТ) и индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали соответственно по формулам ППТ =  $0,0235 \times \text{вес} \wedge 0,51456 \times \text{рост} \wedge 0,42246$  (Gehan EA, George SL., 1970),

ИММЛЖ = ММЛЖ/ППТ. Объем ЛП (ЛПО) определяли по кубической формуле ЛПО (мл) =  $\text{ЛП} \wedge 3$ , индекс объема левого предсердия относительно ППТ (ИОЛП) рассчитывали по формуле ИОЛП (мл/м кв.) = ЛПО/ППТ.

Углубленные инструментальные исследования и определение уровней NT-proBNP выполнены на базе Тюменского филиала Томского кардиологического центра. Амплитудные и хронологические характеристики фаз сердечного цикла оценивали по результатам ЭХО-КГ с использованием сканнера PHILIPS iE33, учитывали пиковые скорости ранней (Е) и поздней (А) фаз трансмитральных диастолических потоков ЛЖ и их соотношения (Е/А); систолической (S) и диастолической (D) фаз антеградных потоков в легочных венах и их соотношения (S/D); ретроградного кровотока в легочных венах (Ar); скорости распространения диастолического кровотока в ЛЖ (Vp); движения фиброзного митрального кольца на стороне межжелудочковой перегородки в раннюю (Em), позднюю (Am) фазы диастолы и в систолу ЛЖ (Sm), с последующим расчетом соотношения E/Em; времени замедления раннего диастолического потока ЛЖ (DT), времени изоволюмического расслабления (iVRT) и изоволюмического сокращения (iVCT) ЛЖ, определения времени изгнания ЛЖ (Etdop), индекса миокардиальной производительности (IMP) по формуле  $Tei: IMP = (iVRT + iVCT) / Etdop$ .

Сфигмометрические и сфигмоманометрические измерения (СМ/СММ) выполнены на приборе VaSera VS-1000 (Япония). По результатам СМ/СММ определяли длительности периодов предызгнания (PEP) и изгнания (ETsph), кардио-анкло-вазкулярные (CAVI) и анкло-брахиальные (ABI) индексы.

Количественное определение NT-proBNP в плазме крови выполнено на аппарате Multiscan (Германия) конкурентным иммуноферментным методом (ELISA) стандартными наборами реактивов Biomedica (Австрия). Результаты в единицах измерения СИ пмоль/л пересчитывали в используемые на практике значения в единицах измерения пг/мл, с применением повышающего коэффициента 8,457. Референсные значения параметров NT-proBNP устанавливали для мужчин в возрасте 18-74 года в пределах 0-125 пг/мл, для женщин в возрасте 18 лет и старше и мужчин в возрасте 75 лет и старше в пределах 0-450 пг/мл.

Полученные данные были обработаны с помощью пакета статистического анализа MS Excel. Средние величины представлены в виде  $M \pm m$ , относительные величины в виде  $P \pm m$ . В отдельных выборках дополнительно рассчитывали значения 1-го, 3-го квартилей и моды. Оценка достоверности различий средних величин проводилась с использованием дисперсионного анализа и применением критерия t Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Дискретные переменные сравнивались с помощью критерия  $\chi^2$  при числе наблюдений не менее 5, в противном случае использован точный критерий Фишера. Различия между переменными считались достоверными при  $p < 0,05$ .



**Результаты.** Исходные клинические характеристики пациентов с ХСН в сравниваемых подгруппах отражены в таблице 1.

**Таблица 1** – Исходные клинические характеристики пациентов с ХСН в сравниваемых подгруппах

Параметры	Мужчины, всего (n = 802)	Женщины, всего (n = 829)
Возраст, полных лет на 31.12.2008, (M ± m; Q1; Q2; Q3)	51,36 ± 0,57; 44; 55; 62	56,74 ± 0,47; 51; 58; 67
Рост, см (M ± m; Q1; Q2; Q3)	175,98 ± 0,17; 174; 176; 178	163,28 ± 0,19; 160; 164; 166
Вес, кг (M ± m; Q1; Q2; Q3)	87,39 ± 0,39; 80; 86; 94	78,32 ± 0,34; 72; 78; 86
ИМТ, кг/м кв.	28,19 ± 0,11; 26,21; 27,76; 29,75	29,37 ± 0,11; 26,85; 29,64; 31,98
Нормальный вес, абс. (%)	97 (12,08)	87 (10,49)
Избыточный вес, абс. (%)	511 (63,64)	380 (45,84) *
Ожирение класс I, абс. (%)	179 (22,29)	341 (41,13) *
Ожирение класс II, абс. (%)	16 (1,99)	21 (2,53)
Курение, абс. (%)	311 (38,73)	88 (10,62) *
Дилатация аорты, абс. (%)	392 (48,82)	597 (72,01) *
Умеренные и выраженные нарушения ИОЛП, абс. (%)	328 (40,85)	238 (28,71) *
Умеренные и выраженные нарушения ИММЛЖ, абс. (%)	337 (41,97)	589 (71,05) *
ГМЛЖ без дилатации ЛЖ, абс. (%)	155 (19,30)	540 (65,15) *
ГМЛЖ с дилатацией ЛЖ, абс. (%)	125 (15,57)	48 (5,80) *
Дилатация ЛЖ без ГМЛЖ, абс. (%)	57 (7,10)	1 (0,12) *
Достижение III степени АГ, абс. (%)	416 (51,81)	566 (68,28) *
Сахарный диабет, абс. (%)	89 (11,10)	96 (11,58)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	219 (27,27)	63 (7,60) *
Мозговой инсульт в анамнезе, абс. (%)	58 (8,47)	47 (5,67)
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	33 (4,11)	67 (8,08) *
СНсФВ без ДСН, абс. (%)	270 (33,67)	194 (23,40) *
СНсФВ + ДСН, тип 1, абс. (%)	202 (25,19)	428 (51,63) *
СНсФВ + ДСН, тип 2, абс. (%)	157 (19,58)	122 (14,71)
СНсФВ + ДСН, тип 3, абс. (%)	32 (3,99)	18 (2,17)
СнпФВ (ФВ 40-49%)	123 (15,33)	63 (7,60) *
СннПВ (ФВ > 40%)	18 (2,24)	4 (0,48) *
NT-proBNP > 1000 пг/мл	208 (25,93)	122 (14,72) *

Примечание: \* – различия между параметрами в сравниваемых подгруппах статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Пациенты разного пола достоверно не различались по возрасту, ИМТ, частоте регистрации сахарного диабета, инсульта. Избыточный вес и ожирение I степени достоверно чаще встречались среди пациентов женского пола, что противоречит ранее опубликованным данным [19, 20, 22, 24]. Клинические и параклинические статусы пациентов мужского пола оказались существенно хуже по таким факторам, как курение, относительный объем ЛП, ГМЛЖ с дилатацией ЛЖ, ГМЛЖ без дилатации ЛП, инфаркт миокарда в анамнезе, снижение фракции выброса ЛЖ, высокий уровень NT-proBNP. В то же время пациенты – женщины достоверно чаще страдали последствиями дилатации аорты, выраженной АГ, фибрилляцией предсердий и изолированной диастолической сердечной недостаточностью.

Гендерные различия также проявлялись в частоте обращений пациентов за медицинской помощью по поводу декомпенсации ХСН. На протяжении всего периода наблюдений женщины достоверно активнее посещали лечащих врачей в поликлиниках и чаще вызывали СМП, при этом мужчины достоверно чаще госпитализировались по поводу декомпенсации ХСН. Результаты наблюдений за частотой обращений по поводу декомпенсации ХСН приведены в таблице 2.

**Таблица 2** – Частота обращений за медицинской помощью по поводу декомпенсации ХСН пациентов мужского и женского пола на протяжении 36 месяцев

Критерии	МГ (n = 802)	ЖГ (n = 829)
Амбулаторные врачебные посещения, абс.	3108	4217*
Госпитализации, абс.	287	165*
Вызовы СМП, абс.	936	1864*

Примечание: \* – отличия между параметрами в сравниваемых подгруппах статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Для оценки возможного влияния фактора половой принадлежности пациентов на динамику морфофункциональных параметров органов кровообращения проведены рутинные и углубленные инструментальные исследования. Регистрация ЭКГ в динамике и планиметрия сердца не выявили существенных изменений параметров в сравниваемых подгруппах на протяжении 36 месяцев наблюдения, возможно, вследствие выполнения надлежащих лечебно-профилактических мероприятий, с одной стороны, и известной ригидности высокоуровневых параметров ремоделирования миокарда при ХСН, с другой. Напротив, анализ динамики низкоуровневых структурно-функциональных характеристик внутрисердечной гемодинамики, а именно фаз сердечного цикла, выявил значимые отрицательные изменения по окончании периода наблюдений в мужской подгруппе пациентов, особенно при наличии у них исходной изолированной ДСН по рестриктивному типу. Результаты исследований динамики фаз сердечного цикла в сравниваемых подгруппах приведены в таблице 3.

**Таблица 3** – Динамика оценки фаз сердечного цикла по результатам доплерэхокардиографии, сфигмометрии/сфигмоманометрии в сравниваемых подгруппах в течение 36 месяцев,  $M \pm m$

Параметр	МГ (n = 802)		ЖГ (n = 829)	
	исходная оценка	через 36 месяцев	исходная оценка	через 36 месяцев
Исходное псевдонормальное состояние диастолической функции				
N	157		122	
iVRT	103,28 ± 2,12	82,08 ± 2,54*	101,32 ± 1,74	106,18 ± 2,84
iVCT	137,17 ± 1,90	126,14 ± 1,61	139,22 ± 1,43	132,72 ± 1,17
ET (dop)	272,27 ± 3,48	271,65 ± 3,49	278,42 ± 3,80	259,79 ± 3,46
IMP	0,88 ± 0,08	0,76 ± 0,09	0,86 ± 0,05	0,91 ± 0,06
E	77,49 ± 1,18	102,28 ± 1,19*	76,56 ± 1,13	54,48 ± 1,07**
A	63,82 ± 1,29	68,18 ± 1,10	65,34 ± 1,18	62,76 ± 1,11
E/A	1,21 ± 0,04	1,50 ± 0,05	1,17 ± 0,06	0,87 ± 0,04**
DT	190,59 ± 3,42	227,16 ± 3,18	186,42 ± 3,93	239,86 ± 3,11**
Em	8,11 ± 0,13	8,56 ± 0,14	8,61 ± 0,12	8,54 ± 0,10
E/Em	9,54 ± 0,76	8,35 ± 0,74	8,89 ± 0,81	6,67 ± 0,54
Am	8,47 ± 0,14	10,02 ± 0,16	9,38 ± 0,13	7,49 ± 0,15
Sm	6,17 ± 0,12	8,48 ± 0,14*	7,08 ± 0,10	7,81 ± 0,09
Ar	31,64 ± 1,06	42,55 ± 1,28*	37,32 ± 1,34	24,58 ± 1,19**
Vp	50,02 ± 1,51	36,89 ± 1,22*	51,87 ± 1,24	50,08 ± 1,24
E/Vp	1,55 ± 0,11	2,77 ± 0,14	1,47 ± 0,09	1,08 ± 0,11
PEP	113,34 ± 1,59	91,32 ± 1,39*	117,31 ± 1,50	119,27 ± 1,12
ET (sph)	294,51 ± 3,17	288,43 ± 3,23	289,17 ± 3,32	288,14 ± 3,60
Исходное нарушение диастолической функции по рестриктивному типу				
N	32		18	
iVRT	78,26 ± 2,05	51,77 ± 1,83*	44,17 ± 1,45	69,26 ± 1,51**
iVCT	180,41 ± 2,13	182,27 ± 1,18	169,14 ± 2,58	150,35 ± 2,10**
ET (dop)	254,72 ± 3,18	264,67 ± 3,64	248,46 ± 3,34	258,87 ± 3,64
IMP	0,97 ± 0,11	0,61 ± 0,09*	0,92 ± 0,08	0,94 ± 0,09
E	81,67 ± 1,30**	114,18 ± 2,13	85,42 ± 2,27	84,27 ± 1,74
A	60,67 ± 1,92	65,54 ± 1,27	56,27 ± 1,89	64,09 ± 1,64
E/A	1,12 ± 0,09	1,98 ± 0,09*	1,99 ± 0,10	1,29 ± 0,08**
DT	131,46 ± 3,48	168,82 ± 3,23*	141,18 ± 3,27	151,92 ± 3,73
Em	5,85 ± 0,95	7,68 ± 0,67	6,39 ± 0,74	7,28 ± 0,59
E/Em	9,52 ± 0,78*	19,57 ± 1,23*	18,44 ± 1,27	11,14 ± 1,15**
Am	7,22 ± 0,44	7,69 ± 0,41	7,29 ± 0,81	8,48 ± 0,37
Sm	5,12 ± 0,21	8,46 ± 0,25*	7,81 ± 0,18	4,86 ± 0,17**
Ar	24,58 ± 1,47	37,92 ± 1,87*	25,76 ± 1,54	30,11 ± 1,69
Vp	49,64 ± 2,14	43,46 ± 1,64	45,37 ± 2,24	41,43 ± 1,87
E/Vp	2,38 ± 0,12	1,42 ± 0,11*	2,44 ± 0,17	1,64 ± 0,18**
PEP	132,28 ± 2,13	89,53 ± 1,48*	132,64 ± 1,65	118,54 ± 1,79
ET (sph)	277,80 ± 3,66	284,31 ± 3,71	275,46 ± 3,27	286,43 ± 3,29

Примечание: \* – отличия между исходной оценкой и оценкой через 36 месяцев в группе мужчин статистически достоверны ( $p < 0,05$ ); \*\* – отличия между исходной оценкой и оценкой через 36 месяцев в группе женщин статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 4** – Смертность пациентов в сравниваемых подгруппах в зависимости от пола и возраста за восьмилетний период наблюдения

Возраст	Исходное число пациентов				Умерло от БСК				Умерло всего			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18-29	125	15,57	53	6,39	1	0,12	0	0,00	1	0,12	0	0
30-39	37	4,61	40	4,83	0	0,00	0	0,00	0	0	1	0,12
40-49	113	14,07	88	10,62	8	1,00	5	0,60*	11	1,37	6	0,72**
50-59	270	33,75	303	36,55	25	3,11	8	0,97*	43	5,35	13	1,57**
60-69	177	22,04	205	24,73	34	4,23	6	0,72*	42	5,23	13	1,57**
70-79	73	9,09	123	14,84	17	2,12	14	1,69	24	2,99	19	2,29
80 и >	7	0,87	17	2,04	0	0,00	4	0,48	2	0,25	5	0,60**
Всего	802	100	829	100	85	10,59	37	4,46*	123	15,32	57	6,88**

Примечание: \* – различия в уровнях смертности от БСК между сравниваемыми подгруппами достоверны ( $p < 0,05$ ); \*\* – различия в уровнях общей смертности между сравниваемыми подгруппами достоверны ( $p < 0,05$ ).

При рестриктивном варианте исходного нарушения диастолической функции у мужчин наблюдалось существенное уменьшение индекса миокардиальной производительности (IMP) за счет достоверного уменьшения времени изволюмического расслабления (iVRT) левого желудочка (ЛЖ), укорочение периода предызгнания (PEP) по данным СМ/СММ; увеличение скорости раннего диастолического трансмитрального потока ЛЖ (E) при незначительном изменении скорости позднего диастолического трансмитрального потока (A) и достоверном приросте индексов E/A и E/Em; увеличении периода раннего диастолического замедления трансмитрального потока (DT), увеличении скорости движения фиброзного кольца на стороне межжелудочковой перегородки в систолу (Sm). При псевдонормальном варианте исходного нарушения диастолической функции у пациентов мужской подгруппы достоверно чаще обнаруживалось увеличение E и, соответственно, соотношения E/A, укорочение iVRT, удлинение DT, ускорение Sm, Ar, снижение Vp, и соответствующий рост E/Vp, снижение PEP. Напротив, в подгруппе женщин обнаружена значимая тенденция к улучшению аналогичных параметров, в большей степени зависящая от исходной степени нарушений<sup>1</sup>.

Для оценки эффективности терапевтических мероприятий при проведении диспансеризации пациентов

<sup>1</sup> В представленном материале содержится фрагмент незавершенного многоцентрового рандомизированного исследования гендерных различий у амбулаторных пациентов с ХСН и терапевтических программ управления заболеванием ХСН в амбулаторных условиях, выполненного авторами в период 2007-2015 гг. на базе муниципальных поликлиник г. Тюмени. Помимо представленных сведений, изучены обширные данные по клиническим записям, фармакотерапевтические ответы, осложнения, ошибки ведения пациентов, особенности поведения персонала медицинских организаций, указатели терапевтического комплаенса, динамические параметры холтеровского мониторирования ЭКГ, результатов нагрузочных тестов, ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов, результаты коронароангиографий и иных визуализационных исследований [16, 17]. Приведенные в статье данные публикуются впервые.

ХСН в ракурсах пола и возраста выполнено сравнение частоты неблагоприятных исходов на протяжении восьми лет наблюдения. Сопоставление результатов контроля за отдаленными результатами интенсивного амбулаторного ведения пациентов в сравниваемых подгруппах представлено в таблице 4.

Достоверные межгрупповые различия в частоте общей и «сердечной» смертности наблюдались в возрастных подгруппах 40-49, 50-59, 60-69 лет. Пациенты женского пола показали существенно лучшую выживаемость на фоне пациентов мужского пола, что хорошо согласуется с данным других авторов [7, 10, 12, 24].

Исследование ситуации с дивергенцией частоты медицинских инцидентов у пациентов с ХСН в зависимости от пола при проведении рекомендованных терапевтических мероприятий в рамках «государственной» диспансеризации выполнено с применением SWOT-анализа. Моделирование факторной матрицы выполнено путем распределения установленных благоприятных и неблагоприятных условий «выживания» между «внутренними» и «внешними» средами терапев-

тического управления заболеванием ХСН по признаку модифицируемости. Полученная «обратная» матрица содержала преимущественно качественные признаки, учитываемые в процессе диспансерного наблюдения. С позиций традиционного SWOT-анализа к «внутренним» факторам обычно относят внутрисистемные, субъективные, или «модифицируемые» процессы, к «внешним» факторам – объективные процессы, не зависящие от системной организации. Применительно к ситуации амбулаторного ведения мужчин и женщин с ХСН к «внутренним» факторам отнесены организационные медицинские мероприятия, особенности поведения пациентов, в том числе пищевые предпочтения, выполнение врачебных назначений, соблюдение дисциплины труда и отдыха, вредные привычки. Соответственно к «внешним», неуправляемым факторам, отнесены генетические особенности пациентов, сцепленные с полом, собственно обуславливающие конституциональные и иные фенотипические различия. Результаты SWOT-анализа ситуации диспансерного ведения пациентов с ХСН приведены в таблице 5. В когнитивных целях

**Таблица 5** – SWOT-анализ различий в результативности оказания медицинской помощи пациентам с ХСН в сравниваемых подгруппах

Факторы	Сильные стороны	Слабые стороны
Модифицируемые факторы (женщины)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Реже подвержены вредным привычкам</li> <li>2. Лучше следят за весом</li> <li>3. Лучше контролируют АД и ЧСС</li> <li>4. Дисциплинированы в отношении лечения</li> <li>5. Более подвижны</li> <li>6. Более стресс-устойчивы</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Чаще встречается нерациональное пищевое поведение в старших возрастных группах</li> <li>2. Плохо контролируют уровень глюкозы крови</li> <li>3. Чаще попадают в стрессовые ситуации</li> <li>4. Более подвержены суевериям и ошибочным рекомендациям окружающих лиц</li> <li>5. Склонны к соблюдению внутренних, собственных правил и предписаний, заимствованных из референтной среды (интериоризированных), нередко ошибочных и вредных для здоровья</li> <li>6. Чаще демонстрируют беспечность в отношении собственного здоровья в средневозрастных группах</li> </ol>
Модифицируемые факторы (мужчины)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Склонны к планированию</li> <li>2. Хорошо восприимчивы к внешнему порядку и дисциплине</li> <li>3. Легче переносят чувство голода</li> <li>4. Хорошо переносят перемещения и изменения жизненного стиля</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Низкий терапевтический комплаенс</li> <li>2. «Простительны» вредные привычки</li> <li>3. Страдают от конкуренции</li> <li>4. Часто демонстрируют безответственность</li> <li>5. Беспечны по отношению к своему здоровью в молодом возрасте</li> <li>6. Склонны к авантюризму и авосизму</li> <li>7. Плохо переживают социальную неопределенность</li> <li>8. Часто страдают от несоответствия ожиданиям социума</li> </ol>
Немодифицируемые факторы (женщины)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Более рациональное соотношение поверхности тела и массы</li> <li>2. Небольшие сердца (меньшие нагрузки)</li> <li>3. Позднее развитие атеросклероза</li> <li>4. Стрессоустойчивость за счет «генетической» экстраверсии (способность к приспособлению и выживанию)</li> <li>5. Грудной тип дыхания</li> <li>6. Развитая биологическая адаптация к стрессам (гипертрофия миокарда вместо дилатации полостей сердца)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Склонны к накоплению жира</li> <li>2. Более подвержены аритмиям</li> <li>3. Чаще встречается нестабильная АГ</li> <li>4. Чаще встречаются инфекции мочевыводящих путей</li> <li>5. Подвержены эндемическому зубу</li> <li>6. Чаще встречаются гидроперикарды</li> <li>7. Подвержены анемиям</li> <li>8. Чаще встречается хроническая венозная недостаточность</li> <li>9. Чаще встречаются аутоиммунные заболевания</li> <li>10. Более подвержены стрептококковой инфекции и ревматизму</li> </ol>
Немодифицируемые факторы (мужчины)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Более устойчивы к инфекциям, в том числе и мочеполовых путей</li> <li>2. Полнокровие</li> <li>3. Устойчивая венозная система</li> <li>4. Высокая активность детоксикационных механизмов</li> <li>5. Относительно большая устойчивость к сенсибилизации</li> <li>6. Устойчивость к внешним физическим факторам (климат, травмы, ориентация в пространстве)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Крупные габариты тела</li> <li>2. Ранее развитие атеросклероза</li> <li>3. Низкая тканевая адаптация к нагрузкам, уход в дилатацию вместо гипертрофии</li> <li>4. Быстрая истощаемость</li> <li>5. Низкая психологическая адаптация к стрессам вследствие сдерживания эмоций и генетического стремления к экспансии</li> <li>6. Брюшной тип дыхания (склонность к гипервентиляции)</li> <li>7. Генетическая склонность к рациональному мышлению (высокий уровень рефлексии и фатализма)</li> </ol>

вместо разделения сред влияния на «внутреннюю» и «внешнюю», факторы терапевтического процесса классифицированы как «модифицируемые» и «немодифицируемые».

**Обсуждение.** Результаты сопоставления «сильных» и «слабых» способностей к обеспечению стабильного биосоциального функционирования у мужчин и женщин с ХСН прежде всего указывают на важнейшее значение социальных ролей, основанных на воспитании, обучении и ожиданиях со стороны общества. Люди с женским типом поведения и образом жизни (женский стиль) более живучи вследствие лучшей социальной адаптации, организованности и упорядоченности своей жизни, в том числе и по отношению к собственному здоровью. Основным социальными различиями являются отношение к стрессу, склонность к зависимому поведению, избегание открытых конфронтаций и нарушений правил. Все это оказывает дополнительное негативное влияние на ситуацию с неудовлетворительными показателями выживаемости в мужской группе по сравнению с женской. На основе полученных данных все же сложно провести ранжирование преобладания биологической или социальной составляющих при влиянии фактора пола на продолжительность жизни пациентов. В нашем исследовании на примере динамического анализа фазово-структурных характеристик сердца и сосудов, достоверно установлены различия в мужской и женской подгруппах пациентов с изолированной ДСН, трудно объяснимые только лишь с позиций влияния социально-гендерного фактора.

Нулевая гипотеза об отсутствии влияния фактора половой принадлежности на продолжительность жизни пациентов с ХСН может быть отвергнута при наличии статистически значимых различий измеряемых параметров в мужской и женской подгруппах пациентов, в что и было показано материалами наших исследований и исследований других авторов [7, 10, 13, 19-22, 24]. В то же время вопрос остается открытым о влиянии управляемых факторов, сцепленных с полом, на смертность пациентов с ХСН. Предпринятая попытка использования методов социометрии и ситуационного анализа для оценки возможного влияния гендера на клиническое течение ХСН у пациентов разного пола лишь намечает некоторые варианты решений. При этом уже имеющиеся сведения о несомненном влиянии биологических различий пациентов мужского и женского пола на прогноз при ХСН заставляют уже сейчас искать дополнительные пути решения проблемы существенных различий в продолжительности и качестве жизни пациентов с ХСН в зависимости от пола. Предпосылок для надежды на результативность такого дифференцированного подхода множество, сегодня медицинская наука предлагает целый ряд эффективных средств управления ХСН путем коррекции сцепленной с биологическим полом пациентов сопутствующей коморбидной патологии [7, 8, 19, 20, 23].

**Заключение.** Практическое здравоохранение сегодня далеко от «промышленного» подхода к управ-

лению клиническими событиями как отклонениями от закономерностей онтогенеза [6, 12, 19, 20]. Повальное увлечение многочисленными (и не всегда достаточно обоснованным) клиническими измерениями, исследованиями и анализами в отечественном здравоохранении пока не дает существенных результатов с точки зрения влияния на смертность населения [19, 20]. Вероятно, необходимо знать что-то еще для успешного лечения пациента с хронической патологией [1-5, 11, 14, 15]. Не являются ли большинство наших сегодняшних «измерений» биологических параметров у пациентов всего лишь констатацией фактов закономерной динамики умирания [5, 14, 15]?

Активное внедрение вертикально-интегрированных информационных систем в отечественном здравоохранении позволяет рассчитывать на дальнейшее развитие технологий управления заболеваниями, в том числе и при ХСН [9, 18, 21]. Автоматизированный учет значительного количества данных о клинических статусах и социальных контекстах развития заболеваний позволит наиболее точно определять индивидуальные траектории ведения пациентов с ХСН, по сути – осуществлять ситуационный анализ и вырабатывать медицинские стратегии как на уровне отдельных клинических случаев, так и в масштабах лечебного учреждения и отрасли [9, 19, 20].

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. EVIPNet Europe. Evidence briefs for policy. Using the integrated knowledge translation approach: a guiding manual. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019.
2. Murphy A, Šubelj M, Babarczy B, Köhler K, Chapman E, Truden-Dobrin P, Oliver K, Nahrgang S, Reinap M, Kuchenmüller T. An evaluation of the evidence brief for policy development process in WHO EVIPNet Europe countries. Health Res Policy Syst. 2022 May 7;20 (1):54. doi: 10.1186/s12961-022-00852-z.
3. Moss AJ. Saving lives and reducing inappropriate device therapy: the MADIT family of implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy trials. Cardiol J. 2013;20 (3):217-9. doi: 10.5603/CJ.2013.0064.
4. Wilkoff BL, Fauchier L, Stiles MK, et al., 2015 HRS/EHRA/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. Heart Rhythm. 2016 Feb;13 (2): e50-86. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.11.018.
5. World Health Organization Evidence-Informed Policy Network (EVIPNet). Together on the Road to Evidence-Informed Decision Making for Health in the Post-Pandemic Era: A Call for Action. 2021. (электронный ресурс) <https://www.who.int/publications/i/item/together-on-the-road-to-evidence-informed-decision-making-for-health-in-the-postpandemic-era-a-draft-call-for-action>.
6. Ареева А. Ф. Обзор современных систем поддержки принятия решений, созданных при помощи агентного подхода // Электронные информационные системы. 2018. № 4 (19). С. 29-46.
7. Александрова Е. Б., Шиндина Т. С., Максимов М. Л. Хроническая сердечная недостаточность у больных гипертонической и ишемической болезнью сердца: возрастные и гендерные особенности // Врач скорой помощи. 2020. № 6. С. 63-70.
8. Анциферов М. Б., Котешкова О. М., Новикова М. С., Демидов Н. А. Возможности дапаглитфлозина в кардио-рено-метаболической протекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него // Фарматека. 2021. Т. 28. № 12. С. 53-59.

9. Боярских А. В., Ефремов С. А., Кавлашвили О. В., Грязнов И. М. Баланс цифровой трансформации системы здравоохранения на примере вертикально интегрированных медицинских информационных систем (ВИМИС) // Национальное здравоохранение. 2021. Т. 2. № 2. С. 28-35.
10. Воронина Л. П., Полунина О. С., Башкина О. А., Полунина Е. А., Прокофьева Т. В. Фенотипическое деление пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Медицинский алфавит. 2020. № 36. С. 28-33.
11. Дедов Д. В., Масюков С. А., Кочнова Е. А., Мазаев В. П., Маслов А. Н. Взаимосвязь показателей электрического и структурного ремоделирования миокарда у больных с артериальной гипертензией и сопутствующей пароксизмальной фибрилляцией предсердий // Профилактическая медицина. 2020. Т. 23. № 5-2. С. 41.
12. Досбаева Д. Ж., Токмурзиева Г. Ж., Кожекенова Ж. А., Нурбақыт А. Н. Программа управления заболеванием: хроническая сердечная недостаточность // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2018. № 4. С. 264-269.
13. Мирзалиева М. Н., Худайнетова Л. А. Гендерные особенности и коморбидный профиль пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, госпитализированных в кардиологический стационар // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2022. № 7. С. 159-161.
14. Налётова Е. Н., Фисталь Э. Я., Налётова О. С., Чепурная И. А., Полякова О. А. Взгляд на проблему хронической сердечной недостаточности с позиций доказательной медицины (обзор литературы) // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2021. Т. 6. № 2. С. 134-144.
15. Парфенова О. А. Как развивалась доказательная медицина в России: от закрытых форумов к «доказательным» клиникам // Laboratorium: журнал социальных исследований. 2022. № 1. С. 111-132.
16. Потапов А. П. Гендерные различия клинических проявлений хронической сердечной недостаточности по результатам диспансерного наблюдения пациентов муниципальных поликлиник // Лечебное дело. 2011. № 3. С. 32-40.
17. Потапов А. П., Криночкин Д. В., Зольникова Н. Е., Малишевский М. В. Оценка эффективности школ здоровья для пациентов с ХСН: возможность использования методов функциональной диагностики // Журнал сердечная недостаточность. 2011. Т. 12. № 2 (64). С. 91-96.
18. Руководство по ситуационному анализу. EVIPNet-Европа. Европейское бюро ВОЗ. (электронный ресурс) [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/426885/SA-Manual-CONTENT-RUS-cc-33.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/426885/SA-Manual-CONTENT-RUS-cc-33.pdf).
19. Терещенко С. Н., Жиров И. В., Ускач Т. М., Саидова М. А., Голицын С. П., Гупало Е. М., Насонова С. Н., Нарусов О. Ю., Сафиуллина А. А., Терещенко А. С., Стукалова О. В. Клинические рекомендации Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда (НОИСН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2020) // Евразийский кардиологический журнал. 2020. № 3 (32). С. 6-76.
20. Терещенко С. Н., Галявич А. С., Ускач Т. М., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. Л., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А., Гендлин Г. Е., Гиляревский С. Р., Глезер М. Г., Готье С. В., Гупало Е. М., Довженко Т. В., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Жиров И. В., Затейщиков Д. А. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. № 11. С. 311-374.
21. Устинова О. Ю., Зайцева Н. В., Власова Е. М., Костарев В. Г. Корпоративные программы профилактики нарушения здоровья у работников вредных предприятий как инструмент управления профессиональным риском // Анализ риска здоровью. 2020. № 2. С. 72-82.
22. Хазова Е. В., Булашова О. В. Влияют ли возраст и пол на фенотип хронической сердечной недостаточности? // Практическая медицина. 2022. Т. 2. № 7. С. 85-95.
23. Черникова Н. А., Кнышенко О. А., Иванова Л. П. Ипраглифлозин в лечении коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. 2021. Т. 28. № 4. С. 120-122.
24. Чернявская Т. К., Какорина Е. П., Самородская И. В. Сравнительный анализ данных амбулаторных электронных медицинских карт пациентов с хронической сердечной недостаточностью разных возрастов: результаты и проблемы // Врач. 2022. Т. 33. № 12. С. 32-37.

#### Сведения об авторах и дополнительная информация

Немков Алексей Геннадьевич, Департамент здравоохранения Тюменской области.

Ярцев Сергей Евгеньевич, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень.

Потапов Александр Петрович, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень.

Информация о вкладе каждого автора: Немков А. Г. – концепция и дизайн исследования; Ярцев С. Е. – организация проведения исследования; Потапов А. П. – анализ полученных данных, написание текста.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность Брынзе Наталье Семеновне, заведующему кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья Тюменского государственного медицинского университета, за помощь в подготовке данной рукописи.

Конфликты интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в подготовке публикации.

Статья поступила в редакцию 06.02.2023.

## СУТОЧНЫЙ РИТМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У СТУДЕНТОВ СЕВЕРНОГО ВУЗА С РАЗНЫМ БИОРИТМОЛОГИЧЕСКИМ СТЕРЕОТИПОМ

Суринов Даниил Владимирович<sup>1</sup>, Рагозин Олег Николаевич<sup>1✉</sup>, Петрова Юлианна Алексеевна<sup>2,3</sup>, Шаламова Елена Юрьевна<sup>1</sup>, Погonyшева Ирина Александровна<sup>4</sup>, Погonyшев Денис Александрович<sup>4</sup>, Кудяшева Варвара Павловна<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

<sup>2</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

<sup>3</sup> Тюменский индустриальный университет, Тюмень, Россия

<sup>4</sup> Нижневартковский государственный университет, Нижневартковск, Россия

<sup>5</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

✉ oragozin@mail.ru

**Аннотация. Цель.** Определить степень ночного снижения артериального давления у студентов северного региона с разными хронотипами.

**Материалы и методы.** У студентов Ханты-Мансийской государственной медицинской академии (42 юноши, 62 девушки) в процессе СМАД определена степень ночного снижения САД и ДАД. При помощи опросника Хорна-Остберга установлен хронотип.

**Результаты и обсуждение.** Обследованные с подтипами вечернего и утреннего хронотипов сформировали соответственно группы с вечерним («совы») и утренним («жаворонки») ХТ. В группе юношей «сов» по суточному ритму САД определили 50% нондипперов, 28,6% дипперов, 14,3% гипердипперов и 7% – найтпикеров; по степени ночного снижения ДАД преобладали дипперы (42,9%), гипердипперов было 28,6%, нондипперов и найтпикеров по 14,3%. Среди «сов» девушек по типу кривой САД преобладали нондипперы (63%), дипперов было 25,9%, остальные найтпикеры; по суточному ритму ДАД установили 37% дипперов, 29,6% нондипперов, 22,2% найтпикеров и 11,1% – гипердипперов. У юношей с аритмичным ХТ выявили 58,3% дипперов, 37,5% нондипперов, 4,2% – найтпикеров; по степени ночного снижения ДАД в равной степени представлены дипперы и гипердипперы (по 45,8%), и нондипперы и найтпикеры (по 4,2%). Студентки с аритмичным ХТ по ночному снижению САД примерно пополам делятся на дипперов (46,7%) и нондипперов (53,3%), а по ритму ДАД преобладают дипперы (66,7%); представлены также нондипперы (20%) и гипердипперы (13,3%). Группы «жаворонков» обоего пола были малочисленны.

**Заключение.** Результаты исследования демонстрируют связи суточного профиля АД с биоритмологическим стереотипом. Высокий процент типа «нондиппер» у студентов северного региона обнаруживает наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, с более неблагоприятным состоянием гемодинамической функции у представителей вечернего хронотипа обоего пола.

**Ключевые слова:** суточное мониторирование артериального давления, хронотип, северный регион, студенты

**Актуальность.** У взрослого населения России в разные годы на первое место в качестве причины смертности выходят сердечно-сосудистые заболевания [16]. Вызывает обоснованную тревогу состояние системы кровообращения у населения Севера, так как на северных территориях дискомфортные природные условия провоцируют развитие артериальной гипертензии [4]. Получены данные об увеличении риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне нарушения циркадного ритма артериального давления [19], в то время как измененный фотопериод северного региона способствует формированию десинхронозов [13, 17]. У населения России разного возраста и обоего пола выявлена низкая осведомленность об уровне своего артериального давления [15]. Своевременное выявление артериальной

гипертензии на рабочем месте, устранение факторов риска ССЗ позволит снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений у лиц трудоспособного возраста [1]. Уже в молодежной популяции подтверждена распространенность лиц с повышенным артериальным давлением (АД), с дальнейшим возникновением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3].

К факторам риска ССЗ относится стресс. Студенты медицинского вуза испытывают существенное психоэмоциональное напряжение, в связи со спецификой и объемом учебной и внеаудиторной нагрузки. Есть данные, что у находящихся в состоянии профессионального стресса молодых мужчин увеличивается уровень офисного и амбулаторного АД, типы повышения которого: скрытая, изолированная офисная и стабильная арте-

## DAILY RHYTHM OF ARTERIAL PRESSURE IN STUDENTS OF NORTHERN UNIVERSITY WITH DIFFERENT BIORHYTHMOLOGICAL STEREOTYPE

Surinov Daniil V.<sup>1</sup>, Ragozin Oleg N.<sup>1,✉</sup>, Petrova Yulianna A.<sup>2,3</sup>, Shalamova Elena Yu.<sup>1</sup>, Pogonysheva Irina A.<sup>4</sup>, Pogonyshchev Denis A.<sup>4</sup>, Kudyasheva Varvara P.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

<sup>2</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>3</sup> Tyumen Industrial University, Tyumen, Russia

<sup>4</sup> Nizhnevartovsk State University, Nizhnevartovsk, Russia

<sup>5</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

✉ oragozin@mail.ru

**Abstract. Purpose.** To determine the degree of nocturnal decrease in blood pressure in students of the northern region with different chronotypes.

**Materials and methods.** Students of the Khanty-Mansiysk State Medical Academy (42 boys, 62 girls) in the process of SMAD determined the degree of nocturnal decrease in SAD and DAD. Using the Horn-Ostberg questionnaire, a chronotype was established.

**Results and discussion.** Those examined with subtypes of evening and morning chronotypes formed groups with evening ("owls") and morning ("larks") HT, respectively. Half of the young «owls» were nondippers according to the daily rhythm of SAD, about a third were dippers; dippers (42.9%) and hyperdippers (28.6%) prevailed according to the degree of nocturnal decrease in DAD. Among the girls of the «owls» by the type of SAD curve, nondippers dominated, there were about a quarter of dippers, the rest were nightpickers; 37% of dippers were determined by the daily rhythm of DAD, in descending order, nondippers, nightpickers and hyperdippers are represented. Dippers (58.3%) and nondippers (37.5%), DAD dippers and hyperdippers (45.8% each) prevailed in young men with arrhythmic CT according to the type of SAD curve. Female students with arrhythmic HT are roughly divided into dippers (46.7%) and nondippers (53.3%) according to the daily rhythm of SAD, and dippers (66.7%) are leading in the rhythm of DAD; nondippers and hyperdippers are also represented.

**Conclusion.** The results of the study demonstrate the relationship of the daily blood pressure profile with the biorhythmological stereotype. A high percentage of the «nondipper» type in students of the northern region reveals the presence of risk factors for cardiovascular diseases, with a more unfavorable state of hemodynamic function in representatives of the evening chronotype of both sexes.

**Keywords:** daily blood pressure monitoring, chronotype, northern region, students

риальная гипертензия [7]. Обнаружены взаимосвязи между биоритмологическим стереотипом и уровнем стресса [10; 12], показателями микрогемодинамики [9], суточной организацией параметров гемодинамики [17], состоянием здоровья [6]. Есть данные, что наиболее устойчив к стрессовым воздействиям утренний хронотип, а наименее – вечерний [2].

**Цель.** Определить степень ночного снижения артериального давления у студентов северного региона с разными хронотипами.

**Материалы и методы.** Весной 2022 г. по стандартной методике выполнена процедура СМАД у волонтеров – студентов Ханты-Мансийской государственной медицинской академии. В исследовании приняли участие 42 юноши и 62 девушки. Применено оборудование ВРЛАВ – «Монитор носимый суточного наблюдения автоматического измерения артериального давления и частоты пульса» (фирма ООО «Петр Телегин», Россия) [11]. Регистрировали показатели у свободно передвигающихся волонтеров в учебные дни без повышенного уровня повседневной двигательной активности. На основе анализа дневных (07:00-23:00 ч) и ночных (23:00-07:00 ч) показателей систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (мм рт. ст.) устанавливалась степень их ночного снижения (СНС), или суточный индекс (СИ, %).

Хронотип (ХТ) определили по опроснику Хорна-Остберга [18]. Сумма баллов 16-30 соответствует *определенно вечернему* хронотипу, 31-41 – *умеренному вечернему* хронотипу, 42-58 – *аритмичному (промежуточному)* хронотипу, 59-69 – *умеренному утреннему* хронотипу, 70-86 – *определенно утреннему* хронотипу. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации, получено письменное информированное согласие респондентов.

Исследование поперечное, способ создания выборки – нерандомизированный. Распределение хронотипов и представительство лиц с разными типами ночного снижения артериального давления представлены в процентах (%).

**Результаты и обсуждение.** Среди обследованных студентов женского пола у 5 (8%) обнаружили умеренный утренний ХТ, у 30 (48%) – аритмичный ХТ, у 21 (34%) – умеренный вечерний ХТ, у 6 девушек (10%) – определенно вечерний ХТ. В мужской группе у 14 студентов (33%) определили умеренный вечерний хронотип, юноши с определенно вечерним хронотипом отсутствовали. Преобладали лица с аритмичным ХТ (24, 57%); у 4 человек (10%) установили умеренный утренний ХТ. В дальнейшем подтипы вечернего и утреннего хронотипов обозначили соответственно как вечерний ХТ

(«совы») и утренний ХТ («жаворонки»). Распределение обследованных респондентов по хронотипам в целом соответствовало обнаруженному в других исследованиях с участием населения северного региона [10; 17]. В обеих группах большой вклад вносили лица с аритмичным ХТ и было мало «жаворонков».

Среди преимуществ суточного мониторинга артериального давления называется возможность установления лиц без адекватного снижения систолического и диастолического АД в ночное время и с ночной гипертензией, что характеризует риск сердечно-сосудистых осложнений как повышенный. Также только процедура СМАД позволяет неинвазивно измерить АД во время сна [14]. По степени ночного снижения (СНС) АД респонденты подразделяются следующим образом: нормальная (оптимальная) СНС – дипперы ( $10\% < СИ < 20\%$ ), недостаточная СНС – нондипперы ( $0 < СИ < 10\%$ ), избыточная СНС – гипердипперы ( $СИ > 20\%$ ), если наблюдается устойчивое повышение АД в ночное время – найтпикеры ( $СИ < 0$ ) [14].

Показатели суточного ритма АД у студентов мужского пола, имеющих разные хронотипы, представлены в таблице 1.

**Таблица 1** – Суточный индекс артериального давления у студентов мужского пола с разными хронотипами (n/%)

Тип кривой АД	Вечерний хронотип (n = 14)		Аритмичный хронотип (n = 24)		Утренний хронотип (n = 4)	
	САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД
Диппер	4/28,6	6/42,9	14/58,3	11/45,8	1/25	2/50
Нондиппер	7/50	2/14,3	9/37,5	1/4,2	3/75	0/0
Гипердиппер	2/14,3	4/28,6	0/0	11/45,8	0/0	1/25
Найтпикер	1/7	2/14,3	1/4,2	1/4,2	0/0	1/25

В группе юношей с вечерним ХТ по суточному ритму САД преобладали нондипперы (50%), на втором месте по численности были дипперы (28,6%), у одного респондента выявили устойчивое ночное повышение САД, у двух – повышенную СНС САД. Наряду с этим, по СИ ДАД у «сов» больше всего было дипперов (42,9%), далее шли гипердипперы (28,6%); обнаружили по два нондиппера и найтпикера (по 14,3%).

В самой многочисленной группе юношей с аритмичным ХТ, согласно СИ САД, выявили 58,3% дипперов, 37,5% нондипперов и одного найтпикера; гипердипперы отсутствовали. Согласно степени ночного снижения ДАД, в этой группе были поровну представлены дипперы и гипердипперы (по 45,8%) и нондипперы и найтпикеры (по 4,2%).

Из четырех юношей «жаворонков» трое по СИ САД относились к нондипперам и один – к дипперам. Суточный ритм ДАД у двух респондентов соответствовал дипперам, по одному человеку было гипердипперов и найтпикеров.

Для лиц мужского пола определена большая распространенность артериальной гипертензии, наряду с низким контролем за уровнем АД [15]. Есть данные, что нон-диппинг выступает выраженным независимым

фактором риска смерти от ССЗ [8, 14]. Исходя из этого, можно говорить о более неблагоприятном состоянии ССС у юношей с вечерним хронотипом. Также негативные тенденции во всех группах выражены значительно в динамике сердечного компонента АД. Об особенностях суточного ритма АД у представителей утреннего хронотипа сложно судить ввиду их малочисленности.

Показатели суточного ритма АД у студенток с разными хронотипами приведены в таблице 2. Как оказалось, в группе девушек «сов» также преобладают лица с недостаточной СНС САД (63%), и только около четверти респондентов являются дипперами. По СИ ДАД распределение иное: доля нондипперов ниже примерно в два раза, за счет чего увеличивается вклад других вариантов СНС, в том числе дипперов.

**Таблица 2** – Суточный индекс артериального давления у студенток женского пола с разными хронотипами (n/%)

Тип кривой АД	Вечерний хронотип (n = 27)		Аритмичный хронотип (n = 30)		Утренний хронотип (n = 5)	
	САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД
Диппер	7/25,9	10/37	14/46,7	20/66,7	4/80	1/20
Нондиппер	17/63	8/29,6	16/53,3	6/20	1/20	1/20
Гипердиппер	0/0	3/11,1	0/0	4/13,3	0/0	3/60
Найтпикер	3/11,1	6/22,2	0/0	0/0	0/0	0/0

Девушки с аритмичным ХТ по СИ САД почти поровну делятся на дипперов и нондипперов (несколько больше), тогда как по СИ ДАД преобладают дипперы; представлены также нондипперы и гипердипперы. Среди «жаворонков» по СИ САД больше дипперов, СИ ДАД – гипердипперов, но группа малочисленна.

Таким образом, согласно суточному ритму артериального давления, более неблагоприятное состояние гемодинамической функции отмечено у «сов» обоего пола. В первую очередь это касается механизмов обеспечения систолического компонента АД. В целом есть сведения, что принадлежность к вечернему хронотипу сочетается с пониженной стрессоустойчивостью [10] и повышенным риском формирования артериальной гипертензии [5]. В группах с аритмичным ХТ по СИ САД выявляется некоторое преобладание доли дипперов над нондипперами у юношей и обратное соотношение у девушек. Согласно СНС ДАД, здесь распределение по типам кривой АД более благоприятно: у девушек лидируют дипперы, у юношей в равной мере дипперы и гипердипперы. Для анализа данных «жаворонков» группы малочисленны.

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о связи характера ночного снижения АД с биоритмологическим стереотипом. В группах студентов северного региона распространенность профиля суточного ритма АД «нондиппер» демонстрирует наличие факторов риска ССЗ, при этом более неблагоприятное состояние гемодинамической функции отмечено у «сов» обоего пола.

В последнее время лечебные стратегии учитывают глобальный сердечно-сосудистый риск, рекомендовано понижение пороговых значений АД, при которых назна-



чается антигипертензивная терапия; в связи с этим меняется подход к лечению, прежде всего у лиц молодого возраста [8]. Для выявления функционального состояния ССС и вероятных рисков формирования ССЗ у студенческой молодежи, необходимо использовать возможности СМАД. В первую очередь мониторинг функций ССС необходимо внедрять в рамках формирования центров здоровья в северных вузах, так как в условиях севера на организм студента оказывается сочетанный прессинг компонентов образовательного процесса и экстремальных природно-климатических факторов.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Бритов А. Н., Смирнова М. И., Горбунов В. М., Платонова Е. М., Елисева Н. А., Кошеляевская Я. Н., Деев А. Д., Калинина А. М. Выявление изолированного повышения артериального давления во время работы – своевременная диагностика гипертонической болезни сердца // Артериальная гипертензия. 2017. Т. 23. № 1. С. 17-24.
- Будкевич Р. О. Устойчивость к стрессу у студентов различных хронотипов // Успехи современного естествознания. 2006. № 12. С. 44-45.
- Ватулин Н. Т., Склянная Е. В. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста // Архивъ внутренней медицины. 2017. Т. 7. № 1. С. 30-34. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-1-30-34>.
- Ветошкин А. С., Шуркевич Н. П., Гапон Л. И., Губин Д. Г., Пошинов Ф. А., Велижанин С. Н. Повышенное артериальное давление и атеросклероз в условиях северной вахты // Артериальная гипертензия. 2018. Т. 24. № 5. С. 548-555.
- Губин Д. Г., Ветошкин А. С., Болотнова Т. В., Данилова Л. А., Пошинов Ф. А., Дуров А. М., Соловьева С. В., Василькова Т. Н., Ушаков П. А. Взаимосвязь суточного профиля, вариабельности и структуры циркадианных ритмов артериального давления и частоты сердечных сокращений с хронотипом у вахтовиков Арктики // Медицинская наука и образование Урала. 2015. Т. 16. № 2-1 (82). С. 108-113.
- Губин Д. Г., Коломейчук С. Н. Точность биологических часов, хронотип, здоровье и долголетие // Хрономедицинский журнал. 2019. Т. 21. № 2. С. 14-27.
- Евсеева М. Е., Иванова Л. В., Ростовцева М. В. Профессиональный стресс и дисрегуляция сердечно-сосудистой системы: аспекты комплексной диагностики: монография. Ставрополь: изд-во СтГМУ, 2016. 150 с.
- Кобалава Ж. Д., Ставцева Ю. В., Троицкая Е. А., Сафарова А. Ф., Петросян А. Е. Фенотипы артериального давления у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом первого типа // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. № 3. С. 49-56.
- Кудрин Р. А., Лифанова Е. В., Плотникова А. В. Вегетативный статус и регионарная гемодинамика операторов с различным хронотипом // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2020. № 1 (73). С. 164-168. DOI: 10.19163/1994-9480-2020-1 (73) -164-168.
- Молчанова Т. Н., Гудков А. Б., Рагозин О. Н. Динамика некоторых психофизиологических параметров у представителей частных конституциональных типов в зависимости от длительности адаптации к условиям севера // Экология человека. 2009. № 5. С. 30-33.
- Монитор носимый суточного наблюдения автоматического измерения артериального давления и частоты пульса МнСДП. Руководство по эксплуатации ВР.005.000 РЭ. Нижний Новгород, 2002. 60 с.
- Погонышева И. А., Погонышев Д. А., Колле Д. А., Рагозин О. Н., Шаламова Е. Ю. Биоритмологические особенности устойчивости к психоэмоциональному стрессу у студентов северного вуза // Международный журнал медицины и психологии. 2022. Т. 5. № 3. С. 141-146.
- Рагозин О. Н., Суринов Д. В., Шаламова Е. Ю., Петров И. М., Сошновская Е. В., Петрова Ю. А. Хроноструктура параметров гемодинамики у пациентов с гипертонической болезнью и нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу // Медицинская наука и образование Урала. 2022. Т. 23. № 2 (110). С. 57-62.
- Рогоза А. Н., Ощепкова Е. В., Цагареишвили Е. В., Гориева Ш. Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии: Пособие для врачей. М.: ООО «МЕДИКА», 2007. 72 с.
- Ротарь О. П., Толкунова К. М., Мевша О. В., Недбайкин А. М., Кочергина А. М., Чернова А. А., Шепель Р. Н., Рубаненко О. А., Посненкова О. М., Евсеева М. А., Кожокарь К. Г., Макеева Е. Р., Таничева А. А., Конради А. О., Шляхто Е. В. Скрининговое измерение артериального давления в российской популяции (результаты акции МММ17) // Артериальная гипертензия. 2018. Т. 24. № 4. С. 448-458. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-448-458.
- Саютина Е. В., Осадчук М. А., Романов Б. К., Туяева Е. М., Буторова Л. И., Дибирова Г. О., Киреева Н. В., Корженков Н. П. Кардиореабилитация и вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда: современный взгляд на проблему // Российский медицинский журнал. 2021. Т. 27. № 6. С. 571-587.
- Шаламова Е. Ю., Рагозин О. Н., Сафонова В. Р. Биоритмологические особенности и элементы десинхронизации параметров центральной гемодинамики у студентов северного медицинского вуза // Экология человека. 2016. № 6. С. 26-32.
- Horne J., Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms // International J. of Chronobiology, London, England: Gordon and Breach Science Publishers Ltd. 1976. Vol. 4. N 2. P. 97.
- Yano Y., Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances // Hypertens Res. 2012. N 35 (7). P. 695-701. doi:10.1038/hr.2012.26.

#### Сведения об авторах и дополнительная информация

Суринов Даниил Владимирович, старший преподаватель кафедры госпитальной терапии БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск.

Рагозин Олег Николаевич, д. м. н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск.

Петрова Юлианна Алексеевна, к. м. н., доцент кафедры пропедевтической и факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России; к. м. н., доцент кафедры физического воспитания ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», г. Тюмень.

Шаламова Елена Юрьевна, д. б. н., доцент, профессор кафедры физиологии и спортивной медицины БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск.

Погонышева Ирина Александровна, к. б. н., доцент, доцент кафедры экологии, ФГБОУ ВО НВГУ, г. Нижневартовск.

Погонышев Денис Александрович, к. б. н., доцент, доцент кафедры экологии, ФГБОУ ВО НВГУ, г. Нижневартовск.

Кудяшева Варвара Павловна, студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск.

Источник финансирования. «Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда и Правительства ХМАО-Югры № 22-15-20023, <https://rscf.ru/project/22-15-20023/> («Демографические ритмы и хроноадаптация коренного и пришлого населения ХМАО-Югры в современных условиях изменения климата»).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможного конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 03.11.2022.

## АНАЛИЗ АВАРИЙНЫХ СИТУАЦИЙ В БЮРО СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

Тимофеев Роман Михайлович<sup>1,2✉</sup>, Марченко Александр Николаевич<sup>1</sup>,  
Калашников Александр Александрович<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

<sup>2</sup> Областное бюро судебно-медицинской экспертизы, Тюмень, Россия

✉ timofeevrm@mail.ru

**Аннотация. Актуальность.** В РФ у 50-65% судебно-медицинских экспертов и санитаров, участвующих в исследовании трупов возникают аварийные ситуации (порез, укол, разбрызгивание биологических жидкостей), что является риском заражения гемоконтактными инфекциями.

**Цель исследования:** анализ аварийных ситуаций у сотрудников Тюменского областного бюро судебно-медицинской экспертизы.

**Материалы и методы.** Было проведено анкетирование сотрудников Тюменского областного бюро судебно-медицинской экспертизы (90 человек). Были использованы данные журналов регистрации несчастных случаев на производстве и учета аварийных ситуаций при проведении медицинских манипуляций ГБУЗ ТО «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы» за период с 01.01.2008 г. до 31.12.2021 гг. Для оценки значимости отличия между сравниваемыми показателями рассчитывался непараметрический критерий  $\chi^2$  (с поправкой Йейтса) и точный тест Фишера. Достоверность полученных результатов при сравнении двух показателей оценивалась по коэффициенту достоверности  $p$ . Статистическая обработка результатов анкетирования выполнена лицензионным программным обеспечением Microsoft Excel и Microsoft Statistica 10.0.

**Результат и обсуждение.** В Тюменском областном бюро судебно-медицинской экспертизы аварийные ситуации (АС) на рабочем месте возникали у 34 сотрудников (37,8%). У 12 (35,3%) из них АС случались неоднократно. Число экспертов и санитаров, имевших АС было статистически выше, чем число лаборантов ( $p < 0,05$ ). В структуру АС входили: повреждение кожного покрова (укол, порез) острым медицинским инструментарием (игла, нож) – 48,2%; попадание биологических жидкостей на слизистые оболочки – 16,1%; попадание биологических жидкостей на не поврежденную кожу – 35,7%. Из всех респондентов, за весь трудовой период, 22 (24,4%) имели АС, связанные с повреждением кожи. В отделении СМЭ трупов в АС были вовлечены 14 сотрудников (45,2%), в лабораторных отделениях подобные ситуации отметили 8 сотрудников (13,6%).

**Заключение.** В бюро судебно-медицинской экспертизы, риску заражения гемоконтактными инфекциями наиболее подвержены врачи – судебно-медицинские эксперты и санитары, участвующие в аутопсии. Официальные документы регистрации аварийных ситуаций Тюменского областного бюро не отражают реальную картину, что связано с несоблюдением сотрудниками алгоритма действий в случае возникновения аварийной ситуации.

**Ключевые слова:** аварийные ситуации, профессиональные заболевания медицинских работников, гемоконтактные инфекции, бюро судебно-медицинской экспертизы

**Введение.** Ежегодно в Российской Федерации у 50-65% судебно-медицинских экспертов и санитаров, участвующих в исследовании трупов возникают аварийные ситуации (порез, укол, разбрызгивание биологических жидкостей), что является риском заражения гемоконтактными инфекциями. В то время, когда список патогенов, передающихся с кровью, охватывает большой спектр бактерий, вирусов, грибов, спирохет и прионов, некоторые вирусы являются более распространенными и могут передаваться через повреждение кожи. Такими вирусами являются вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусы гепатита В и С (ВГВ и ВГС).

Эти вирусы высокорезистентны к действию неблагоприятных факторов, а также отмечается значительная концентрация жизнеспособного вируса в трупной крови, что способствует заражению [3, 9, 10].

Риск инфицирования ВГВ после чрескожного контакта с инфицированной кровью наиболее вероятен у не привитых медицинских работников – 30%. Вакцинация против ВГВ эффективно исключает передачу инфекции. Передача ВГС происходит в 1,8-10% случаев в сравнении с 0,3% для ВИЧ. Передача ВГВ может происходить при контакте с очень маленькими объемами крови (около 0,000001 мл инфицирован-

## ANALYSIS OF EMERGENCIES IN THE BUREAU OF FORENSIC MEDICAL EXAMINATION

Timofeev Roman M.<sup>1,2</sup>✉, Marchenko Alexandr N.<sup>1</sup>, Kalashnikov Alexander A.<sup>2</sup><sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia<sup>2</sup> Regional Bureau of Forensic Medicine, Tyumen, Russia

✉ timofeevrm@mail.ru

**Abstract. Relevance.** In the Russian Federation, 50-65% of forensic experts and orderlies involved in the study of corpses get into emergency situations (cuts, injections, splashing of biological fluids), which is the risk of contracting blood-borne infections.

**Aim.** Analysis of emergencies among employees of the Tyumen Regional Bureau of Forensic Medical Examination. **Materials and Methods.** A questionnaire was conducted among the employees of the Tyumen Regional Bureau of Forensic Medicine (90 people). We used the data of the registration logs of accidents at work and accounting of emergencies during medical manipulations of the Tyumen Regional Bureau of Forensic Medicine for the period from 01.01.2008 to 31.12.2021. To assess the significance of the difference between the compared indicators, the nonparametric  $\chi^2$  test (with Yates' correction) and Fisher's exact test were calculated. The reliability of the results obtained when comparing the two indicators was assessed by the coefficient of reliability  $p$ . The statistical processing of the results of the questionnaire was carried out by licensed software Microsoft Excel and Microsoft Statistica 10.0.

**Results.** In the Tyumen Regional Bureau of Forensic Medicine, emergencies at the workplace occurred to 34 employees (37.8%). Twelve (35.3%) of them had emergencies more than once. The number of experts and nurses who had emergencies was statistically higher than the number of laboratory assistants ( $p < 0.05$ ). The structure of emergencies included: skin damage (prick, cut) with sharp medical instruments (needle, knife) – 48.2%; mucous membranes contact with biological fluids – 16.1%; intact skin contact with biological fluids – 35.7%. Over the entire working period, 22 (24.4%) of all the respondents had emergencies related to skin damage. In the department of forensic medical examination of corpses, 14 employees (45.2%) had emergencies, in laboratory departments such situations were noted by 8 employees (13.6%).

**Conclusion.** In forensic medicine bureaus, doctors – forensic experts and other employees involved in the autopsy – are most at risk of contracting blood-borne infections. Official documents of registration of emergencies of the Tyumen Regional Bureau do not reflect the real picture, which is due to the failure of the employees to follow the algorithm of actions in the event of an emergency.

**Keywords:** emergencies, occupational diseases of medical workers, blood-borne infections, Bureau of Forensic Medicine

ной сыворотки), при этом риск заражения ВГВ низок, в основном из-за плановой вакцинации медицинских работников. Напротив, ВГС и ВИЧ, менее заразны, чем ВГВ, но вакцины не существует [11, 12, 13].

Процедура вскрытия состоит из наружного описания и внутреннего исследования. Во время внутреннего исследования осматриваются полости тела и изучаются внутренние органы. При вскрытии полостей, разрезании кровеносных сосудов и последующем прямом исследовании рассеченных органов выделяется большое количество крови и других биологических жидкостей. Современные методы вскрытия не отличаются от тех, что применялись еще в средние века. Острые инструменты (скальпели, ножи, ножницы, иглы) и тупое выделение были и остаются основой исследования трупа, не требующей высоких технологий [14].

Острые инструменты несут очевидный риск чрескожной травмы, так как во время вскрытия постоянно приходится их использовать, также потенциальное воздействие могут оказать фрагменты костей или инородные острые предметы, находящиеся в теле [14].

**Цель исследования** – анализ аварийных ситуаций у сотрудников Тюменского областного бюро судебно-медицинской экспертизы.

**Материалы и методы.** Было проведено анкетирование сотрудников Тюменского областного бюро судебно-

медицинской экспертизы. В исследовании приняли участие 90 сотрудников, среди которых было 43 эксперта (47,8%), 35 лаборантов (38,9%) и 12 санитаров (13,3%). Возраст респондентов составил от 22 до 73 лет. Средний возраст –  $45 \pm 12$  лет. Мужчин было 40 (44,4%), женщин – 50 (55,6%). Стаж работы варьировал от 2 месяцев до 44 лет. Средний стаж составил  $16,3 \pm 11,3$  года.

Анкета содержит 26 вопросов, открытого, закрытого и полужакрытого типа. В основу вошли вопросы, взятые из ранее разработанной анкеты [8], переработанные с учетом специфики работы бюро судебно-медицинской экспертизы и дополненные блоком вопросов об обеспечении сотрудников средствами индивидуальной защиты (СИЗ) [8]. Анкета состоит из паспортной части, вопросов о наличии аварийных ситуаций, их видов и частоты, вопросов, направленных на оценку информированности сотрудников об алгоритме действий при аварийных ситуациях и правильности его выполнения, а также вопросов об использовании СИЗ.

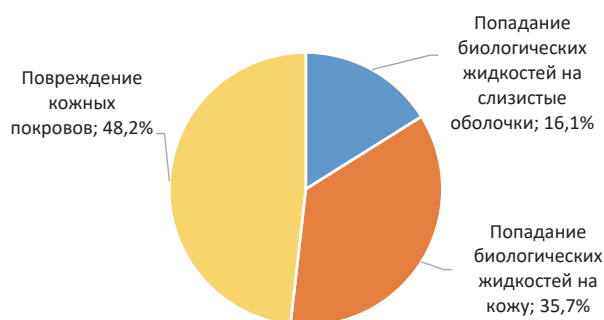
Были использованы данные журналов регистрации несчастных случаев на производстве (1) и учета аварийных ситуаций при проведении медицинских манипуляций (1) ГБУЗ ТО «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы» за период с 01.01.2008 г. до 31.12.2021 гг.

Нормальность распределения количественных показателей была оценена с помощью критерия

Колмогорова-Смирнова. Количественные данные с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), при распределении, отличном от нормального в виде медианы с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Произведен расчет интенсивных (частота встречаемости) и экстенсивных показателей (доля). Для оценки значимости отличия между сравниваемыми показателями рассчитывался непараметрический критерий  $\chi^2$  (с поправкой Йейтса) и точный тест Фишера. Статистическая значимость полученных результатов при сравнении двух показателей оценивалась по коэффициенту достоверности p. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка результатов анкетирования выполнена лицензионным программным обеспечением Microsoft Excel и Microsoft Statistica 10.0.

**Результат и обсуждение.** В Тюменском областном бюро судебно-медицинской экспертизы (ТОБСМЭ) аварийные ситуации (АС) возникали у 34 из 90 сотрудников (37,8%), прошедших анкетирование. У 12 из 34 сотрудников (35,3%) АС случались неоднократно, а у 18 (53%) сотрудников таковые ситуации случались в течение последних трех лет. Количество сотрудников-мужчин, имевших АС было 26 (76,5%), женщин – 8 (23,5%). Количество экспертов, имевших АС в прошлом, составило 19 человек (55,9%), количество санитаров – 9 человек (26,5%), и только 6 лаборантов (17,6%), отметили наличие АС. Число экспертов и санитаров, имевших АС было статистически выше, чем число лаборантов ( $\chi^2 = 10,37$ ,  $p = 0,0013$ ), статистической разницы между экспертами и санитарями не наблюдалось ( $\chi^2 = 3,56$ ,  $p = 0,0590$ ).

Так как у некоторых сотрудников АС возникали неоднократно, по данным анкетирования было отмечено 56 случаев. Таким образом, в структуру АС входили: повреждение кожного покрова (укол, порез) острым медицинским инструментарием (игла, нож) – 48,2% (27/56); попадание биологических жидкостей на слизистые оболочки – 16,1% (9/56); попадание биологических жидкостей на не поврежденную кожу – 35,7% (20/56) (рисунок 1).

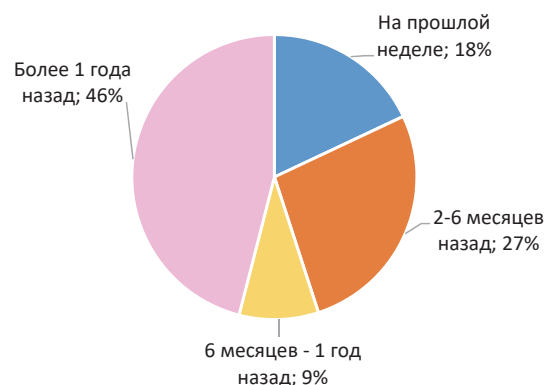


**Рисунок 1** – Характер аварийных ситуаций в Тюменском областном бюро судебно-медицинской экспертизы (%)

Далее были рассмотрены АС, возникшие за последние три года, и связанные только с повреждением кожного покрова, так как попадание биологических жидкостей на не поврежденную кожу не представляет опасности [1].

За последние три года АС, связанные с повреждением кожного покрова наблюдались у 11 из 90 сотрудников, прошедших анкетирование (12,2%), что составило 61,1% от всех АС за данный период (11/18). Из них было 8 мужчин (72,7%) и 3 женщины (27,3%). Эксперты и санитары составили по 36,4%, лаборанты – 27,2%. Минимальный стаж был 2 месяца, максимальный 29 лет (медиана = 4, 25% = 2, 75% = 26. Со стажем до 3 лет было 3 сотрудника (27,2%) и по 4 сотрудника со стажем от 3 до 5 лет (36,4%) и более 10 лет (36,4%).

По данным анкетирования, 6 из 11 сотрудников (54,5%) отметили, что имели по одному случаю повреждения кожного покрова в процессе работы за последние 3 года, остальные сотрудники отметили, что имели более одного случая – 5 (45,5%). В структуре травмы преобладал порез кожи – 72,7%, на укол острым инструментарием пришлось 27,3%. Также были оценены сроки давности возникновения последней АС: у 2 сотрудников (18,2%) последняя АС возникла в течение прошлой недели, 3 сотрудника (27,2%) отметили, что имели АС 2-6 месяцев назад, 1 человек (9,1%) столкнулся с АС полгода-год назад и еще 5 сотрудников (45,5%) более года назад (рисунок 2).



**Рисунок 2** – Давность последней аварийной ситуации у сотрудников Тюменского областного бюро судебно-медицинской экспертизы (данные по сотрудникам, имевшим аварийные ситуации последние 3 года – 11 человек) (%)

Для оценки степени вовлеченности в аварийные ситуации сотрудники были разделены на две группы. В первую группу отнесены эксперты и санитары отделения судебно-медицинской экспертизы трупов (отделение СМЭ трупов), которые участвуют в проведении аутопсии трупов и имеют ежедневный контакт с трупным материалом, используя в своей работе острые инструменты (31 сотрудник). Вторая группа состояла из экспертов и лаборантов лабораторных отделений и лаборантов отделения СМЭ трупов, которые в процессе своей работы не имеют непосредственного кон-

такта с биологическим материалом и реже используют острые инструменты (59 сотрудников).

Из всех респондентов, за все время работы, 22 (24,4%) имели аварийные ситуации, связанные с повреждением кожи. В отделении СМЭ трупов в АС были вовлечены 14 сотрудников (63,6%): экспертов было 8 человек (57,1%), санитаров – 6 (42,9%). В лабораторных отделениях подобные ситуации отметили 8 сотрудников (36,4%), – 5 экспертов (62,5%) и 3 лаборанта (37,5%).

При возникновении аварийной ситуации сотрудник должен сообщить о данном факте своему руководителю. Случай вносится в «Журнал регистрации несчастных случаев на производстве», с последующим составлением «Акта о несчастном случае на производстве» [7].

Согласно данным анкетирования о последней аварийной ситуации, связанной с повреждением кожи, руководство было оповещено в 8 из 22 случаев (36,4%). В отделении СМЭ трупов это сделали 5 из 14 сотрудников, в лабораторных отделениях – 3 сотрудника из 8, и 1 сотрудник ответил, что не помнит, сообщал ли руководству о травме. В журнал регистрации АС было внесено только 4 случая, произошедших в отделении СМЭ трупов, в 3 случаях был составлен Акт о несчастном случае на производстве, оставшийся сотрудник отметил, что не помнит, составлялся ли данный Акт. Из сотрудников лабораторных отделений, 3 отметили, что случай их травмы был зарегистрирован в журнале АС, 2 указали, что составлялся Акт о несчастном случае на производстве, и еще 2 сотрудника не помнят о составлении Акта.

При возникновении АС медицинский работник должен обследоваться на ВИЧ, ВГВ и ВГС. Обследование проводят в день аварийной ситуации, через 3, 6 и 12 месяцев после АС [7].

Об обследовании на ВИЧ в день АС указали 8 из 22 сотрудников (36,4%) сотрудников, они же указали об получении антиретровирусных препаратов для профилактики инфицирования. Через 3 месяца обследовались 4 из 22 сотрудников (18,2%), через 6 месяцев 7 из 22 сотрудников (31,8%), и через 12 месяцев – 4 сотрудника (18,2%). Кроме того, 10 из 22 сотрудников (45,5%), имевших АС с повреждением кожи, отметили, что периодически обследуются, вне зависимости от АС. При этом 19 сотрудников (86,4%) интересовались анамнезом и результатами анализов трупного материала, что указывает на настороженность с их стороны в отношении возможного инфицирования; о наличии ВИЧ у исследуемого трупа заявили 9% и о наличии ВГВ – 4,5%.

После АС предусмотрена специфическая профилактика ВГВ. Медицинский работник, не вакцинированный до АС, при контакте с инфицированным биологическим материалом должен получить специфический иммуноглобулин и вакцину против ВГВ. Если работник вакцинирован, то рекомендовано определение уровня антител к НВs-антигену, после чего принимается решение о введении иммуноглобулина и вакцины [7].

Анкетирование показало, что 74 человека из 90 (82,2%) были вакцинированы против ВГВ, в том числе

94% сотрудников, имеющих в прошлом АС. Титр антител к НВs-антигену после АС, связанной с повреждением кожи, определялся у 2 из 22 (9%) ранее вакцинированных сотрудников, еще 4 сотрудника (18,2%) ответили, что не помнят о данном факте.

Один из блоков вопросов анкеты был направлен на оценку алгоритма профилактических мероприятий после АС. В случае АС медицинскому работнику в случае порезов и уколов необходимо осуществить следующие мероприятия: немедленно снять перчатки, вымыть руки с мылом под проточной водой, обработать руки 70%-м спиртом, смазать ранку 5%-м спиртовым раствором йода [7].

Был проведен анализ мероприятий после АС, связанных с повреждением кожного покрова за последние 3 года. Было выявлено лишь частичное соблюдение данного алгоритма. Только 3 сотрудника из 11 (27,3%) после АС следовали рекомендованному алгоритму, 6 опрошенных выдавили кровь после снятия перчатки (что не рекомендуется), 6 сотрудников отметили, что для обработки раны использовали такие средства, как раствор хлоргексидина, раствор перекиси водорода и дезинфицирующий раствор. 85 из 90 респондентов (94,4%) указали, что в отделении имеется укладка (аптечка) для обработки раны, находящаяся в доступном месте, 1 сотрудник (1,1%) отметил, что укладка отсутствует. Таким образом, видно, что в подавляющем большинстве случаев было неполное соблюдение алгоритма, обеспечивающего максимальную защиту.

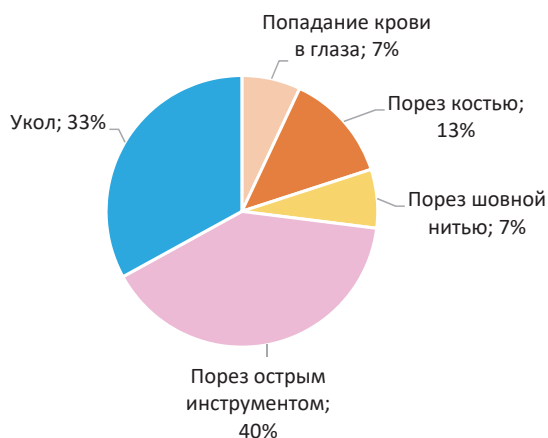
Финальный блок вопросов был направлен на оценку обеспечения сотрудников бюро судебно-медицинской экспертизы средствами индивидуальной защиты (СИЗ). 82 сотрудника (91,1%) ответили, что полностью обеспечены СИЗ, 3 человека (3,3%) отметили, что не обеспечены СИЗ, и 3 (3,3%) указали, что обеспечены СИЗ в недостаточном количестве.

88 сотрудников (97,8%) ответили, что используют СИЗ, остальные сотрудники оставили данный вопрос без ответа. При этом 13,3% из 90 сотрудников отметили факт того, что у них бывали случаи, когда они не использовали одноразовые защитные маски во время работы с трупным материалом: 17% из 47 сотрудников отделения СМЭ трупов и 9,3% из 43 опрошенных сотрудников лабораторных отделений. На вопрос об учебной подготовке по предотвращению АС 86 сотрудников (95,6%) ответили о прохождении обучения в своем подразделении, и только 2 сотрудника (2,2%) это отрицали.

Следующим этапом исследования был анализ журналов регистрации аварийных ситуаций на производстве Тюменского областного бюро судебно-медицинской экспертизы. По данным журналов с 2009 г. по 2021 год в ТООБСМЭ было зарегистрировано 15 случаев АС, из них 13 (86,7%) в отделении СМЭ трупов и 2 (13,3%) в лаборатории. Мужчин было 10 человек (66,7%), женщин – 5 (33,3%). В АС были вовлечены 9 экспертов (60%), 5 санитаров (33,3%) и 1 лаборант (6,7%). Средний возраст был  $37,1 \pm 15,9$  года, минимальный 22 года, максимальный 67 лет. Минимальный стаж

составил 14 дней, максимальный 39 лет ( $Me = 2,56$ ,  $P_{25} = 0,48$ ,  $P_{75} = 15$ ).

В журналах регистрации аварийных ситуаций на производстве встречались следующие: попадание крови в глаза – 1 (6,7%), порез краем кости – 2 (13,3%), порез шовной нитью – 1 (6,7%), укол – 5 (33,3%), порез острым инструментом – 6 (40%) (рисунок 3).



**Рисунок 3** – Характер аварийных ситуаций в Тюменском областном бюро судебно-медицинской экспертизы по данным журнала регистрации аварийных ситуаций на производстве (%)

Проведено сравнение данных анкетирования с данными «Журнала учета аварийных ситуаций при проведении медицинских манипуляций» ТООБСМЭ. В журнале учета АС за последние 3 года зарегистрировано 5 случаев АС связанных с повреждением кожного покрова (2 случая у одного сотрудника), при том, что в анкете, о возникновении подобных ситуаций за данный период, указали 11 респондентов (12,2%), что составило 61,1% от всех АС за трехлетний период (11/18).

По данным анкетирования выявлено, что сотрудники-мужчины гораздо чаще вовлекаются в аварийные ситуации, в том числе, связанные с повреждением кожного покрова ( $\chi^2 = 22,7$ ,  $p = 0,0000$ ). Рассматривая АС в разрезе подразделений, у сотрудников отделения СМЭ трупов они возникают статистически чаще, чем у сотрудников лабораторных отделений ( $\chi^2 = 10,99$ ,  $p = 0,0009$ ). А уровень АС с повреждением кожи у сотрудников со стажем до 5 лет выше, чем у сотрудников со стажем более 10 лет ( $\chi^2 = 10,24$ ,  $p = 0,0014$ ).

Результаты проведенного исследования показали, что наибольшее число АС было связано с повреждением кожного покрова, 48,2% по результатам анкетирования, где учитывались и АС с попаданием биологических жидкостей на неповрежденную кожу, и 93,3% по данным «Журнала учета аварийных ситуаций при проведении медицинских манипуляций». Попадание биологических жидкостей на слизистые оболочки было указано в 16,1% АС и 6,7% приходилось на официально зарегистрированные АС. Эти результаты согласовываются с данными разных авторов, которые изучали распространенность АС у медицинских работников разного профиля. Так

при проведении анкетирования среди сотрудников государственных судебно-медицинских экспертных учреждений в 2010-2011 гг. было установлено, что 33,8% сотрудников попадали в АС, связанные с повреждением кожи, при этом в общее число АС входили повреждения перчаток без повреждения кожи (38,8%); 2,6% АС было связано с попаданием биологических жидкостей на слизистые оболочки [3].

По официальной статистике с 2011 по 2016 годы в Вологодской городской больнице 89,4% АС было связано с проколами острыми инструментами (75%) и с порезами острыми инструментами (14,4%), 10,6% с попаданием биологических жидкостей на слизистые оболочки. Результаты анализа АС, произошедших в лечебном учреждении хирургического профиля г. Хабаровска показали, что у медицинских работников так же часто возникали АС с повреждением кожи (53% – уколы инъекционной иглой, 23% уколы шовной иглой), а попадание биологических жидкостей на слизистые оболочки было зарегистрировано в 24% случаев. В медицинских организациях Свердловской области в 2013-2016 гг. АС, связанные с проколами кистей рук иглами составили 78,5%, порезы рук острыми инструментами, зарегистрированы в 9,5% случаев, в 7,8% случаев кровь пациента попадала на слизистую оболочку глаз [2, 5, 6].

По данным авторов, в г. Санкт-Петербурга в 2012-2013 гг. частота случаев АС у медицинских работников составляла 3,4 на 100 медицинских работников, в г. Вологда в 2011-2016 гг. частота АС составила 2,4 на 100 медицинских работников, а в медицинских организациях Свердловской области в 2013-2016 гг. в среднем составила 6,7 на тысячу работников [2, 4, 6].

В настоящем исследовании частота АС составила 0,6 на 100 медицинских работников, при этом по данным анкетирования данный показатель составил 37,8 случая на 100 медицинских работников. Несмотря на то, что наблюдается высокая частота АС у сотрудников Тюменского БСМЭ, за период наблюдения с 2008 по 2022 годы случаев инфицирования сотрудников в результате АС не зарегистрировано.

**Заключение.** В бюро судебно-медицинской экспертизы, риску заражения гемоконтактными инфекциями наиболее подвержены врачи – судебно-медицинские эксперты и санитары отделения судебно-медицинской экспертизы трупов, участвующие в аутопсии, при этом структура пострадавших в аварийных ситуациях зависит не только от специфики отделения, но и от стажа работы сотрудников.

Исследование показало, что официальные документы регистрации аварийных ситуаций в Тюменском областном бюро судебно-медицинской экспертизы не отражают реальную картину, что связано с несоблюдением сотрудниками алгоритма действий при возникновении аварийной ситуации.

Полученные данные указывают на необходимость к каждому трупу относится, как к потенциально

инфицированному, и не пренебрегать мерами техники безопасности, и средствами индивидуальной защиты.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Готов Ю. П. О профилактике профессионального инфицирования медицинских работников гемоконтактными инфекциями // Казанский медицинский журнал. 2012. № 93 (2). С. 348-351.
2. Дубель Е. В., Шепринский П. Е., Курганова Т. Ю. Факторы риска инфицирования медицинских работников гемоконтактными инфекциями при возникновении аварийных ситуаций // Медицинский алфавит. 2017. Т. 4. № 38. С. 12-15.
3. Зигаленко Д. Г., Кадочников Д. С., Орлова Е. С. и др. Уровень знаний персонала по проблеме ВИЧ-инфекции и основные направления ее профилактики в государственном судебно-медицинском экспертном учреждении // Судебно-медицинская экспертиза. 2013. № 1. С. 50-53.
4. Калинина З. П., Мовчан К. Н., Дарьина М. Г. и др. Вопросы профилактики гемоконтактных гепатитов у медицинских работников в стационарах Санкт-Петербурга // Фундаментальные исследования. 2014. № 10-5. С. 882-887.
5. Коленко О. В., Прядков О. А., Егоров В. В., Дука А. М. Анализ микротравм медицинского персонала на рабочем месте в лечебном учреждении хирургического профиля // Здоровоохранение Дальнего Востока. 2021. № 4 (90). С. 33-37.
6. Подымова А. С., Голубкова А. А., Кукаркина В. А., Сисин Е. И. Риски профессионального заражения ВИЧ. Постконтактная профилактика (на примере Свердловской области) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 54-59.
7. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 года N 4).
8. Хасанова Г. Р., Аглиуллина С. Т., Галяутдинов Ф.Ш, Ключкин И. В., Чумакова А. О. Соблюдение алгоритма экстренной профилактики профессионального заражения гемоконтактными инфекциями персоналом хирургических отделений // Медицинский альманах. 2016. № 3 (43).
9. Antony S. J., Stratton C. S., Decker M. D. Prevention of occupationally acquired infections in posthospital healthcare workers // Mayhall CG: Hospital Epidemiology and Infection Control, 2nd edn. 1999. P. 1141-1158.
10. Burton J. L. Health and safety at necropsy // J Clin Pathol. 2003. V. 56. I. 4. P. 254-260.
11. Burton, J., Ruty, G. (2010). The Hospital Autopsy: A Manual of Fundamental Autopsy Practice, Third Edition (3rd ed.). CRC Press. 2010. 364 p.
12. Cattaneo C., Nuttall P. A., Molendini L. O. et al. Prevalence of HIV and hepatitis C markers among a cadaver population in Milan // J Clin Pathol. 1999. V. 52. I. 4. P. 267-270.
13. Gill J. R. Autopsy: Infectious and Serious Communicable Diseases // Encyclopedia of Forensic and Legal Medicine. 2016. P. 279-284.
14. Nashelsky MB. Occupational health. Autopsy // Encyclopedia of Forensic and Legal Medicine. 2005. P. 379-386.

#### Сведения об авторах и дополнительная информация

Тимофеев Роман Михайлович, ассистент кафедры гигиены, экологии и эпидемиологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; врач – судебно-медицинский эксперт ГБУЗ ТО Областное бюро судебно-медицинской экспертизы, г. Тюмень. ORCID: 0000-0003-4188-5848.

Марченко Александр Николаевич, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой гигиены, экологии и эпидемиологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист-эпидемиолог МЗ РФ в УФО, г. Тюмень. ORCID: 0000-0002-8286-0279.

Калашников Александр Александрович, начальник ГБУЗ ТО Областное бюро судебно-медицинской экспертизы, г. Тюмень. ORCID: 0000-0002-0524-5272.

Финансирование. Авторы декларируют об отсутствии финансирования данного исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 20.03.2023.

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ И ИХ ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ В УСЛОВИЯХ ПОСТОЯННОГО ОСВЕЩЕНИЯ И ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Чернов Игорь Алексеевич<sup>1✉</sup>, Макарецва Людмила Андреевна<sup>2</sup>, Авдалян Ашот Меружанович<sup>3</sup>, Проценко Денис Николаевич<sup>3</sup>, Муратова Марина Владимировна<sup>2</sup>, Кириллов Юрий Александрович<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

<sup>2</sup> НИИМЧ им. акад. А. П. Авцына РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского, Москва, Россия

<sup>3</sup> ММКЦ «Коммунарка», Москва, Россия

✉ Chernov@tyumsmu.ru

**Аннотация.** *Цель.* Исследовать влияние постоянного освещения, хронической алкогольной интоксикации и их совместное действие на морфофункциональное состояние мозгового вещества надпочечников крыс, уровень адреналина в сыворотке крови и циркадные ритмы исследованных параметров.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 160 самцах крыс аутбредного стока Вистар в возрасте 6 месяцев, массой тела  $300 \pm 20$  г. Крысы были разделены на 4 равные группы. Животных контрольной группы ( $n = 40$ ) содержали при фиксированном световом режиме (свет / темнота = 10:14 часов с включением света в 8.00 и выключением в 18.00). Животным I группы ( $n = 40$ ) при сохранении светового режима в качестве питья был предоставлен 15% водный раствор этанола *ad libitum*. II группу животных ( $n = 40$ ) содержали при постоянном освещении. Режим участия в эксперименте животных III группы ( $n = 40$ ) предусматривал их нахождение при постоянном освещении и использовании в качестве питья 15% водного раствора этанола *ad libitum*. Этаназия животных выполнялась на 21-е сутки эксперимента в углекислотной камере в 9.00, 15.00, 21.00 и 3.00. Осуществлялось патоморфологическое исследование мозгового вещества надпочечников, оценивалась суточная динамика площади поперечного сечения ядер, поперечного сечения клеток, ядерно-цитоплазматического соотношения, концентрации адреналина в крови. Достоверность циркадной ритмичности (ЦР) определялась посредством косинор-анализа.

**Результаты.** Установлены особенности суточной динамики и характеристик ЦР исследованных параметров у животных контрольной и экспериментальной групп.

**Заключение.** Как этанол, так и постоянное освещение вызывают достоверные изменения некоторых микроморфометрических параметров хромафиноцитов мозгового вещества надпочечников и уровней циркулирующего адреналина. Наиболее выраженный эффект оказывает совместное действие этанола и постоянного освещения, проявляющееся в перестройке и разрушении ряда циркадных ритмов исследуемых параметров.

**Ключевые слова:** надпочечники, мозговое вещество, адреналин, хроническая алкогольная интоксикация, постоянное освещение, циркадный ритм

**Актуальность.** Многочисленные показатели, характеризующие жизненно важные функции организма млекопитающих (температура тела, локомоторная и пищевая активность, ритм сон – бодрствование, анаболизм и катаболизм, частота сердечных сокращений, артериальное давление, секреция гормонов и др.), демонстрируют циркадную ритмичность [11].

Циркадная система организма, будучи эндогенной и генетически обусловленной, не является статичной и может достаточно гибко модулироваться внешними сигналами или времязадателями (нем. *Zeitgeber*). Основным времязадателем для большинства живых существ, является изменение режима освещенности. Циркадная ритмичность организма млекопитающих

представляет собой сложную иерархическую структуру осцилляторов, функционирующих на различных уровнях [7].

На клеточном уровне ЦР поддерживаются молекулярным часовым механизмом. В утренние часы активаторы CLOCK и BMAL1 стимулируют транскрипцию часовых генов семейства *Period* (*Per1*, *Per2* и *Per3*) и *Cryptochrome* (*Cry1* и *Cry2*). В дневные часы происходит накопление белков PER и CRY, которые в вечерние часы транслоцируются в ядро и образуют временный комплекс с CLOCK и BMAL1, ингибирующий транскрипционную активность часовых генов [9]. Этот цикл обратной связи продолжается около 24 часов.



## MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE ADRENAL MEDULLA AND THEIR CIRCAD RHYTHMS UNDER CONTINUOUS LIGHTING AND CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION

Chernov Igor A.<sup>1</sup>✉, Makartseva Lyudmila A.<sup>2</sup>, Avdalyan Ashot M.<sup>3</sup>, Procenko Denis N.<sup>3</sup>, Muratova Marina V.<sup>2</sup>, Kirillov Yuriy A.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>2</sup> NIIMC them. acad. A. P. Avtsyna RNTSH them. acad. B. V. Petrovsky, Moscow, Russia

<sup>3</sup> MMCC Kommunarka, Moscow, Russia

✉ Chernov@tyumsmu.ru

**Abstract. Aim.** To study the influence of constant lighting, chronic alcohol intoxication and their combined effect on the morphofunctional state of the adrenal medulla of rats, the level of adrenaline in the blood serum and circadian rhythms of the studied parameters.

**Materials and methods.** The study was carried out on 160 male Wistar outbred rats at the age of 6 months, weighing  $300 \pm 20$  g. The rats were divided into 4 equal groups. Animals of the control group ( $n = 40$ ) were kept under a fixed light regimen (light/dark = 10:14 hours with lights on at 8.00 and off at 18.00). Animals of group I ( $n = 40$ ), while maintaining the light regime, were given a 15% aqueous solution of ethanol ad libitum as a drink. Group II animals ( $n = 40$ ) were kept under constant illumination. The mode of participation in the experiment of animals of group III ( $n = 40$ ) provided for their presence under constant illumination and drinking 15% aqueous ethanol solution ad libitum. Animal euthanasia was performed on the 21st day of the experiment in a carbon dioxide chamber at 9.00, 15.00, 21.00 and 3.00. A pathomorphological study of the adrenal medulla was carried out, the daily dynamics of the cross-sectional area of the nuclei, the cross-section of the cells, the nuclear-cytoplasmic ratio, and the concentration of adrenaline in the blood were evaluated. The significance of circadian rhythm (CR) was determined by cosinor analysis.

**Results.** The features of the daily dynamics and characteristics of the CR of the studied parameters in animals of the control and experimental groups were established.

**Conclusion.** Both ethanol and constant illumination cause significant changes in some micromorphometric parameters of adrenal medulla chromaffinocytes and levels of circulating adrenaline. The most pronounced effect is exerted by the combined effect of ethanol and constant lighting, which manifests itself in the restructuring and destruction of a number of circadian rhythms of the studied parameters.

**Keywords:** adrenal glands, medulla, adrenaline, chronic alcohol intoxication, constant lighting, circadian rhythm

Главный осциллятор циркадной ритмичности локализован в супрахиазматических ядрах гипоталамуса (СХЯ). Получая информацию о режиме освещенности от светочувствительных ганглиозных клеток сетчатки через ретино-гипоталамический тракт, деятельность СХЯ синхронизируется с внешней средой. В свою очередь, благодаря реализации нейронных и гуморальных механизмов синхронизируется работа и периферических осцилляторов, в частности, эпифиза и коры надпочечников [18].

Мозговое вещество надпочечника, составляя около 10% от его общего объема, представляет собой скопление нейроэндокринных клеток, регулирующих физиологические и поведенческие процессы благодаря продукции катехоламинов [2].

Адреналин и норадреналин синтезируются в мозговом веществе надпочечников, но норадреналин синтезируется также в задней части гипоталамуса и в качестве нейромедиатора обеспечивает передачу нервного импульса в норадренергических синапсах центральной и периферической нервных систем. Оба гормона, взаимодействуя с адренергическими рецепторами ( $\alpha$ - и  $\beta$ -), локализованными в различных тканях и органах, оказывают определяющее влияние на реализацию жизненно важных функций организма [17]. Дофамин может осуществлять своё действие как в качестве гормона, взаимодействуя с дофаминовыми

рецепторами различных типов (D1-D5), так и выступая в роли нейромедиатора, обеспечивая межнейронную или нейромышечную передачу электрохимического импульса в соответствующих синапсах [15]. Продукция катехоламинов регулируется симпатoadrenalовой (САС) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системами (ГГНС). СХЯ образуют нейрональные связи с паравентрикулярным ядром гипоталамуса (ПВЯ), хотя конкретные механизмы передачи сигналов остаются неясными, предполагается, что в коммуникации СХЯ-ПВЯ принимают участие различные нейромедиаторы (вазопрессин, вазоактивный интестинальный пептид и нейромедин U) [16]. В литературе имеются сообщения о том, что световая информация от СХЯ способна передаваться через симпатическую нервную систему в корковое [10] и мозговое вещество надпочечников [1]. Получены убедительные данные о том, что уровень катехоламинов в плазме крови как у людей [13], так и животных [6] зависит от времени суток и повышается во время бодрствования.

Нарушение режима освещенности, в частности, избыточное воздействие искусственного света в ночные часы, может привести к возникновению десинхроноза и развитию некоторых социально значимых заболеваний, метаболического синдрома, сахарного диабета [7]. В свою очередь, этанол также является хроноде-структором, и способен оказывать влияние как на цен-

тральный водитель ритма – СХЯ, так и на компоненты молекулярных часов. Многие белки (CLOCK, BMAL1, PER1-3, CRY1-2) содержат PAS-домены, реагирующие на малейшие изменения окислительно-восстановительного потенциала ткани, поэтому заслуживает внимания предположение о влиянии окислительного стресса, индуцированного алкоголем, на часовые белки [5].

В то же время практически не изучено влияние хронической алкогольной интоксикации (ХАИ), постоянного освещения и совместного действия этих факторов на морфофункциональное состояние мозгового вещества надпочечников и структуру их ЦР.

**Цель.** Исследовать влияние постоянного освещения, хронической алкогольной интоксикации и их совместное действие на морфофункциональное состояние мозгового вещества надпочечников крыс, уровень адреналина в сыворотке крови и циркадные ритмы исследованных параметров.

**Материалы и методы.** *Объект исследования.* Исследование проведено на 160 самцах крыс аутбредного стока Вистар в возрасте 6 месяцев, массой тела  $300 \pm 20$  г. Животные были получены из питомника «Столбовая» (ФГБУН НЦБМТ ФМБА Россия). Все животные содержались в стандартных лабораторных условиях (температура воздуха в помещении составляла 20-22 °С, влажность воздуха 60-70%) в пластиковых клетках при свободном доступе к питью и пище в течение 3 недель.

*Дизайн исследования.* Крысы были разделены на 4 равные группы. Животных контрольной группы ( $n = 40$ ) содержали при фиксированном световом режиме (свет/темнота = 10:14 часов с включением света в 8.00 и выключением в 18.00, интенсивность освещения составляла 200 люкс). Животным I группы ( $n = 40$ ) при сохранении светового режима, установленного для особой контрольной группы, в качестве питья был предоставлен 15% водный раствор этанола ad libitum. II группу животных ( $n = 40$ ) содержали при постоянном освещении. Режим участия в эксперименте животных III группы ( $n = 40$ ) предусматривал их нахождение при постоянном освещении и использовании в качестве питья 15% водного раствора этанола ad libitum.

Критерием отбора крыс в исследование, наряду с отсутствием видимых отклонений в состоянии и поведении, было исходное предпочтение 15%-го раствора этилового спирта водопроводной воде. Для этого был проведен предварительный эксперимент в течение 3 суток в индивидуальных клетках со свободным доступом к обеим жидкостям. В ходе эксперимента ежедневно определяли объем потребляемого раствора этанола, а затем рассчитывали массу алкоголя на 1 кг массы тела. В среднем животные выпивали  $15,48 \pm 1,28$  мл/сут, что в пересчете на абсолютный этанол составляет 7 г/кг массы тела.

Через три недели после начала эксперимента образцы крови для иммуноферментного анализа собирали в соответствующие пробирки в 9.00, 15.00, 21.00 и 3.00. Выведение животных из эксперимента

осуществляли в углекислотной камере, оборудованной устройством для верхней подачи газа.

Все эксперименты на животных были проведены в соответствии с требованиями директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях; Национального стандарта Российской Федерации «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденным и введенным в действие Приказом Ростехрегулирования от 02.12.2009 (№ 544-ст, ГОСТ Р 53434-2009) и ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» в соответствии с Европейской Директивой 2010/63. Выполнение исследования одобрено протоколом № 30 (6) комиссии по биоэтике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А. П. Авцына» от 25.11.2021.

*Морфологические и морфометрические методы.* Надпочечники фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине. После фиксации осуществляли проводку материала через спирты восходящей концентрации (40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% и 99%) и ксилол, заливали в гистологическую среду «Гистомикс» (БиоВитрум, Россия). Серийные срезы толщиной 5-6 мкм были получены на санном микротоме Leica SM-2010R (Германия). Препараты окрашивали гематоксилином и эозином и по Маллори по общепринятой методике. Окрашенные срезы заключали в монтирующую среду БиоМаунт (БиоВитрум, Россия).

Микроскопию гистологических препаратов проводили на цифровом микроскопе Leica DM2500 с применением цифровой фотокамеры Leica DFC290 HD (Германия). Для микроскопии использовали окуляр×10, объективы ×5, ×10, ×20, ×40, ×100. С каждого исследованного препарата выполняли по 10 цифровых снимков случайно выбранных полей зрения при увеличении ×400, ×1000, с использованием которых в дальнейшем проводилась кардио- и цитометрия. Морфометрические исследования проводили с использованием программы «Fiji», построенной на основе ImageJ2 (США) с соответствующими плагинами. Определяли площади поперечного сечения ядер (площадь ядра, Сяд), поперечного сечения клеток (площадь клетки, Скл). Ядерно-цитоплазматическое отношение рассчитывали по формуле:  $ЯЦО = Сяд / Скл$ , где: Сяд – площадь ядра клетки; Скл – площадь цитоплазмы [3].

*Имуноферментный метод.* Количественное определение адреналина сыворотки крови проводили методом конкурентного иммуноферментного анализа при помощи микропланшетного фотометра для иммуноферментного анализа StatFax 2100 (США) с применением набора DRG (Германия).

*Статистические методы.* Полученные данные анализировали при помощи программы «GraphPadPrism 6.0», вычисляя средние значения, стандартное отклонение и среднюю ошибку среднего арифметического.

Числовые ряды, характеризующие суточные колебания изучаемых физиологических ритмов животных, подвергали математической обработке, на основании которой строили групповые хронограммы. Статистическую разницу между контрольной и экспериментальной группами определяли с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для статистического расчета амплитуды и акрофазы ЦР проводили косинор-анализ, который является международным общепризнанным методом унифицированного изучения биологических ритмов, с использованием программы CosinorEllipse2006-1.1.

Косинор-анализ применяли для анализа волновых процессов и обработки хронобиологических данных. Определяли наличие достоверного циркадного ритма, а также его акрофазу и амплитуду. Выходной информацией косинор-анализа были основные параметры ритмов: мезор, то есть значение среднего уровня синусоиды ( $h$ ); амплитуда синусоиды ( $A$ ); акрофаза ( $\Phi$ ), то есть время наступления максимума функции. Мезор совпадает по величине со среднесуточным значением исследуемой функции. Акрофаза – это мера времени пика общей вариабельности ритма за 24 часа, то есть время наступления максимума функции. Амплитуда соответствует половине общей ритмической изменчивости в цикле. Акрофаза выражается в часах; значения амплитуды выражаются в тех же единицах, что и исследуемые переменные [4].

#### Результаты.

*Влияние постоянного освещения и ХАИ на морфофункциональное состояние мозгового вещества надпочечников.*

Мозговое вещество надпочечников животных контрольной группы было отделено от коркового не сплошной тонкой прослойкой соединительной ткани (рисунок 1). Среди хромаффиноцитов мозгового вещества представлялось возможным идентифицировать клетки округлой или полигональной формы, имевших различную интенсивность окраски цитоплазмы, свидетельствующей о гетерогенности, присущей популяции хромаффинных клеток. Последние, как правило, формировали клеточные тяжи, среди которых нередко располагались кластеры адренкортикоцитов сетчатой зоны.

Мозговое вещество животных первой экспериментальной группы, в целом, сохраняя особенности строения, выявленные у особей контрольной группы, имело ряд отличительных черт (рисунок 2). В нём была отмечена неравномерность кровенаполнения, носившая очаговый, а местами диффузный характер, выражавшаяся в чередовании участков малокровия с фокусами венозного полнокровия. Значительная часть хромаффиноцитов находилась в состоянии вакуольной дистрофии, а некоторые – некроза и апоптоза. Развитие дистрофии также сопровождалось усилением гетерогенности хромаффинных клеток за счёт увеличения числа «светлых» эндокриноцитов. Соединительнотканная прослойка,

отделяющая мозговое вещество от коркового, была несколько утолщена и разволокнена.

В мозговом веществе животных второй экспериментальной группы не было отмечено сколько-нибудь существенных отличий по сравнению с особями первой экспериментальной группы (рисунок 3). Здесь также наблюдали повреждения хромаффиноцитов в виде вакуольной, а местами баллонной дистрофии и расстройства кровообращения, проявлявшихся отёком мозгового вещества и его очаговым полнокровием.

Изменения мозгового вещества надпочечников животных третьей экспериментальной группы характеризовались наибольшей выраженностью по сравнению с другими экспериментальными группами и заключались в дисконформации формируемых хромаффиноцитами клеточных тяжей, утрате гетерогенности эндокриноцитов, прогрессированием проявлений повреждения и расстройств кровообращения (рисунок 4).

В результате морфометрического исследования установлено, что наиболее лабильным параметром, достоверно изменяющимся при воздействии в отдельности, как этанола и постоянного освещения, так и совместного их действия, является площадь поперечного сечения хромаффинных клеток. В I и II экспериментальных группах происходит её увеличение и, наоборот, уменьшение в III экспериментальной группе по сравнению с контролем. Модификации площади поперечного сечения хромаффинных клеток под действием этанола и постоянного освещения сказываются на значениях ядерно-цитоплазматического отношения, достоверные значения которого отмечены в III экспериментальной группе. Что касается площади поперечного сечения ядер хромаффиноцитов, то данный микроморфометрический показатель оказался более статичным и практически не отличался от значений, присущих контрольной группе (таблица 1).

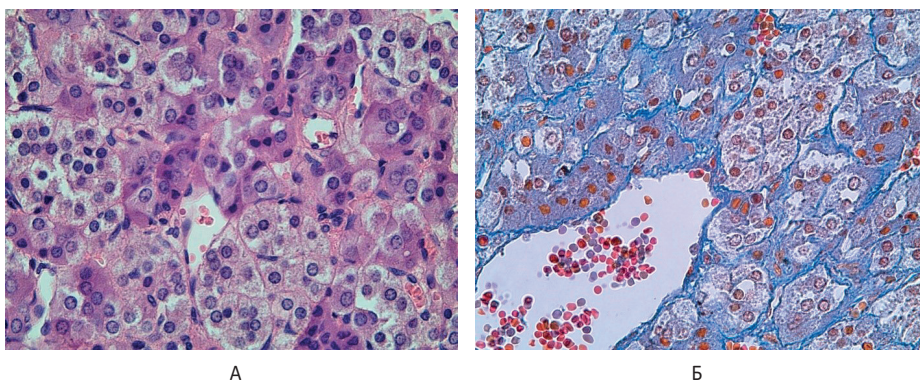
**Таблица 1** – Результаты исследований микроморфометрических параметров хромаффинных клеток крыс

Группа	Сяд, мкм <sup>2</sup>	Скл, мкм <sup>2</sup>	ЯЦО
Контроль	28,72 ± 3,923	49,96 ± 8,197	0,5862 ± 0,1048
I группа	30,64 ± 3,443	55,41 ± 7,744*	0,5619 ± 0,0907
II группа	29,79 ± 4,025	62,47 ± 12,695*	0,4948 ± 0,1117
III группа	28,11 ± 3,081	45,88 ± 7,812*	0,6336 ± 0,1204*

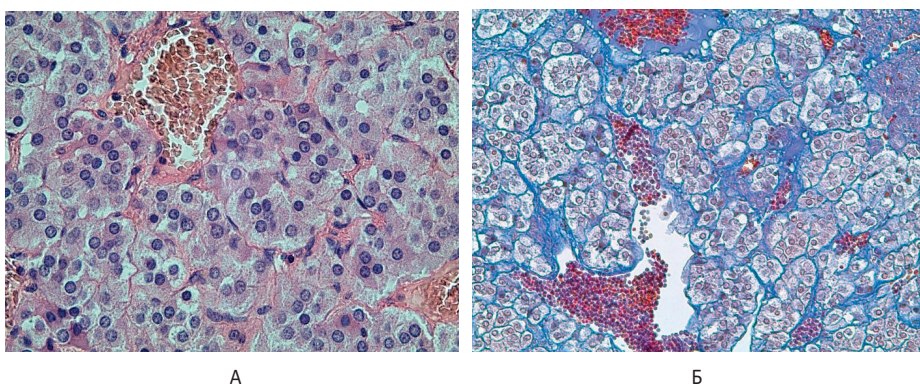
*Примечание: здесь и далее \* $p \leq 0,05$ ; \*\*\*\* $p \leq 0,00005$  в сравнении с показателями контрольной группы.*

*Суточная динамика площади поперечного сечения ядер, площади клеток и ЯЦО хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников.*

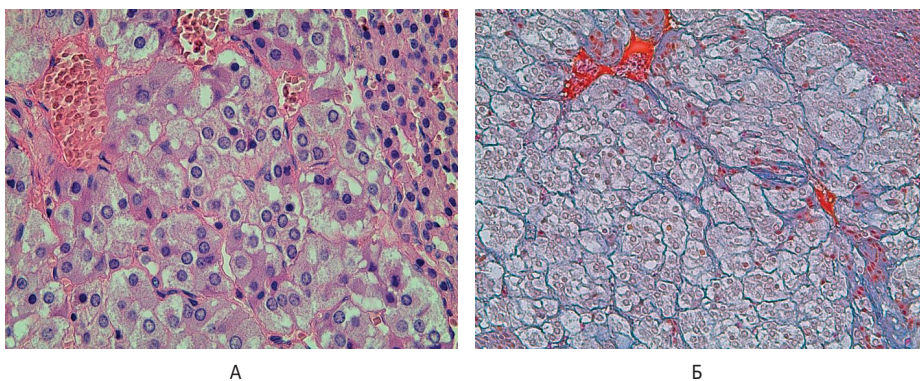
Анализ суточной динамики площади ядер хромаффинных клеток надпочечников крыс контрольной группы позволил установить наличие её максимума в дневные и минимума в вечерние часы. В I и II группах максимальные значения наблюдали в ночные, а минимальные – в вечерние часы. Суточная динамика площади ядер хромаффинных клеток III группы носила сглаженный характер (рисунок 5).



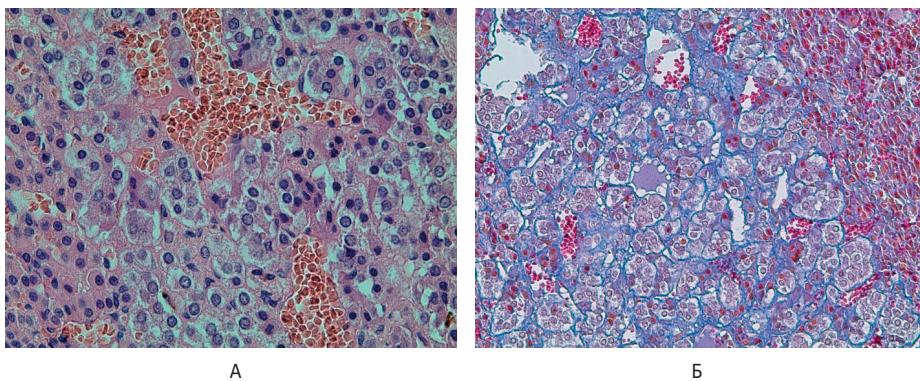
**Рисунок 1** – Мозговое вещество надпочечников крыс контрольной группы. А. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ . Б. Окраска по Маллори,  $\times 400$



**Рисунок 2** – Мозговое вещество надпочечников крыс I экспериментальной группы. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ . Б. Окраска по Маллори,  $\times 200$



**Рисунок 3** – Мозговое вещество надпочечников крыс II экспериментальной группы. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ . Б. Окраска по Маллори,  $\times 200$



**Рисунок 4** – Мозговое вещество надпочечников крыс III экспериментальной группы. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ . Б. Окраска по Маллори,  $\times 200$

Косинор-анализ позволил установить наличие достоверного ЦР площади ядер хромаффинных клеток в контрольной, I и II группах. В контрольной группе акрофаза ритма была отмечена в 11.20, при этом амплитуда ритма составила  $2,493 \text{ мкм}^2$ . Акрофазы ЦР в I и II группах были зафиксированы в ночные часы: 4.46 и 3.56 соответственно, при этом амплитуда ритма уменьшилась ( $1,010$  и  $1,172 \text{ мкм}^2$ ). Достоверный ЦР в III группе отсутствовал (таблица 2). Максимальные значения площади хромаффиноцитов надпочечников контрольной, II и III групп зарегистрированные в утренние часы, затем снизились до минимальных в вечерние в контрольной и II группах, и в ночные в III экспериментальной группе (рисунок 6).

При этом косинор-анализ показал разрушение ЦР площади хромаффинных клеток в I группе. Акрофазы ЦР в контрольной, II и III группах были зафиксированы в утренние часы. Этому корреспондировало увеличение амплитуды ритма с  $4,375 \text{ мкм}^2$  до  $7,795 \text{ мкм}^2$  во II группе и уменьшение до  $3,796 \text{ мкм}^2$  в третьей (таблица 2).

В течение суток значения ЯЦО хромаффинных клеток контрольной и I групп характеризовались максимумом в дневные, и минимумом в ночные и вечерние часы. Во II и III группах произошло смещение максимума ЯЦО на ночные, а минимума – на утренние часы (рисунок 7).

Косинор-анализ выявил наличие достоверного

ЦР ЯЦО хромаффиноцитов лишь в контрольной и I группах (таблица 2).

**Таблица 2** – Результаты косинор-анализа циркадных ритмов исследованных микроморфометрических параметров хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников крыс

Группа	Сяд		Скл		ЯЦО	
	акрофаза	амплитуда, мкм <sup>2</sup>	акрофаза	амплитуда, мкм <sup>2</sup>	акрофаза	амплитуда
Контроль	11:20	2,493	8:34	4,357	15:24	0,034
I группа	4:46	1,010	Нет достоверного циркадного ритма		14:57	0,004
II группа	3:56	1,172	11:45	7,795	Нет достоверного циркадного ритма	
III группа	Нет достоверного циркадного ритма		11:59	3,796	Нет достоверного циркадного ритма	

*Влияние постоянного освещения и ХАИ на уровень адреналина в сыворотке крови крыс.*

В результате проведенного исследования, установлено, что постоянное освещение и хроническая алкогольная интоксикация приводят к статистически значимому понижению уровня адреналина в сыворотке крови у животных III группы (таблица 3).

**Таблица 3** – Результаты исследований уровня адреналина в сыворотке крови крыс

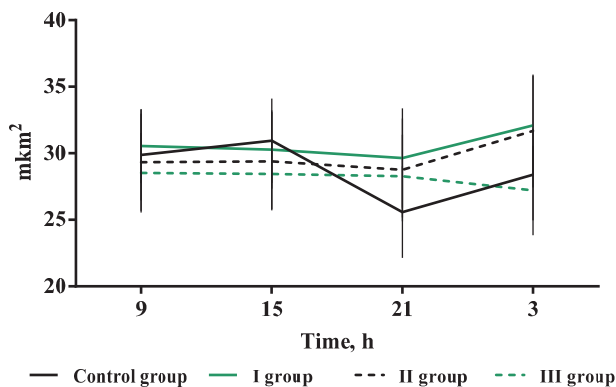
Группа	Адреналин, пг/мл
Контроль	8,546 ± 1,938
I группа	8,158 ± 2,924
II группа	8,513 ± 2,484
III группа	5,214 ± 2,255 ****

Анализ суточной динамики уровня адреналина в сыворотке крови крыс контрольной группы позволил установить наличие его максимального значения в ночные и минимального – в дневные часы. У животных I и III групп наибольшие значения уровня этого гормона отмечались в утренние часы, а наименьшие – в вечерние. Во II группе пик концентрации адреналина приходился на дневные, а минимум – на вечерние часы (рисунок 8).

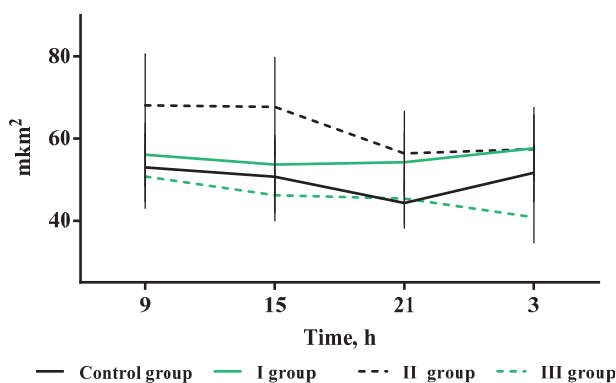
При этом косинор-анализ показал разрушение ЦР уровня адреналина во II и III группах. В контрольной группе акрофаза ритма была отмечена в ночное время, амплитуда составила 1,071 пг/мл. Акрофаза ЦР в I группе была смещена на утренние часы, при этом амплитуда ритма увеличилась более чем вдвое по сравнению с контролем и составила 2,566 пг/мл (таблица 4).

**Таблица 4** – Результаты косинор-анализа циркадных ритмов уровня адреналина в сыворотке крови крыс

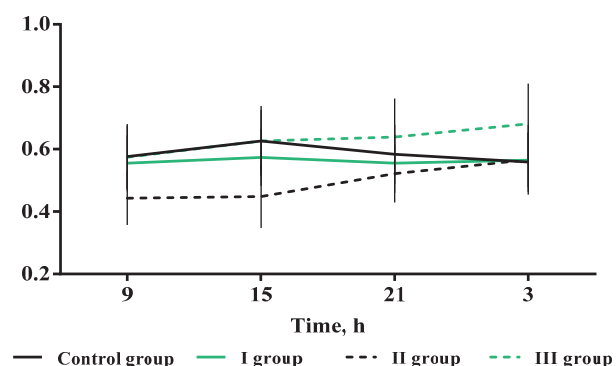
Группа	Адреналин	
	акрофаза	амплитуда, пг/мл
Контроль	3:10	1,071
I группа	11:45	2,566
II группа	Нет достоверного циркадного ритма	
III группа	Нет достоверного циркадного ритма	



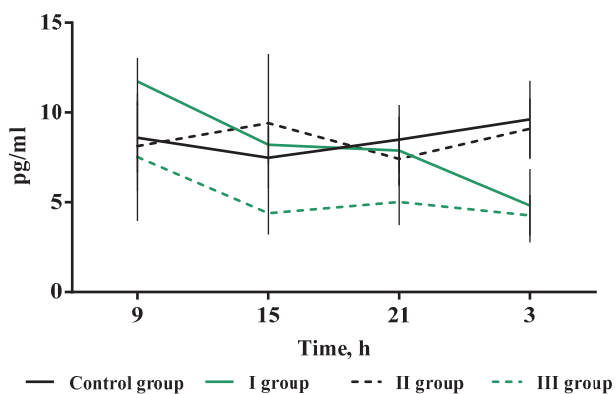
**Рисунок 5** – Суточные колебания площади ядер хромаффинных клеток



**Рисунок 6** – Суточные колебания площади хромаффинных клеток



**Рисунок 7** – Суточные колебания ЯЦО хромаффинных клеток



**Рисунок 8** – Суточные колебания уровня адреналина в сыворотке крови крыс

**Обсуждение.** В многочисленных руководствах, учебных пособиях, практикумах, предназначенных для обучающихся и специалистов с высшим медицинским образованием, содержатся сведения о том, что мозговое вещество надпочечников, в основном, представлено скоплениями крупных клеток, называемых хромоаффиноцитами или мозговыми эндокриноцитами. Обычно между клетками располагаются кровеносные сосуды, часто имеющие фенестры в своей стенке и на этом основании именуемые синусоидами. Популяция хромоаффиноцитов не является однородной и подразделяется на эпинефроциты (светлые эндокриноциты), продуцирующие адреналин и норэпинефроциты (тёмные эндокриноциты), выделяющие норадреналин.

Проведенное нами исследование позволило установить, что трехнедельная алкогольная интоксикация в совокупности с темной депривацией оказывают существенное влияние на морфофункциональное состояние мозгового вещества надпочечников. Его изменения сводятся к возникновению и прогрессированию от группы к группе повреждений хромоаффиноцитов, проявляющихся развитием вакуольной и гидропической дистрофии, некроза и апоптоза, а также расстройств кровообращения, выражающихся в неравномерности кровенаполнения, носящей очаговый, а местами диффузный характер, сочетающейся с диapedезом эритроцитов, чередовании участков малокровия с фокусами венозного полнокровия. Вышеописанные изменения сопровождались первоначально усилением гетерогенности хромоаффиноцитов (I и II группы), а затем утрате гетерогенности эндокриноцитов, развитию мономорфности популяции, дисконформации формируемых хромоаффиноцитами клеточных тяжей, прогрессированием проявлений повреждения и расстройств кровообращения (III группа). Кроме того, морфометрически установлено, что площадь поперечного сечения хромоаффиноцитов является наиболее лабильным параметром и достоверно изменяется во всех экспериментальных группах. В I и II экспериментальных группах происходит её увеличение и, наоборот, уменьшение в III экспериментальной группе по сравнению с контролем. В этой связи совершенно ожидаемым было изменение значений ядерно-цитоплазматического отношения, достоверные значения которого отмечены в III экспериментальной группе. Показатель площади поперечного сечения ядер хромоаффиноцитов оказался не столь лабильным и не отличался от значений, присущих контрольной группе.

Многие исследователи описывают изменения уровня катехоламинов и, в частности, адреналина, возникающего на фоне длительных изменений светового режима, либо употребления этанола, и связывают это с подавлением секреции мелатонина и активации САС и ГГНС [8]. В проведенном нами исследовании сохранение уровня адреналина в сыворотке животных I и II экспериментальных групп, очевидно, коррелирует

с гиперплазией светлых эндокриноцитов, а снижение его уровня в крови животных III группы – с уменьшением их числа и утратой гетерогенности хромоаффиноцитов. В литературе также описаны примеры изменения уровня катехоламинов, обусловленные, по мнению авторов, влиянием этанола [14].

Значительно более выраженный эффект этанол и постоянное освещение оказывают на ЦР исследованных микроморфометрических параметров. ЦР площади поперечного сечения ядер хромоаффиноцитов претерпевает перестройку амплитудно-фазовых характеристик под влиянием постоянного освещения и этанола, а совместное действие этих факторов приводит к разрушению ЦР этого параметра. Как перестройка амплитудно-фазовых характеристик, так и разрушение ЦР площадей поперечного сечения хромоаффиноцитов и их ядер приводят либо к нарушению (I группа), либо к деструкции ЦР ядерно-цитоплазматического отношения эндокриноцитов (II и III группы).

По результатам косинор-анализа достоверный ЦР уровня адреналина в сыворотке крови был обнаружен только у особей I группы. При этом под влиянием постоянного освещения и его совместного действия с этанолом произошло разрушение ЦР уровней адреналина у животных II и III групп. В литературе есть указания, что уровень циркулирующего адреналина обладает выраженным самоподдерживающимся ЦР, который, с одной стороны, является следствием цикла сон-бодрствование, а с другой обусловлен эндогенным циркадным осциллятором, независимым от режима сна и бодрствования, однако механизмы поддержания ЦР уровня адреналина в сыворотке являются предметом специального изучения [12].

**Заключение.** Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что как этанол, так и постоянное освещение вызывают достоверные изменения некоторых микроморфометрических параметров хромоаффиноцитов мозгового вещества надпочечников и уровней циркулирующего адреналина. Наиболее выраженный эффект оказывает совместное действие этанола и постоянного освещения, проявляющееся в перестройке и разрушении ряда циркадных ритмов исследуемых параметров.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Bartness T. J., Song C. K., Demas G. E. SCN efferents to peripheral tissues: implications for biological rhythms // *Journal of biological rhythms*. 2001. Vol. 16. № 3. P. 196-204.
2. Berends A. M. A., Eisenhofer G., Fishbein L. et al. Intricacies of the molecular machinery of catecholamine biosynthesis and secretion by chromaffin cells of the normal adrenal medulla and in pheochromocytoma and paraganglioma // *Cancers*. 2019. Vol. 11. № 8. P. 1121.
3. Christopher V., Murthy S., Sr A. et al. Morphometry as a diagnostic tool for potentially malignant lesions // *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2015. Vol. 9. № 12. P. 222.
4. Cornelissen G. Cosinor-based rhythmometry // *Theoretical Biology and Medical Modelling*. 2014. Vol. 11. № 1. P. 1-24.

5. Davis B. T., 4th, Voigt R. M., Shaikh M. et al. Circadian mechanisms in alcohol use disorder and tissue injury // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2018. Vol. 42. № . 4. P. 668-677.
6. De Boer S. F., Van der Gugten J. Daily variations in plasma noradrenaline, adrenaline and corticosterone concentrations in rats // *Physiology & behavior*. 1987. Vol. 40. № . 3. P. 323-328.
7. Finger A. M., Dibner C., Kramer A. Coupled network of the circadian clocks: a driving force of rhythmic physiology // *FEBS letters*. 2020. Vol. 594. № . 17. P. 2734-2769.
8. Goncharova N. D., Chigarova O. A., Oganyan T. E. Effect of Constant Illumination on the Function of the Hypothalamic – Pituitary – Adrenal Axis in Nonhuman Primates // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021. Vol. 171. № . 6. P. 778-782.
9. Green C. B. Circadian posttranscriptional regulatory mechanisms in mammals // *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2018. Vol. 10. № .6. – P. a030692.
10. Ishida A., Mutoh T., Ueyama T. et al. Light activates the adrenal gland: timing of gene expression and glucocorticoid release // *Cell metabolism*. 2005. Vol. 2. № .5. P. 297-307.
11. Johnston J. D., Ordovás J. M., Scheer F. A., Turek, F. W. Circadian rhythms, metabolism, and chrononutrition in rodents and humans // *Advances in nutrition*. 2016. Vol. 7. № . 2. P. 399-406.
12. Leach S., Suzuki K. Adrenergic signaling in circadian control of immunity // *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. P. 1235.
13. Linsell C. R., Lightman S. L., Mullen P. E. et al. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1985. Vol. 60. № . 6. P. 1210-1215.
14. Mäki T., Toivonen L., Koskinen P. et al. Effect of ethanol drinking, hangover, and exercise on adrenergic activity and heart rate variability in patients with a history of alcohol-induced atrial fibrillation // *The American journal of cardiology*. 1998. Vol. 82. № 3. P. 317-322.
15. Missale C., Nash S. R., Robinson S. W. et al. Dopamine receptors: from structure to function // *Physiological reviews*. 1998. Vol. 78. № . 1. P. 189-225.
16. Ono D., Honma K., Honma S. Roles of Neuropeptides, VIP and AVP, in the Mammalian Central Circadian Clock // *Frontiers in neuroscience*. 2021. Vol. 15. P. 650154.
17. Paravati S., Rosani A., Warrington S. J. Physiology, Catecholamines. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 24, 2022. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507716/> (дата обращения: 01.03.2022).
18. Pezük P., Mohawk J. A., Wang L. A., Menaker M. Glucocorticoids as entraining signals for peripheral circadian oscillators // *Endocrinology*. 2012. Vol. 153. № . 10. P. 4775-4783.

---

#### Сведения об авторах и дополнительная информация

Чернов Игорь Алексеевич, к. м. н., доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Макарецва Людмила Андреевна, младший научный сотрудник лаборатории патологии клетки НИИМЧ им. акад. А. П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», г. Москва.

Авдалян Ашот Меружанович, д. м. н., профессор, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ ММКЦ Коммунарка ДЗМ, г. Москва.

Проценко Денис Николаевич, д. м. н., доцент, главный врач ГБУЗ ММКЦ Коммунарка ДЗМ, г. Москва.

Муратова Марина Владимировна, ординатор НИИМЧ им. акад. А. П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», г. Москва.

Кириллов Юрий Александрович, д. м. н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; ведущий научный сотрудник НИИМЧ им. акад. А. П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», г. Москва; врач-патологоанатом ГБУЗ ММКЦ Коммунарка ДЗМ, г. Москва.

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

*Статья поступила в редакцию 10.03.2023.*

# ОБМЕН ОПЫТОМ

Медицинская наука и образование Урала. 2023. Т. 24, № 1. С. 127-132

Medical science and education of Ural. 2023. Vol. 24, no. 1. P. 127-132

Научная статья / Original article

УДК 617-7

doi: 10.36361/18148999\_2023\_24\_1\_127

## УСТРОЙСТВО ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КАМЕРОЙ

Гаджиев Гаджи Ахадович✉, Ионин Владимир Петрович, Васильев Павел Валерьевич

Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

✉ gadgy\_gadgyev@mail.ru

**Аннотация. Введение.** Развитие роботизированных платформ в последние годы позволило значительно повысить качество хирургических операций. Основные улучшения заключаются в возможности оперировать на более детальном уровне, повышать точность хирургических манипуляций, лучше нацеливаться на объект, нивелировать тремор рук хирурга, улучшать визуализацию органов и тканей, в том числе, с применением средств увеличения изображений. Тем не менее, стоимость зарубежных роботизированных систем чрезвычайно высока, а в условиях санкций появляется необходимость в разработке отечественных роботизированных систем.

**Целью** настоящей статьи является представления нового отечественного устройства управления хирургической камерой.

**Материалы и методы.** Устройство управления хирургической камерой апробировано при проведении десяти лапароскопических холецистэктомий по поводу хронического калькулёзного холецистита и десяти резекций сигмовидной кишки по поводу злокачественного новообразования. Проведен патентный поиск зарубежных аналогов отечественной разработки.

**Результаты.** Показатели кровопотери и длительности операции с использованием устройства, были сопоставимы с аналогичными операциями, выполненными традиционным лапароскопическим способом. В двух случаях наблюдались осложнения в виде поверхностных раневых инфекций. Патентный поиск отечественных и зарубежных аналогов не выявил роботизированной платформы, полностью идентичной нашему устройству.

**Выводы.** Представленная разработка является бюджетным, эффективным, легко осваиваемым техническим устройством, позволяющим существенно облегчить выполнение лапароскопических операций, снизить нагрузку на врачей и средний медицинский персонал, расширить возможности для хирургических манипуляций.

**Ключевые слова:** роботизированные платформы, телехирургия, роботизированная хирургическая система, устройство управления

**Введение.** Проведение малоинвазивных полостных операций предъявляет повышенные требования к технике визуализации патологического очага и окружающих тканей, что требует привлечения технических средств, улучшающих зрительное восприятие хирургом операционного поля. Кроме того, современная хирургия требует высокой точности и отсутствия помех, связанных с естественным физиологическим пределом, достигаемым даже самым высококвалифицированным хирургом. Тонкая детальная работа требует исключения таких явлений, как тремор рук, случайные движения и т. д. Решить указанные затруднения помогает робот-ассистент.

Сегодня создание отечественных роботов-ассистентов находится в основном на стадии разработки и применяемые в практике российской медицины роботы-манипуляторы с телехирургией изготовлены преимущественно зарубежными фирмами [1]. Эта ситуация в условиях санкций представляется неоптимальной и поднимает вопрос о необходимости импортозамещения в такой жизненно важной области.

В настоящее время в хирургии применяются три концепции роботизированных систем: активные, полуактивные и «ведущий-ведомый» (master-slave). Активные системы работают автономно и выполняют заранее запрограммированные задачи (платформы



## SURGICAL CAMERA CONTROL DEVICE

Gadzhiev Gadzhi A.<sup>✉</sup>, Ionin Vladimir P., Vasiliev Pavel V.

Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia  
✉ gadgy\_gadgyev@mail.ru

**Abstract. Introduction.** *The development of robotic platforms in recent years has significantly improved the quality of surgical operations. The main improvements are the ability to operate at a more detailed level, increase the accuracy of surgical manipulations, better aim at the object, reduce the tremor of the surgeon's hands, improve the visualization of organs and tissues, including using image magnification tools. However, the cost of foreign robotic systems is extremely high, and in the face of sanctions, there is a need to develop domestic robotic systems.*

*The purpose of this article is to present a new domestic surgical camera control device.*

**Materials and methods.** *The surgical camera control device was tested during ten laparoscopic cholecystectomy for chronic calculous cholecystitis and ten laparoscopic resections of sigmoid colon procedures. A patent search for foreign analogues of domestic development was carried out.*

**Results.** *Blood loss and duration were comparable to similar surgeries which performed using conventional laparoscopic method. In two cases, complications in the form of a superficial wound infection were observed. A patent search for domestic and foreign analogues did not reveal a robotic platform that is completely identical to our device.*

**Conclusions.** *The presented development is a cost-effective, easily mastered technical device that can significantly simplify implementation of laparoscopic surgeries, reduce the burden on doctors and nursing staff, and expand the possibilities for surgical procedures.*

**Keywords:** *robotic platforms, telesurgery, robotic surgical system, control device*

PROBOT и ROBODOC). Полуактивные системы включают элемент, управляемый хирургом, и предварительно запрограммированный элемент (автоматизированная эндоскопическая система для оптимального позиционирования (AESOP). В системе «ведущий-ведомый» (da Vinci и ZEUS) отсутствуют предварительно запрограммированные элементы, и система полностью зависит от действий хирурга [2].

Впервые средства робототехники для проведения хирургических манипуляций были использованы в 1985 году, когда с помощью робота Unimation Puma 200 (General Motors, MI, USA) была взята биопсия мозговой ткани под контролем КТ. Важным преимуществом данной техники стала повышенная точность манипуляций, достигавшейся путем надлежащей калибровки робота [3]. С этого момента развитие медицинской робототехники стало расти очень интенсивно. Роботизированная хирургическая система da Vinci Surgical System (Intuitive Surgical Inc, USA) была первой системой, одобренной FDA для применения в лапароскопических операциях [4]. Первая телехирургическая (трансатлантическая) операция с применением системы ZEUS (Computer Motion Inc, USA) состоялась 2001 году [5]. Недавно было внедрено несколько новых роботизированных платформ (ALF-X, Ion Endoluminal System, Monarch), получивших одобрение FDA [6]. В настоящее время наиболее востребованы две роботизированные хирургические системы da Vinci и ZEUS, но бесспорным лидером на рынке остается da Vinci. Технология da Vinci включает в себя панель управления (консоль хирурга), операционную панель и оптическую систему. Хирург управляет всеми манипуляциями с помощью джойстиков и ножных педалей. При этом устраняется тремор рук и движения становятся очень точными. Специалист ориентируется на трехмерную картинку, передаваемую в оптическую

панель. Недостатком системы является ее высокая стоимость, превышающая 2 миллиона долларов [7]. На фоне значительных санкционных ограничений цена доступа к данной технологии резко возрастает, что поднимает вопрос о необходимости разработки отечественных аналогов роботизированных хирургических систем.

Наиболее важными преимуществами роботизированной хирургии являются высокая точность, подавление тремора, возможность использования ротационных инструментов, воссоздание трехмерного 3D-изображения, улучшающего восприятие хирургом операционного поля: все это способствует снижению интраоперационной кровопотери, уменьшению объема поврежденных тканей, ускоренному восстановлению [4].

В настоящее время область применения хирургических роботов неуклонно расширяется. Их используют при проведении глазных операций, в нейрохирургии, ортопедии, онкологии, урологии, гинекологии, педиатрии, в хирургии пищеварительного тракта [8-16]. Особенно актуальны хирургические роботы для нейрохирургии, где осуществляются манипуляции на миллиметровом и субмиллиметровом уровнях, необходима высокая точность, и большой помехой может стать тремор рук хирурга [8].

Роботизированная хирургия не имеет специфических осложнений, связанных с техникой операции. Однако, такие моменты, как неисправность оборудования и плохая подготовка хирургов к работе с платформой могут отражаться на безопасности пациентов. Проблему может составлять травмы вследствие неправильного позиционирования пациента, дефекты самого робота, необходимость дополнительного обучения специалистов [17].

На Западе практикуется обучение в условиях «влажной» и «сухой» лаборатории. Во «влажной»

лаборатории модели трупов и животных обеспечивают прекрасную платформу для изучения реакции тканей на роботизированные инструменты, овладение бережным обращением с тканями при отсутствии тактильной обратной связи, а также актуальны для обучения навыкам гемостаза, который невозможно смоделировать в условиях «сухой» лаборатории. «Сухая» лаборатория связана с использованием компьютерных технологий. Существуют симуляторы виртуальной реальности для самостоятельного обучения. Освоение технологий da Vinci и курс «Основы роботизированной хирургии» (Fundamentals of Robotic Surgery), предназначенны для самостоятельного обучения, а другие программы требуют присутствия стажеров в центре для того, чтобы получать экспертные оценки касательно хирургических методов и обслуживания роботов [18, 19].

Будущие тенденции в развитии роботизированных инноваций в хирургии включают разработку более надежных тактильных систем, обеспечение эффективной кинестетической и тактильной обратной связи, миниатюризацию и создание микроробототехники, улучшенную визуальную обратную связь с большим увеличением, повышенную детализацию, проведение автономных манипуляций [20].

В настоящее время ведущими профильными компаниями ведутся разработки интеллектуальных хирургических роботов. В этих роботах автоматика будет управляться моделями глубокого обучения, работа которых обеспечивается искусственными нейронными сетями. Интеллектуальный робот будет хорошо распознавать органы, ткани, хирургические цели для реализации задачи, осуществление которой контролируется хирургом, либо автоматически самим роботом, ассистирующим специалисту [6].

Необходимость в преодолении технического разрыва и санкционных ограничений требует разработки собственных роботизированных платформ для поддержания медицинских технологий на современном уровне, оказания высококвалифицированной медицинской помощи и проведения операций в условиях хорошей технической оснащённости.

**Целью настоящей работы** является представление новой отечественной разработки – устройства управления хирургической камерой.

**Материалы и методы.** Устройство управления хирургической камерой (Патент № 2775876 от 11 июля 2022 года) было собрано при поддержке специалиста центра робототехники «КВАНТОРИУМ» г. Ханты-Мансийск [21]. Клинические испытания проводились на кафедре общей и факультетской хирургии Ханты-Мансийской Государственной Медицинской Академии. Целью создания данного устройства было, во-первых – улучшение исходов оперативного лечения при малоинвазивной хирургии, а во-вторых – повышение точности и сокращение времени выполнения операции за счет реализации системы «человек-машина». Кроме того, внедрение предлагаемой системы в медицинскую практику позволит сократить количество медицинского

персонала, привлекаемого для проведения хирургической операции, что чрезвычайно актуально в ситуации, когда существует острый дефицит персонала в лечебных учреждениях. Модель предполагает управление лапароскопом и соответственно изображением на мониторе, с помощью педали (рисунок 1).



Рисунок 1 – Устройство управления хирургической камерой, общий вид

Устройство состоит из следующих блоков:

1. Рабочая часть, включающая три шаговых двигателя в составе 3-х-осевого механического рычага, роботизированную руку с вращающейся лопастью (позволяет регулировать наклон по осям).
2. Педаль управления.
3. Сменные насадки-фиксаторы для различных видов лапароскопических камер.
4. Подставка для фиксации к операционному столу.

Манипулятор имеет следующие характеристики:

1. Диапазон вращения по оси X – 360°.
2. Диапазон шага оси – Y ± 120°.
3. Концевое вращение оси Z – 360°.
4. Максимальная грузоподъемность – 1 кг.

Максимальная скорость вращения вала составляет 12000°/мин. Общий вес всего устройства равен 5 кг.

Предлагаемое устройство содержит модуль управления и подвижный манипулятор, соединенные приемо-передающими устройствами.

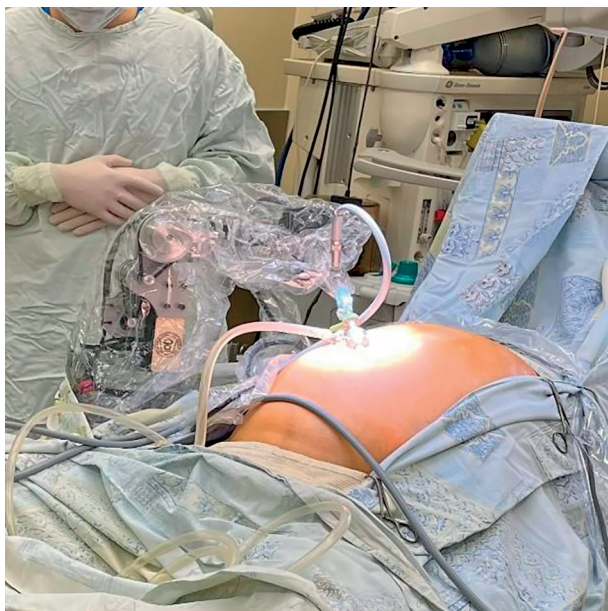
Врач закрепляет манипулятор к боковой поверхности стола, с помощью подставки и стандартных крепежей. Устройство подключается к сети, включается нажатием на педаль управления. Режим работы устрой-

ства, так же настраивается через педаль управления. После обработки операционного поля растворами антисептиков, на устройство надевается стерильный чехол из полиэтилена (рисунок 2).



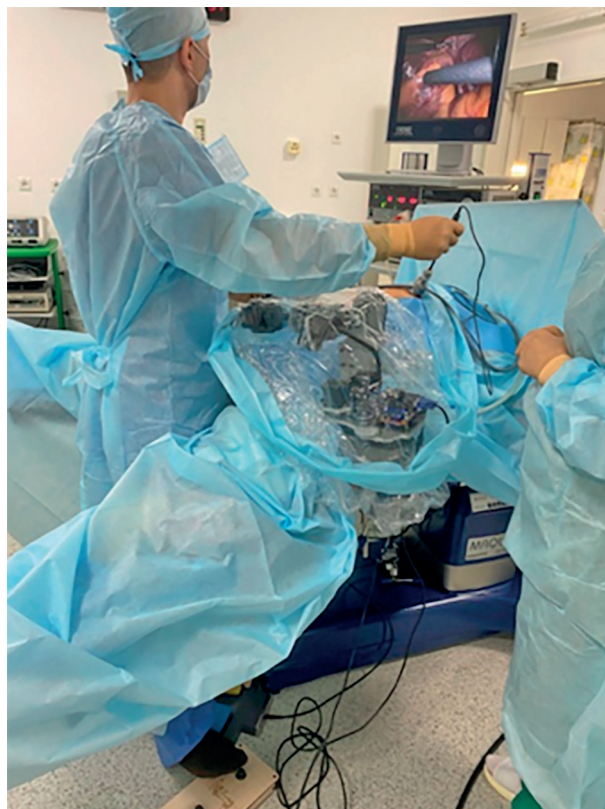
**Рисунок 2** – Использование устройства управления хирургической камерой во время операции

После установки 1-го троакара, хирург заводит лапароскоп в брюшную полость, а затем видеокамера вставляется в специальный зажим-фиксатор устройства, после чего, управление камерой полностью осуществляется через манипулятор (рисунки 2,3).



**Рисунок 3** – Использование устройства управления хирургической камерой во время операции

Основной хирург или ассистент через педаль управления посылает команды в манипулятор, который корректирует положение лапароскопической камеры и соответственно изображение на мониторе (рисунки 4, 5).



**Рисунок 4** – Использование устройства управления хирургической камерой при лапароскопической холецистэктомии. С помощью педали, расположенной под операционным столом, хирург управляет камерой



**Рисунок 5** – Использование устройства управления хирургической камерой при резекции сигмовидной кишки. С помощью педали, расположенной под операционным столом, хирург управляет камерой

**Результаты и обсуждение.** Оригинальность разработки проверялась посредством патентного поиска отечественных и зарубежных аналогов. При этом использовались ключевые поисковые фразы: хирургические роботы; хирургические роботы для телехирургии; манипуляторы с программным управлением. Наиболее близким аналогом оказалась «Роботизированная рука, управляемая движением» (Патент SK672020 (U1) от 13.01.2021), в которой связь между системой управления и роботизированной рукой осуществлялась посредством канала Bluetooth [22]. В нашем устройстве передача сигналов осуществлялась с помощью проводного соединения.

Устройство управления хирургической камерой было апробировано в 10 лапароскопических холецистэктомиях по поводу хронического калькулёзного холецистита и в десяти лапароскопических резекциях сигмовидной кишки по поводу злокачественного новообразования. Возраст пациентов (16 мужчин и 4 женщины) составил  $53,1 \pm 12,8$  лет. Продолжительность лапароскопической холецистэктомии с использованием устройства, не превышала длительность обычной ЛХЭ. Лапароскопическая резекция сигмовидной кишки с использованием устройства обычно длилась на 20-25 мин дольше, чем такая-же операция, где лапароскопической камерой управлял второй хирург.

Только у 2 из 20 прооперированных пациентов наблюдалось осложнение в виде поверхностной раневой инфекции. Помимо раневой инфекции, других осложнений в 2-х группах пациентов не было выявлено. Кроме того, не было обнаружено каких-либо проблем, связанных с работой технического устройства.

В качестве преимущества устройства оперирующий хирург отметил стабильность камеры и изображения на экране, в результате чего на глаза и руки специалиста приходилась меньшая нагрузка. Благодаря оптимизации ручных манипуляций для проведения операции достаточно было работы одного хирурга, второй выступал лишь в качестве технического ассистента. Это позволяет рассматривать данную роботизированную платформу, как перспективное средство, позволяющее уменьшить потребность в персонале, повысить комфортабельность и эффективность проведения операции для медицинских специалистов.

Также врачи отметили высокую надежность устройства, удобство в эксплуатации, малогабаритность, быстрое освоение и привыкание к работе с платформой. Управление камерой с помощью педальной установки было признано хорошим техническим решением: устройство дает возможность одинаково хорошо управлять лапароскопической камерой, как основному хирургу, так и ассистенту. Также устройство требовало минимального обслуживания. Стоимость роботизированного устройства составляет порядка 150 тысяч рублей, что в десятки раз ниже стоимости зарубежных аналогов и позволяет его рассматривать с точки зрения политики импортозамещения, как перспективную отечественную разработку для дальнейшей модерни-

зации устройства и широкого внедрения в лечебный процесс.

**Заключение.** Быстрое развитие робототехники и простота адаптации технологий к лапароскопическим манипуляциям обусловили принятие хирургическим сообществом роботизированной хирургии. Роботизированные процедуры быстро становятся стандартом лечения в современной медицине.

Роботизированные платформы интегрируют хирурга в операционное поле, позволяя при этом преодолевать недостатки лапароскопической хирургии. Использование роботов дает возможность перейти к методам малоинвазивного доступа в результате улучшения визуализации и осуществления расширенных манипуляций с тканями. Предлагаемое нами устройство управления хирургической камерой имеет значительные преимущества, включая снижение потребности в медицинских специалистах, уменьшение нагрузки на глаза хирурга, отсутствие необходимости в длительном обучении, снижение влияния на результаты операции таких физиологических ограничений, как естественный тремор рук и недостаточно точные движения, а также экономическую выгоду и соответствие политике импортозамещения.

#### **Выводы:**

1. Устройство управления хирургической камерой расширяет технические возможности хирурга, при проведении лапароскопических операций.
2. Устройство улучшает обзор внутренних органов, позволяя хирургу управлять камерой и визуализировать интересующие участки.
3. Преимуществом устройства является тактильная обратная связь при управлении камерой.
4. Предлагаемая роботизированная система снижает потребность в медперсонале: втором хирурге (ассистенте), медсестрах.
5. Время операции существенно не удлиняется и количество осложнений не превышает таковое по сравнению с традиционными хирургическими техниками.
6. По сравнению с открытым доступом, малоинвазивная эндоскопическая хирургия, в том числе и с применением устройства для управления хирургической камерой, обладает естественными преимуществами, заключающимися в уменьшении объема тканевого повреждения, снижением стресс-ответа органов, ранним восстановлением функции, сокращением сроков реабилитации и госпитализации, хорошим эстетическим эффектом.

#### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Глазунов В., Гаврилина Л., Филиппов Г., Швец П., Юдкин В. Разработка роботов-ассистентов для хирургических операций. // *Машиностроение и машиноведение.* – 2020. – № 4 (69). – С. 43-45.
2. Lane T. A short history of robotic surgery // *Ann R Coll Surg Engl.* – 2018. – V. 100 (6 sup). – PP. 5-7. DOI: 10.1308/rcsann.suppl1.5.
3. Kwoh Y. S., Hou J., Jonckheere E. A., Hayati, S. (1988). A robot with improved absolute positioning accuracy for CT guided stereotactic

- brain surgery. // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 1988. – Т. 35 (2). – PP. 153-160. DOI:10.1109/10.1354.
4. Слободин Ю. В. Лапароскопическая и роботическая хирургия рака желудка: состояние сегодня. // Еразийский онкологический журнал. – 2020. – Т. 8. – № 2. – С. 159-168. DOI: 10.34883/PI.2020.8.2.020.
  5. Marescaux J., Leroy J., Gagner M., Rubino F, Mutter D. (2001) Transatlantic robot- assisted telesurgery. // Nature. – 2001. – V. 413. – PP. 379-380.
  6. Bhandari M., Zeffiro T., Reddiboina M. Artificial intelligence and robotic surgery: current perspective and future directions. // Curr Opin Urol. – 2020. – V. 30 (1). – PP. 48-54. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000692.
  7. Терентьева К. И., Шестова Н. Ф. Использование робототехники в современной хирургии. // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2018. – № 3 (22). – Т. 4. – С. 82-84.
  8. Дмитриев А. Ю., Дашьян В. Г. Роботы в краниальной нейрохирургии, эволюция за 35 лет. // Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2022. – Т. 11 (2). – С. 355-363. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-2-355-363>.
  9. Лычагин А. В., Грицюк А. А., Рукин Я. А., Елизаров М. П. История развития робототехники в хирургии и ортопедии (Обзор литературы) // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2020. – Т. 1 (39). – С. 13-19. DOI: 10.17238/isnn2226-2016.2020.1.13-19.
  10. Павлов В. Н., Сафиуллин Р. И., Бакиев Р. Р., Гильманова Р. Ф., Урманцев М. Ф. Применение хирургической робот-системы при удалении опухоли орбиты (случай из практики) // Опухоли головы и шеи. – 2019. – Т. 9. – С. 80-84. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-80-84.
  11. Becker F., Morgül H., Katou S., Juratli M., Hölzen J. P., Pascher A., Struecker B. Z. Robotic Liver Surgery – Current Standards and Future Perspectives. // Gastroenterol. – 2021. – V. 59 (1). – PP. 56-62. DOI: 10.1055/a-1329-3067.
  12. Damani T., Ballantyne G. Robotic Foregut Surgery. // Surg Clin North Am. – 2020. – V. 100 (2). – PP. 249-264. DOI: 10.1016/j.suc.2019.11.002.
  13. Denning N. L., Kallis M. P., Prince JM. Pediatric Robotic Surgery // Surg Clin North Am. – 2020. – V. 100 (2). – PP. 431-443. DOI: 10.1016/j.suc.2019.12.004.
  14. Falagarío U., Veccia A., Weprin S., Albuquerque E. V., Nahas W. C., Carrieri G., Pansadoro V., Hampton L. J., Porpiglia F., Autorino R. Robotic-assisted surgery for the treatment of urologic cancers: recent advances // Expert Rev Med Devices. – 2020. – V. 17 (6). – PP. 579-590. DOI: 10.1080/17434440.2020.1762487.
  15. Mikhail D., Sarcona J., Mekhail M., Richstone L. Urologic Robotic Surgery. // Surg Clin North Am. – 2020. – V. 100 (2). – PP. 361-378. DOI: 10.1016/j.suc.2019.12.003.
  16. Moon A. S., Garofalo J., Koirala P., Vu M. T., Chuang L. Robotic Surgery in Gynecology. // Surg Clin North Am. – 2020. – V. 100 (2). – PP. 445-460. DOI: 10.1016/j.suc.2019.12.007.
  17. Jara R. D., Guerrón A. D., Portenier D. Complications of Robotic Surgery. // Surg Clin North Am. – 2020. – V. 100 (2). – PP. 461-468. DOI: 10.1016/j.suc.2019.12.008.
  18. Chen R., Rodrigues Armijo P., Krause C., Siu K. C., Oleynikov D. A comprehensive review of robotic surgery curriculum and training for residents, fellows, and postgraduate surgical education. // Surg Endosc. – 2020. – V. 34 (1). – PP. 361-367. DOI: 10.1007/s00464-019-06775-1.
  19. Thornblade L. W., Fong Y. J. Simulation-Based Training in Robotic Surgery: Contemporary and Future Methods. // Laparoendosc Adv Surg Tech A. – 2021. – V. 31 (5). – PP. 556-560. DOI: 10.1089/lap.2021.0082.
  20. Alip S. L., Kim J., Rha K. H., Han WK. Future Platforms of Robotic Surgery. // Urol Clin North Am. – 2022. – V. 49 (1). – PP. 23-38. DOI: 10.1016/j.ucl.2021.07.008.
  21. RU277586C1 (патент от 11.07.2022, Россия) // [Электронный источник] Доступно по адресу: <https://patents.google.com/patent/RU277586C1/ru?oq=%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%B5%D0%BD%D1%82+%E2%84%962775876> (ссылка активна: 20.12.2022).
  22. SK672020U1 (патент от 13.01.2021, Словакия) // [Электронный источник] Доступно по адресу: <https://patents.google.com/patent/SK672020U1/en?oq=SK672020> (ссылка активна: 20.12.2022).
  23. Alexander H. C., Bartlett A. S., Wells C. I., Hannam J. A., Moore M. R., Poole G. H., Merry AF. Reporting of complications after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review. // HPB (Oxford). – 2018ю – V. 20 (9). – PP. 786-794. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.03.004.

---

#### Сведения об авторах и дополнительная информация

Гаджиев Гаджи Ахадович, аспирант, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, [gadgy\\_gadgyev@mail.ru](mailto:gadgy_gadgyev@mail.ru).  
 Ионин Владимир Петрович, профессор, д. м. н, зав. кафедры общей и факультетской хирургии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия.  
 Васильев Павел Валерьевич, к. м. н, доцент кафедры общей и факультетской хирургии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия.  
 Статья поступила в редакцию 13.02.2023.

## ПОДГОТОВКА КАДРОВ ВЫСШЕЙ КВАЛИФИКАЦИИ ПО ПРОГРАММАМ ОРДИНАТУРЫ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»

Жмуров Владимир Александрович<sup>✉</sup>, Викулова Ксения Анатольевна,  
Соловьева Светлана Владимировна, Калинина Вера Леонидовна

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

✉ zhmurowva@yandex.ru

**Аннотация.** В работе представлены особенности разработки образовательных программ высшего образования – подготовка кадров высшей квалификации (ординатура) в соответствии с профессиональными стандартами специалистов здравоохранения и фармации для реализации Национального проекта «Здравоохранение» и Федерального проекта «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами». Представлены предложения по «модульной» подготовке специалистов по программам ординатуры на основе одноэтапных и дискретных ФГОС ВО нового поколения со сроками обучения от 1 до 5 лет для различных специальностей. Большое внимание уделено симуляционному обучению, которое позволяет осваивать практические навыки в соответствии с трудовыми функциями профессиональных стандартов. В программах содержится перечень профессиональных компетенций (ПК), которые также сопоставляются с трудовыми функциями профессиональных стандартов, а также с квалификационными требованиями, указанными в квалификационных справочниках по соответствующей должности или специальности.

**Ключевые слова:** программы ординатуры, федеральные государственные образовательные стандарты высшего образования, профессиональные стандарты, профессиональные компетенции

**Введение.** Национальные проекты в Российской Федерации, которые реализуются с 2019 года являются знаковым событием в жизни страны. Национальный проект «Здравоохранение» и входящие в него Федеральные проекты определили магистральный путь развития здравоохранения на многие годы. Для работы образовательных организаций медицинского и фармацевтического профиля, осуществляющих подготовку кадров для системы здравоохранения и фармации, важнейшим является Федеральный проект «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами».

Подготовка кадров высшей квалификации для системы здравоохранения ведется путем реализации программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре и по программам ординатуры. Образовательные программы ординатуры относятся к программам высшего образования и реализуются в строгом соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами высшего образования (ФГОС ВО). ФГОС ВО по программам ординатуры утверждаются Минобрнауки России по согласованию с Минздравом России (ч. 10 ст. 82 Федерального закона «Об образовании в Российской Федерации») [1].

В научной периодике достаточно широко обсуждаются проблемы подготовки кадров в аспирантуре

в России, чего нельзя сказать о программах ординатуры, проблематика высшего образования в ординатуре обсуждается не так широко [2, 3].

Подготовка по образовательным программам высшего образования – программам ординатуры (ОПОП ВО) обеспечивает приобретение обучающимися необходимого для осуществления профессиональной деятельности уровня знаний, умений и навыков, а также квалификации, позволяющей занимать определенные должности медицинских или фармацевтических работников (ч. 9 ст. 82 Федерального закона «Об образовании в Российской Федерации № 273-ФЗ от 29.12.2012 г.) Кроме того, необходимо отметить, что в соответствии с частью 7 ст. 11 Федерального закона «Об образовании в Российской Федерации» формирование требований ФГОС ВО в части результатов освоения образовательных программ профессионального образования в части профессиональных компетенций осуществляется на основе соответствующих профессиональных стандартов (при наличии). При этом, уже утвержденные ФГОС ВО нового поколения устанавливают только универсальные и общепрофессиональные компетенции, тогда как профессиональные компетенции должны определяться организацией самостоятельно на основе профессиональных стандартов, соответствующих области профессиональной деятельности выпускников (при наличии).

## TRAINING OF HIGHLY- QUALIFIED SPECIALISTS ACCORDING TO RESIDENCE PROGRAMS FOR SOLVING THE TASKS OF THE NATIONAL PROJECT «HEALTHCARE»

Zhmurov Vladimir A. , Vikulova Kseniya A., Solovyeva Svetlana V., Kalinina Vera L.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia  
 zhmurowva@yandex.ru

**Abstract.** *The paper presents the features of the development of educational programs of higher education – training of highly qualified personnel (residency) in accordance with the professional standards of health care and pharmacy specialists for the implementation of the National Healthcare Project and the Federal Project «Providing Medical Organizations of the Healthcare System with Qualified Personnel». Proposals are presented for the «modular» training of specialists in residency programs based on single-stage and discrete Federal State educational standards of HE of a new generation with training periods from 1 to 5 years for various specialties. Much attention is paid to simulation training, which allows to master practical skills in accordance with the labor functions of professional standards. The programs contain a list of professional competencies (PC), which are also compared with the labor functions of professional standards, as well as with the qualification requirements specified in the qualification reference books for the relevant position or specialty.*

**Keywords:** *residency programs, federal state educational standards of higher education, professional standards, professional competencies*

При этом из профессионального стандарта выделяется одна или несколько обобщенных трудовых функций (ОТФ) для формулирования профессиональных компетенции, необходимых к освоению выпускниками для решения медицинского типа задач профессиональной деятельности [4, 5].

В рамках Всероссийской научно-практической конференции «Непрерывное образование в России: состояние и перспективы» (сентябрь, 2021) представлены предложения по «модульной» подготовке специалистов по программам ординатуры на основе одноэтапных и дискретных ФГОС ВО нового поколения со сроками обучения от 1 года до 5 лет для различных специальностей. Следовательно, данные предложения требуют внесения изменений в Федеральный закон «Об образовании в Российской Федерации» от 29.12.2012 г. № 273-ФЗ (подготовлен проект).

**Цель работы:** дать сравнительную характеристику утвержденных федеральных государственных образовательных стандартов высшего образования нового поколения по программам ординатуры и обобщить опыт Тюменского ГМУ по формированию профессиональных компетенций в программах ординатуры по некоторым специальностям.

**Материал и методы.** Проведен сравнительный анализ программ подготовки кадров высшей квалификации (ординатура) в соответствии с Федеральными государственными образовательными стандартами высшего образования (ФГОС ВО) различных поколений (ФГОС ВО 2014 г., ФГОС ВО нового поколения от 30.06.2021 г., ФГОС ВО нового поколения от 02.02.2022 г.).

**Результаты исследования.** Проекты ФГОС ВО нового поколения по программам ординатуры для открытого обсуждения были представлены профессиональному сообществу в 2019 году. В июне 2021 года были опубликованы первые обновленные ФГОС ВО по семи специальностям ординатуры, на которые прием на обучение прекращается после 31.12.2021 года, а в феврале-марте

2022 года опубликованы ряд ФГОС ВО, на которые прекращается прием после 31.12.2022 года (таблица 1).

**Таблица 1** – Перечень ФГОС ВО нового поколения по специальностям программ ординатуры

ФГОС ВО нового поколения, утверждены Минобрнауки России от 30.06.2021 (зарегистрированы в Минюсте России от 28.07.2021)	ФГОС ВО нового поколения, утверждены Минобрнауки России от 02.02.2022 (зарегистрированы в Минюсте России от 11.03.2022)
срок получения образования – 2 года	
31.08.31 Гериатрия	31.08.26 Аллергология и иммунология
31.08.35 Инфекционные болезни	31.08.02 Анестезиология-реаниматология
31.08.18 Неонатология	31.08.36 Кардиология
31.08.09 Рентгенология	31.08.37 Клиническая фармакология
31.08.10 Судебно-медицинская экспертиза	31.08.42 Неврология
31.08.29 Гематология	31.08.43 Нефрология
	31.08.71 Организация здравоохранения и общественного здоровья
	31.08.58 Оториноларингология
	31.08.53 Эндокринология
	31.08.17 Детская эндокринология
	31.08.05 Клиническая лабораторная диагностика
	31.08.59 Офтальмология
	31.08.07 Патологическая анатомия
	31.08.45 Пульмонология
	31.08.11 Ультразвуковая диагностика
	31.08.12 Функциональная диагностика
срок получения образования – 3 года	
31.08.63 Сердечно-сосудистая хирургия	31.08.78 Физическая и реабилитационная медицина
Примечание:	
Прием на обучение по ФГОС ВО (2014) прекращается 31.12.2021	Прием на обучение по ФГОС ВО (2014) прекращается 31.12.2022

Структура и объем программы ординатуры по большинству специальностей, согласно утвержденным ФГОС ВО нового поколения отличаются, в зависимости от сроков получения образования по программе ординатуры (таблица 2).

**Таблица 2** – Структура и объем программы ординатуры в соответствии с ФГОС ВО нового поколения по специальностям программ ординатуры

Структура программы ординатуры		Объем программы ординатуры и ее блоков в з. е.	
		2 года	3 года
Блок 1	Дисциплины (модули)	не менее 42	не менее 54
	Обязательная часть		
	Часть, формируемая участниками образовательных отношений		
Блок 2	Практика	не менее 69	не менее 114
	Обязательная часть		
	Часть, формируемая участниками образовательных отношений		
	Типы производственной практики: • клиническая практика • научно-исследовательская практика		
Блок 3	Государственная итоговая аттестация (подготовка к сдаче и сдача государственного экзамена)	3	3
Объем программы ординатуры		120	180

При проектировании образовательных программ высшего образования – программ ординатуры в соответствии с ФГОС ВО нового поколения (2021, 2022) нами предложены следующие подходы.

Первоочередной задачей явилось проектирование новых учебных планов в соответствии с требованиями к структуре программы ординатуры ФГОС ВО (раздел 2). При формировании дисциплин (модулей) учебного плана программ ординатуры в *обязательную часть* (90% блока «Дисциплины») включаются дисциплины основной специальности и профильные дисциплины специальности, а также общие дисциплины (модули) для всех специальностей. К последним можно отнести дисциплины, направленные на освоение универсальных и общепрофессиональных компетенций, прописанных в каждом ФГОС ВО для всех специальностей ординатуры. Это следующие дисциплины (модули): Профессиональные коммуникации медицинского работника, Информационные технологии и информационная безопасность в здравоохранении, Организация здравоохранения и общественное здоровье, Правовые основы медицинской деятельности, Педагогика, Биомедицинская этика, Медицинская профилактика, Медицинская реабилитация, Онконастороженность, Паллиативная медицина, Обеспечение лекарственными препаратами, медицинскими изделиями при оказании медицинской помощи, Неотложные состояния.

Дисциплины в части, *формируемой участниками образовательных отношений* (10% блока «Дисциплины»), включают элективные дисциплины (модули), которые предполагают индивидуализацию образовательной траектории обучающегося в рамках углубленного клинического или научно-исследовательского характера.

Индивидуализация образовательной траектории при подготовке ординаторов возможна через освое-

ние факультативных дисциплин (модулей), перечень которых предложен разработчикам рабочих программ с учетом региональных потребностей, приоритетных направлений федерального и регионального здравоохранения, реализуемых политик Университета.

В блоке «Практики» (58% от общего объема образовательной программы) предусмотрены клиническая практика, научно-исследовательская практика (новый вид практики в ординатуре в соответствии с ФГОС ВО), симуляционные курсы по освоению общепрофессиональных и специальных профессиональных навыков и умений.

ФГОС ВО нового поколения устанавливают требования к результатам освоения программы ординатуры (раздел 3), сформулированными в виде отдельных категорий (групп) универсальных и общепрофессиональных компетенций выпускника. Так, универсальные компетенции направлены на формирование у выпускников-ординаторов системного и критического мышления, способности разработки и реализации проектов, командной работы и лидерства, коммуникации, самоорганизации и саморазвития (в том числе здоровьесбережение). Блок общепрофессиональных компетенций содержит три группы единых компетенций для всех специальностей – это деятельность в сфере информационных технологий, организационно-управленческая деятельность и педагогическая деятельность. Четвертая категория (группа) данного блока направлены на формирование компетенций у выпускников в области медицинской деятельности, содержащей различный набор компетенций в соответствии с трудовыми функциями соответствующих Профессиональных стандартов для отдельных специальностей.

Отдельной задачей, требующей системного подхода к ее решению явилось формулирование профессиональных компетенции и их соотнесение к типам задач профессиональной деятельности. Основные профессиональные компетенции были сформулированы на основе требований Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и обобщенных трудовых функций Профессиональных стандартов. Кроме того, при определении набора профессиональных компетенций учитывались приоритетные программы и направления развития в области здравоохранения и фармации.

Общие подходы по формулированию профессиональных компетенций для программ ординатуры в соответствии с новыми ФГОС ВО как опыт Тюменского ГМУ представлены в таблице 3.

Как следует из таблицы 3, нами предложены профессиональные компетенции (ПК) в соответствии с трудовыми функциями профессионального стандарта «Врач-инфекционист» (обобщенная трудовая функция А: Оказание медицинской помощи пациентам с инфекционными заболеваниями и (или) состояниями). Эти ПК включают освоение обучающимися навыков по диагностике, лечению и профилактике инфекционных заболеваний, научно-исследовательской работе, обе-



**Таблица 3** – Общие подходы к формулированию профессиональных компетенций ОПОП ВО – программ ординатуры (на примере специальности 31.08.35 Инфекционные болезни)

Тип задач профессиональной деятельности (ФГОС ВО)	Код компетенции	Наименование профессиональной компетенции выпускника
Медицинский	ПК-1	Способен осуществлять мероприятия, направленные на диагностику, лечение и профилактику инфекционных заболеваний и (или) состояниями, медицинскую реабилитацию пациентов Примечание: на основе обобщенной трудовой функции профессионального стандарта «Врач-инфекционист» (приказ Минтруда России от 14.03.2018 № 135н) [*]: ОТФ А. Оказание медицинской помощи пациентам с инфекционными заболеваниями и (или) состояниями
Научно-исследовательский	ПК-2	Способен к проведению научно-практических исследований в сфере инфекционных болезней
Организационно-управленческий	ПК-3	Способен к проведению организационно-управленческих мероприятий по обеспечению биологической безопасности населения и медицинских организаций при угрозе чрезвычайных ситуаций, военных конфликтов
Педагогический	ПК-4	Способен к организации и проведению мероприятий по обучению пациентов и населения методам самоконтроля, здоровьесбережения и профилактики в соответствии с порядками оказания медицинской помощи и клиническими рекомендациями
Научно-исследовательский	ПК-5	Способен к освоению и использованию новых цифровых технологий в профессиональной деятельности
Медицинский	ПК-6	Способен осуществлять профессиональную деятельность в соответствии с правовыми нормами, морально-нравственными и этико-деонтологическими принципами
	ПК-7	Способен применять основные принципы обеспечения лекарственными препаратами и медицинскими изделиями при оказании медицинской помощи
	ПК-8	Способен к оказанию паллиативной медицинской помощи пациентам с инфекционными заболеваниями и (или) состояниями и их последствиями

Примечание: \* – профессиональный стандарт «Врач-инфекционист». Режим доступа: свободный, <https://profstandart.rosmintrud.ru/obshchiiy-informatsionnyy-blok/natsionalnyy-reestr-professionalnykh-standartov/reestr-professionalnykh-standartov>.

спечению биологической безопасности населения, лекарственному обеспечению, оказанию паллиативной медицинской помощи и некоторые другие навыки.

Кроме того, ФГОС ВО по программ ординатуры устанавливают требования к условиям реализации программы ординатуры (раздел 4), включающие:

- общесистемные требования;
- требования к материально-техническому обеспечению;
- требования к учебно-методическому обеспечению;
- требования к кадровым условиям;
- требования к финансовым условиям;
- требования к применяемым механизмам оценки качества образовательной деятельности и подготовки обучающихся по программе ординатуры<sup>1</sup>.

**Заключение.** Таким образом, с 1 сентября 2022 года в Тюменском ГМУ реализуется новый этап профессионально-ориентированной подготовки специалистов по программам ординатуры в соответствии с одноэтапными ФГОС ВО нового поколения по семи специальностям: 31.08.09 Рентгенология, 31.08.10 Судебно-медицинская экспертиза, 31.08.17 Детская эндокринология, 31.08.18 Неонатология, 31.08.31 Гериатрия, 31.08.35 Инфекционные болезни, 31.08.63

1 Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования – подготовки кадров высшей квалификации по программам ординатуры по специальности 31.08.35 Инфекционные болезни. Режим доступа: свободный, [https://fgosvo.ru/uploadfiles//fgosvoord/310835\\_Infections.pdf](https://fgosvo.ru/uploadfiles//fgosvoord/310835_Infections.pdf).

Сердечно-сосудистая хирургия.

Реализация образовательных программ ординатуры в соответствии с предложенными изменениями позволит оценить эффективность подготовки специалистов, а также уточнить направления дальнейшей работы для решения задач Национального проекта «Здравоохранение». Предложения Тюменского медицинского университета, мы надеемся, позволят повысить эффективность подготовки кадров высшей квалификации для системы здравоохранения и фармации Российской Федерации.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бодров, А. В. Ординатура: на пути к новым федеральным государственным образовательным стандартам // Медицинское образование и профессиональное развитие. 2021. Т. 12, № 1. С. 125-140.
2. Калягин, А.Н., Орлова, И.В., Быков, Ю. Н. Ординатура как высшая форма подготовки квалифицированных врачей-специалистов // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. 2018. № 7. С. 12-15.
3. Алеманова, Г.Д., Попова, Л. Ю. Симуляционное обучение в практической подготовке специалиста высшей квалификации (ординатора-аллерголога-иммунолога) // Медицинское образование. Пути повышения качества. (IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием). Оренбург. 2022. С. 482-487.
4. Жмуров, В.А., Соловьева, С.В., Викулова, К.А., Калинина, В. Л. Особенности разработки образовательных программ ординатуры и ДПО в соответствии с профессиональными стандартами специалистов здравоохранения и фармации // Университетская медицина Урала. 2022. № 1. С. 35-37.

5. Жмуров, В.А., Соловьева, С.В., Викулова, К. А. Совершенствование образовательных программ ординатуры и ДПО – путь к повышению качества специалистов здравоохранения и фармации // Тенденции развития науки и образования. 2022. № 83. С. 185-188

---

**Сведения об авторах и дополнительная информация**

Жмуров Владимир Александрович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины, заместитель начальника управления по последипломному образованию, ORCID: 0000-0002-7228-6197, Author ID: 56806916100, zhmuovva@yandex.ru, Тюменский государственный медицинский университет.

Викулова Ксения Анатольевна, к. фарм. н., доцент, начальник управления подготовки кадров высшей квалификации, ORCID: 0000-0002-6733-3462, VikulovaKA@tyumsmu.ru, Тюменский государственный медицинский университет.

Соловьева Светлана Владимировна, д. м. н., доцент, проректор по молодежной политике и региональному развитию, ORCID: 0000-0001-8481-7664, Research ID: Z-5151-2019, SolovyevaSV@tyumsmu.ru, Тюменский государственный медицинский университет.

Калинина Вера Леонидовна, к. м. н., доцент, начальник управления постдипломного образования, ORCID: 0000-0002-8264-666X, KalininaVL@tyumsmu.ru, Тюменский государственный медицинский университет.

*Статья поступила в редакцию 16.12.2022.*

## ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА СПОСОБА АППЕНДЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Пашин Евгений Сергеевич, Аутлев Казбек Меджидович, Нистратова Анастасия Вадимовна, Антонова Ольга Олеговна, Ячменева Алёна Алексеевна, Кручинин Евгений Викторович✉

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия  
✉ drkru@mail.ru

**Аннотация.** Целью данного исследования было определение предпочтительной методики для выполнения аппендэктомии у пациентов с морбидным ожирением.

**Материалы и методы.** Ретроспективно были оценены больничные карты 58 пациентов с ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>, перенесших аппендэктомию по поводу острого флегмонозного аппендицита в период с 2018 года. Пациенты были разделены на 2 группы: основную ( $n = 27$ ), в которой выполнялась лапароскопическая аппендэктомия, и контрольную ( $n = 31$ ), где проводилась открытая аппендэктомия из доступа по Волковичу-Дьяконову. Регистрировались пол, возраст, ИМТ, сопутствующие заболевания, продолжительность операции, период госпитализации и различные виды осложнений. Данные были математически и статистически обработаны.

**Результаты.** В результате проведенного исследования было установлено, что при выполнении лапароскопической аппендэктомии укорачивалась продолжительность операции и статистически значимо снижалось количество койко-дней, а также наблюдалось отсутствие интра- и экстраабдоминальных осложнений и достоверно низкий риск развития раневых осложнений.

**Заключение.** Наиболее оптимальной методикой аппендэктомии при остром флегмонозном аппендиците у пациентов с морбидным ожирением является лапароскопическая за счет снижения риска развития постоперационных осложнений и укорочения времени операции и пребывания пациентов в стационаре.

**Ключевые слова:** лапароскопическая аппендэктомия, открытая аппендэктомия, морбидное ожирение, острый аппендицит, малоинвазивные технологии

**Актуальность.** В настоящее время острый аппендицит является наиболее распространенным показанием к неотложной хирургической помощи во всем мире, при этом стандартным методом лечения остается аппендэктомия – типовая операция длительностью менее одного часа, с низким риском постоперационных осложнений и низкой средней продолжительностью госпитализации, что делает ее безопасной для выполнения в амбулаторных условиях [6, 15].

Несмотря на то, что с тех пор, как Н. М. Волкович и П.И. Дьяконов разработали доступ для открытой аппендэктомии, прошло более 100 лет, этот доступ по-прежнему остается методом выбора для многих хирургов, оказывающих экстренную помощь пациентам с острым аппендицитом.


В настоящее время «золотым стандартом» в хирургической практике признана лапароскопия. В 1983 году Семм выполнил первую лапароскопическую аппендэктомию [19], и с тех пор вопрос наиболее предпочтительного доступа для данной операции является предметом многочисленных споров. Преимущество лапароскопического доступа в виде меньшей хирургической травмы, уменьшения койко-дней в стационаре, мень-

шей послеоперационной боли, быстрого возвращения к повседневной деятельности и лучшего косметического результата сделало этот доступ предпочтительным для большинства хирургов. Однако множество исследований на эту тему дали противоречивые результаты: некоторые из них продемонстрировали улучшение клинических результатов при лапароскопическом подходе [10, 13, 16], в то время как другие исследования показали незначительную клиническую пользу или отсутствие таковой вовсе [9, 11].

Однако длительное время противопоказанием для выполнения лапароскопической аппендэктомии служило морбидное ожирение – ожирение с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> при наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением, либо с ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> вне зависимости от осложнений [1, 3, 5].

В целом, вследствие распространяющейся гиподинамии и отсутствия рационального питания у большинства людей ожирение считается неинфекционной эпидемией XXI века [2, 4, 14]. Его растущая распространенность вызывает беспокойство из-за высокой корреляции между избыточной массой тела и хроническими заболеваниями, а также увеличением общей заболеваемости

## RATIONALE FOR SELECTION APPENDECTOMY METHOD IN PATIENTS WITH MORBID OBESITY

Pashin Evgeniy S., Autlev Kazbek M., Nistratova Anastasia V., Antonova Olga O., Yachmeneva Alyona A. Kruchinin Evgeniy V. 

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia  
 drkru@mail.ru

**Abstract.** *The aim of this study is to determine the preferred technique for performing appendectomy in patients with morbid obesity.*

**Materials and methods.** *The hospital records of 58 patients with BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> who underwent appendectomy for acute phlegmonous appendicitis since 2018 were retrospectively evaluated. The patients were divided into 2 groups: the main group (n = 27) in which laparoscopic appendectomy was performed and the control group (n = 31) that underwent an open appendectomy from the Volkovich-Dyakov approach. Gender, age, BMI, concomitant diseases, duration of surgery, period of hospitalization and various types of complications were recorded. The data were mathematically and statistically processed.*

**Results.** *The obtained data allows to develop that during laparoscopic appendectomy the duration of surgery was shortened, the number of days of hospital stay significantly decreased statistically, and there were no intra- and extraabdominal complications and a reliably low risk of wound complications as well.*

**Conclusion.** *The most optimal technique for appendectomy for acute phlegmonous appendicitis in patients with morbid obesity is laparoscopic appendectomy due to decreased risk of postoperative complications, shortened duration of surgery and the stay of patients in the hospital.*

**Keywords:** *laparoscopic appendectomy, open appendectomy, morbid obesity, acute appendicitis, minimally invasive technologies*

и смертности. У таких пациентов практически всегда отмечаются ассоциированные с ожирением заболевания, объединенные в понятие «метаболический синдром»: артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа, ишемическая болезнь сердца, желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, дегенеративные заболевания суставов, дислипидемия, синдром Пиквика, дыхательная недостаточность, бесплодие и другие [1]. Кроме того, пациенты, страдающие морбидным ожирением, подвергаются более высокому риску периоперационных хирургических и анестезиологических осложнений и требуют тщательной предоперационной оценки и послеоперационного наблюдения [5, 12].

С каждым годом число людей с избыточной массой тела только увеличивается, следовательно, хирургам всё чаще придется выполнять аппендэктомию у пациентов с ожирением. В настоящее время проведено небольшое количество исследований, посвященных наиболее оптимальному способу лечения острого аппендицита у данной категории лиц, поэтому разработка единого подхода к выбору метода операционного вмешательства является наиболее актуальной проблемой.

**Цель исследования.** Определить оптимальную методику для выполнения аппендэктомии у пациентов с морбидным ожирением.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на базе АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник»». Ретроспективно были оценены больничные карты 82 пациентов, перенесших аппендэктомию по поводу острого флегмонозного аппендицита в период с 2018 по 2022 год. В исследование не включались лица, ИМТ которых меньше 40 кг/м<sup>2</sup>, и которым была выполнена срединная лапаротомия по поводу перфоративного

аппендицита с развитием перитонита. Оставшиеся 58 пациентов были разделены на 2 группы: в контрольной группе проводилась открытая аппендэктомия из доступа по Волковичу-Дьяконову по поводу острого флегмонозного аппендицита, в основной – лапароскопическая аппендэктомия по поводу такого же диагноза. Регистрировались такие показатели, как: пол, возраст, ИМТ, ассоциированные с ожирением заболевания, продолжительность операции, количество койко-дней в стационаре, раневые осложнения, интра- и экстраабдоминальные осложнения.

В контрольную группу был отобран 31 пациент, из них 32% мужчин и 68% женщин, средний ИМТ составил 43,1 кг/м<sup>2</sup>, средний возраст – 38 ± 5,3 лет. В основную группу было включено 27 пациентов: 48% мужчин и 52% женщин, средний ИМТ которых 42,3 кг/м<sup>2</sup>, а средний возраст – 35 ± 6,4 лет (таблица 1). В обеих группах были отмечены ассоциированные с ожирением заболевания: сахарный диабет II типа наблюдался у 26% пациентов основной группы и у 32% контрольной, артроз коленных суставов регистрировался в 37% и 39% случаев соответственно, гипертоническая болезнь отмечалась в 90% случаев, а жировой гепатоз – в 100% случаев в обеих группах (таблица 2).

В основной группе использовался традиционный лапароскопический метод трех портов (параумбиликальный, надлобковый и левая подвздошная область). Брыжейка аппендикса, где проходит аппендикулярная артерия пересекалась биполярной электрокоагуляцией. На основание аппендикса накладывались 3 петли Рёдера (две проксимально, одна дистально), между ними аппендикс пересекался эндоскопическими ножницами, после чего извлекался из брюшной полости через надлобковый разрез. При наличии

выпота в брюшной полости проводилась аспирация электроотсосом.

В контрольной группе открытая аппендэктомия выполнялась из доступа по Волковичу-Дьяконову. Проводился разрез длиной 7-8 сантиметров через точку Мак-Бурнея параллельно паховой связке. После идентификации основания червеобразного отростка производилось лигирование аппендикулярной артерии и пережатие основания аппендикса зажимом, затем на него накладывалась лигатура из кетгута. Отросток пересекался дистальнее лигатуры. Культия отростка погружалась в слепую кишку кисетным швом, после чего накладывался Z-образный шов. При наличии выпота в брюшной полости проводилась аспирация электроотсосом, устанавливался трубчатый дренаж Редона через порт в левой подвздошной области.

В обеих группах не выполнялись какие-либо симультанные операции.

Результаты исследования подвергались математической и статистической обработке с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Данные выражались в виде процентного соотношения, среднего значения и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ), а достоверность различий в группах оценивалась по t-критерию Стьюдента, при этом различия считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В статистическом анализе возрастно-половых и антропометрических данных установлено, что между двумя группами не было достоверных различий по приведенным показателям, что позволяет нам говорить об однородности групп исследования и производить дальнейшее сравнение открытой и лапароскопической аппендэктомии (таблицы 1, 2).

**Таблица 1** – Сравнительная характеристика групп исследования

Группа	Пол		Возраст (лет)	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )
	Мужской	Женский		
Контрольная группа (n = 31)	10 (32%)	21 (68%)	38 ± 5,3	43,1 ± 2,8
Основная группа (n = 27)	13 (48%)	14 (52%)	35 ± 6,4	42,3 ± 2,3

**Таблица 2** – Сопутствующие патологии в группах исследования

Группа	Сахарный диабет II типа	Артроз коленных суставов	Гипертоническая болезнь	Жировой гепатоз
Контрольная группа (n = 31)	10 (32%)	12 (39%)	28 (90%)	31 (100%)
Основная группа (n = 27)	7 (26%)	10 (37%)	24 (90%)	27 (100%)

Анализ средней длительности оперативного вмешательства и средней продолжительности пребывания пациентов в больнице выявил, что оба показателя были более короткими в основной группе, в которой выполнялась лапароскопическая аппендэктомия, при этом количество койко-дней в стационаре достоверно

ниже почти вдвое (таблица 3). Меньшая продолжительность лапароскопических операций также отмечалась в ряде исследований [8, 10, 17]. У пациентов с морбидным ожирением толщина подкожно-жирового слоя заметно толще, что при открытой операции способно значительно затруднить визуализацию и увеличить время, необходимое для выполнения основных этапов хирургического вмешательства. Кроме того, при традиционной аппендэктомии область доступа значительно больше, что приводит к длительному заживлению тканей и, как следствие, к более продолжительному периоду госпитализации. Однако не исключено, что укорочение времени операции может быть обусловлено накопленным за долгие годы работы опытом специалистов МСЧ «Нефтяник», поскольку в данной клинике большая часть аппендэктомий выполняется именно лапароскопически.

**Таблица 3** – Продолжительность операции и периода госпитализации при выполнении открытой и лапароскопической аппендэктомии

Группа	Длительность операции (мин)	Количество койко-дней в стационаре
Контрольная группа (n = 31)	72 ± 11,4	8,6 ± 1,6
Основная группа (n = 27)	55 ± 13,8	4,3 ± 1,2 * p = 0,036

Примечание: \* – достоверность различий в сравнении показателей основной и контрольной групп ( $p \leq 0,05$ ).

Немаловажным фактором для определения методики выбора при остром аппендиците является количество осложнений. В данном исследовании проводилась оценка следующих групп осложнений: раневых (нагноения операционной раны, серомы, гематомы, лигатурные свищи), интраабдоминальных (аппендикулярный инфильтрат, локальные абсцессы брюшной полости, неограниченный перитонит) и экстраабдоминальных (нозокомиальная пневмония, тромбоэмболия легочной артерии). Так, было установлено, что общая частота встречаемости осложнений в контрольной группе достоверно превышала их частоту в основной группе (29,0% и 3,7% соответственно). В обеих группах отмечалось отсутствие интраабдоминальных осложнений, а при выполнении лапароскопической аппендэктомии также не регистрировались экстраабдоминальные осложнения. Между тем, у двух пациентов контрольной группы развилась постоперационная пневмония, что позволило заключить статистически более высокий уровень экстраабдоминальных осложнений при открытой аппендэктомии. Кроме того, при таком хирургическом вмешательстве наблюдалось увеличение количества раневых осложнений, представленных, в основном, нагноением операционных ран (таблица 4). Само по себе ожирение является хорошо известным фактором риска раневой инфекции, поэтому при малоинвазивном доступе, который обеспечивается лапароскопическим хирургическим вмешательством, количество таких осложнений практически отсутствовало

за счет небольшого размера операционных ран и, как следствие, снижения площади для возможной контаминации очага патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Аналогичные данные были получены в проведенных ранее исследованиях [6, 10, 13, 16, 18].

**Таблица 4** – Возникшие осложнения при выполнении открытой и лапароскопической аппендэктомии

Группа	Общее количество осложнений	Количество раневых осложнений	Количество интраабдоминальных осложнений	Количество экстраабдоминальных осложнений
Контрольная группа (n = 31)	9 (29,0%)	7 (22,6%)	0 (0,0%)	2 (6,4%)
Основная группа (n = 27)	1 (3,7%) * p = 0,000001	2 (6,4%) * p = 0,000009	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Примечание: \* – достоверность различий в сравнении показателей основной и контрольной групп ( $p \leq 0,05$ ).

Нельзя не сказать о таком преимуществе лапароскопической методики, как возможность полноценной ревизии органов брюшной полости. Это несет особую пользу при атипичном расположении червеобразного отростка или при заболеваниях, симулирующих острый аппендицит, таких как перфоративная язва желудка, дивертикул Меккеля или разрыв кисты яичника, которые в случае традиционного доступа могут быть диагностированы лишь при расширении доступа или переходе к срединной лапаротомии. Даже при типичном расположении отростка традиционный доступ у пациентов с морбидным ожирением является более травматичным по сравнению с пациентами без ожирения ввиду выраженного подкожно-жирового слоя. При лапароскопической же методике разрезы определяются диаметром троакаров и не зависят от выраженности подкожно-жирового слоя.

**Заключение.** Результаты нашего исследования показали, что предпочтительной методикой аппендэктомии при остром флегмонозном аппендиците у пациентов с морбидным ожирением, поступающих в экстренном порядке, является лапароскопическая. При таком малоинвазивном хирургическом вмешательстве сокращается общее время операции, продолжительность пребывания пациентов в стационаре, а также практически отсутствуют раневые и экстраабдоминальные осложнения, а интраабдоминальных не наблюдается вовсе. Вместе с тем, лапароскопия дает лучшие косметические результаты. Тем не менее, открытая аппендэктомия, как стандартный и привычный способ оперативного вмешательства, может оставаться методом выбора при отсутствии необходимого оборудования и квалификации медицинского персонала.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кручинин Е. В., Аутлев К. М., Ахундова Ш. А., Хашимов Б. Б. Патогенетические аспекты морбидного ожирения (обзор литературы) // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т. 18, № 4. С. 194-197.
2. Кручинин Е. В., Аутлев К. М., Янин Е. Л. Обоснование выбора операции у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2 типа // Анналы хирургии. 2014. № 4. С. 30-33.
3. Янин Е. Л., Аутлев К. М., Кручинин Е. В. Качество жизни больных морбидным ожирением после хирургического лечения // Медицинская наука и образование Урала. 2009. Т. 10, № 2. С. 100-102.
4. Al Kibria G. M. Prevalence and factors affecting underweight, overweight and obesity using Asian and World Health Organization cutoffs among adults in Nepal: Analysis of the Demographic and Health Survey 2016//Obes Res Clin Pract. 2019. Vol. 13, № 2. P. 129-136. doi:10.1016/j.orcp.2019.01.006
5. Brondeel K. C., Lakatta A. C., Torres G. B. Physiologic and pharmacologic considerations in morbid obesity and bariatric anesthesia//Saudi J Anaesth. 2022. Vol. 16, № 3. P. 306-313. doi:10.4103/sja.sja\_185\_22.
6. Ciarrocchi A., Amicucci G. Laparoscopic versus open appendectomy in obese patients: A meta-analysis of prospective and retrospective studies//J Minim Access Surg. 2014. Vol. 10, № 1. P. 4-9. doi:10.4103/0972-9941.124451.
7. Clarke T., Katkhouda N., Mason R. J. и др. Laparoscopic versus open appendectomy for the obese patient: A subset analysis from a prospective, randomized, double-blind study//Surg Endosc. 2011. Vol. 25. P. 1276-1280. doi:10.1007/s00464-010-1359-5.
8. Corneille M. G., Steigelman M. B., Myers J. G. и др. Laparoscopic appendectomy is superior to open appendectomy in obese patients//Am J Surg. 2007. Vol. 194, № 6. P. 877-881. doi:10.1016/j.amjsurg.2007.08.043.
9. Ignacio R.C., Burke R., Spencer D., Bissell C. и др. Laparoscopic versus open appendectomy: what is the real difference? Results of a prospective randomized double-blinded trial//Surg Endosc. 2004. Vol. 18. P. 334-337. doi:10.1007/s00464-003-8927-x.
10. Katar M.K., Başer M., Ersoy P. E. Appendectomy in Patients with Morbid Obesity: Laparoscopic versus Conventional Technique // Med Sci Monit. 2020. Vol. 26. doi:10.12659/MSM.928067.
11. Katkhouda N., Mason R. J., Towfigh S., Gevorgyan A. и др. Laparoscopic versus open appendectomy: a prospective randomized double-blind study // Ann Surg. 2005. Vol. 242. P. 439-450. doi:10.1097/01.sla.0000179648.75373.2f.
12. Kruchinin E. V., Autlev K. M., Yanin E. L., Hashimov B. V. и др. Rationale of operation choice in patients with morbid obesity and diabetes mellitus type 2 // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2017. Vol. 9, № 8. P. 1355-1357.
13. Masoomi H., Nguyen N. T., Dolich M. O., Wikholm L. и др. Comparison of laparoscopic versus open appendectomy for acute nonperforated and perforated appendicitis in the obese population // Am J Surg. 2011. Vol. 202, № 6. P. 733-739. doi:10.1016/j.amjsurg.2011.06.034.
14. Mbogori T., Kimmel K., Zhang M., Kandiah J. и др. Nutrition Transition and Double Burden of Malnutrition in Africa: A Case Study of Four Selected Countries With Different Social Economic Development // AIMS Public Health. 2020. Vol. 7, № 3. P. 425-439. doi:10.3934/publichealth.2020035.
15. Milewicz M., Michalik M., Ciesielski M. A prospective, randomized, unicenter study comparing laparoscopic and open treatments of acute appendicitis // Surg Endosc. 2003. Vol. 17, № 7. P. 1023-1028. doi:10.1007/s00464-002-9112-3.
16. Olmi S., Magnone S., Bertolini A., Croce E. Laparoscopic versus open appendectomy in acute appendicitis: a randomized prospective study // Surg Endosc. 2005. Vol. 19, № 9. P. 1193-1195. doi:10.1007/s00464-004-2165-8.
17. Özozan Ö. V., Güldoğan C. E., Gündoğdu E., Özmen M. M. Obesity and appendicitis: Laparoscopy versus open technique // Turk J Surg. 2020. Vol. 36, № 1. P. 105-109. doi:10.5578/turkjsurg.4714.

18. Sauerland S., Jaschinski T., Neugebauer E. A. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis // Cochrane Database Syst Rev. 2010. № 10. doi:10.1002/14651858.CD001546.pub3.
19. Semm K. Endoscopic appendectomy // Endoscopy. 1983. Vol. 15, № 2. P. 59-64. doi:10.1055/s-2007-1021466.

---

**Сведения об авторах и дополнительная информация**

Пашин Евгений Сергеевич, врач-хирург, соискатель кафедры хирургии и урологии с курсом эндоскопии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Аутлев Казбек Меджидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии и урологии с курсом эндоскопии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Нистратова Анастасия Вадимовна, студент 3 курса института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Антонова Ольга Олеговна, студент 3 курса института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Ячменева Алёна Алексеевна, студент 3 курса института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Кручинин Евгений Викторович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Источник финансирования. Авторы декларируют об отсутствии источника финансирования.

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

*Статья поступила в редакцию 20.03.2023.*

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Сафиуллина Земфира Мидхатовна<sup>1✉</sup>, Серещева Алевтина Хайдаровна<sup>2</sup>,  
Козлов Александр Анатольевич<sup>1</sup>, Петренко Игорь Валерьевич<sup>3</sup>, Ефанов Алексей Юрьевич<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

<sup>2</sup> Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Россия

<sup>3</sup> Многофункциональный клиничко-диагностический центр «Эндос», Тюмень, Россия

✉ safiullina@tokb.ru

**Аннотация.** В статье приводится клинический случай тромбоза легочной артерии. Обсуждаются сложности дифференциальной диагностики тромбоза легочной артерии с острым коронарным синдромом (ОКС) при наличии ангинозоподобных болей в грудной клетке и особенности лечения тромбоза легочной артерии высокого риска.

**Ключевые слова:** тромбоз легочной артерии, дифференциальная диагностика с ОКС

**Актуальность.** Проблема тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) остается острой и актуальной на протяжении многих лет в связи с ростом распространенности венозных тромбозов, высокой смертностью от острой тромбоза легочной артерии.

Согласно данным ряда авторов ежегодно в РФ происходит около 240 000 случаев тромбоза глубоких вен нижних конечностей, из которых до 100 000 может осложниться ТЭЛА [1]. ТЭЛА диагностируется у 15-20 на 1000 госпитализированных в условиях многопрофильного стационара, включая пациентов хирургического профиля по данным Российской ассоциации флебологов [1].

Проблемы своевременной диагностики ТЭЛА связаны с необходимостью проводить сложную дифференциальную диагностику с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, выявлять все возможные предрасполагающие факторы риска и определять основные патофизиологические механизмы возникновения и предикторы исходов ТЭЛА [2].

**Цель.** Демонстрация клинического наблюдения пациентки с острой массивной двухсторонней тромбозом легочной артерии, определение особенностей клинического течения.

**Материалы и методы:** использован общенаучный метод: эмпирический метод с комплексным обследованием пациентки с идиопатической формой легочной гипертензии, ретроспективный анализ истории болезни, анализ литературы, обобщение и систематизация теоретических данных.

**Результаты исследования.** Пациентка Х., 1969 года рождения, находилась в стационаре ОКБ № 1 с 21.11.2021 г. 17:15 по 24.11.2021 г. с диагнозом: Основной: I26.9 Острая массивная двухсторонняя ТЭЛА. Тромбоз глубоких вен левой нижней конечности. Сопутствующие: I11.9 Артериальная гипертензия III

стадии, 3 степени, риск 4. E66.0 Ожирение 3 ст. I50.9 ХСН 2А (NYHA ФК 3). E14.9 Сахарный диабет 2 типа инсулиннепотребный.

Предъявляла жалобы при поступлении на давящие боли за грудиной, продолжительностью до 5 мин, купирующиеся самостоятельно в покое и при приеме 1 дозы нитроглицерина, рецидивирующие в течение суток, выраженную одышку в покое, усиливающуюся при минимальной физической нагрузке, в горизонтальном положении. Курение: отрицает.

Анамнез заболевания: давящие боли за грудиной и одышка при ходьбе более 100 м впервые отмечала с 2018 г. При обследовании у кардиолога по данным суточного мониторирования ЭКГ были выявлены неспецифические изменения сегмента ST, в поликлинике по месту жительства первоначально был выставлен диагноз ИБС, но при проведении коронароангиографии (2018 г.) – интактные коронарные артерии. В течение многих лет в анамнезе гипертоническая болезнь с максимальными цифрами АД до 200/100 мм рт. ст., удовлетворительное самочувствие при 120/80 мм рт. ст. Нарушения сердечного ритма отрицает. Регулярно принимает аспирин 100 мг, нифедипин 30 мг 1 раз в день, периндоприл 8 мг, моксонидин 0.4 мг, аторвастатин. Ухудшение состояния с 19.10.2021 г, когда на фоне стресса отметила появление давящих болей за грудиной, нарастание одышки. В последующем боли в грудной клетке не рецидивировали. 20.11.21 г. отметила появление давящих болей за грудиной, продолжительностью 5-10 мин, купирующиеся самостоятельно в покое, или при приеме нитроглицерина, нарастание одышки, ощущение нехватки воздуха в горизонтальном положении, появление одышки в покое. Болевой синдром рецидивировал в течение дня.

Вызвала СМП. Догоспитально оказана помощь: фуросемид 40 мг, перлинганит 1 мл на физ растворе.



## CLINICAL CASE OF PULMONARY EMBOLISM

Safiullina Zemfira M.<sup>1</sup>, Sereshcheva Alevtina H.<sup>2</sup>, Kozlov Aleksandr A.<sup>1</sup>, Petrenko Igor V.<sup>3</sup>, Efanov Aleksei Yu.<sup>1</sup><sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia<sup>3</sup> Multifunctional clinical and diagnostic center «Endos», Tyumen, Russia

✉ safiullina@tokb.ru

**Abstract.** *The article presents a clinical case of pulmonary embolism. The difficulties of differential diagnosis of pulmonary embolism with acute coronary syndrome (ACS) in the presence of angina-like chest pain and features of treatment of high-risk pulmonary embolism are discussed.*

**Keywords:** *pulmonary embolism, differential diagnosis with ACS*

При осмотре БСМП сатурация кислорода 88%, на фоне кислородотерапии выросла до 95%.

Доставлена в приемное отделение ГБУЗ ТО «ОКБ № 1». При осмотре SaO<sub>2</sub> на фоне кислородотерапии увеличилась до 99%, одышка в покое не отмечалась. При обследовании параклинически Д-димер 4,05 мкг/мл, МСКТ- ангиопульмонографии: массивная тромбоэмболия. Госпитализирована в кардиохирургическое отделение № 1 для дальнейшего обследования и лечения.

Анамнез жизни: СД 2 типа, принимает метформин 1000 мг 2 раза в день. Коронавирусной инфекцией не болела. Вакцинирована (со слов пациентки в 07.2021 г.).

Аллергологический анамнез – отмечает возникновение «удушья» на бисопролол.

Объективный статус (при поступлении): Общее состояние: тяжелое. Сознание: ясное. Питание: повышенное. ИМТ 62,5 кг/м<sup>2</sup>. Ожирение: ожирение третьей степени. Температура тела: 36,6 °С. Слизистые: чистые, цианоз губ. Кожные покровы: физиологической окраски, эриматозная сыпь левой голени. Лимфоузлы: интактные. Периферические отеки: умеренные отеки до уровня колен. Щитовидная железа: обычных размеров. Число дыханий в минуту: 18 в 1 мин. Сатурация: на инсуляции O<sub>2</sub> – 97-99%. Дыхание через нос: свободное. Форма грудной клетки: нормостеническая. Пальпация грудной клетки: безболезненная. Голосовое дрожание: нормальное. Дыхание: везикулярное. Хрипы: нет. Характер одышки: в покое. ЧСС: 63 в мин. Пульс: ритмичный. АД на правой руке: 130/70 мм рт. ст. Тоны сердца: ритмичные, приглушенные. Шумы сердца: не выслушиваются. Пульсация на периферических артериях: определяется. Шум трения перикарда: нет. Язык: влажный. Зев: без гиперемии. Живот: мягкий, безболезненный. Селезенка: не пальпируется. Печень: пальпации не доступна из-за выраженного подкожно-жирового слоя. Перитонеальные симптомы: отрицательные. Стул: оформленный. Почки: перкуссия безболезненная. Мочеиспускание: свободное. Диурез: адекватный.

Локальный статус (при поступлении): нижние конечности теплые. Отек обеих нижних конечностей. Пульс на стопах сохранен. Гиперпигментация кожного покрова по медиальной поверхности голени обеих нижних конечностей.

Проведено лечение: эластическая компрессия нижних конечностей, раствор нитроглицерина в/в капельно, пероральные антикоагулянты – эноксапарин 1 мг/кг веса подкожно 2 раза в день.

*Результаты обследования.*

Общий анализ крови от 21.11.2021: гематокрит (HCT) 40,4%; эозинофилы (EOS%) 3,5%; незрелые гранулоциты (IG) 0,03×10<sup>9</sup>/л; незрелые гранулоциты (IG%) 0,3%; лейкоциты (WBC) 9,91×10<sup>9</sup>/л; эритроциты (RBC) 4,84×10<sup>12</sup>/л; гемоглобин (HGB) 141 г/л; средний объем эритроцитов (MCV) 83,5 фЛ; среднее содержание гемоглобина (MCH) 29,1 ПГ; средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC) 349 г/л; тромбоциты (PLT) 193×10<sup>9</sup>/л; коэффициент анизотропии эритроцитов (RDW-CV) 14,4%; ширина распределения тромбоцитов (PDW) 13,8 фЛ; тромбоцитрит (PCT) 0,2%; средний объем тромбоцитов (MPV) 11,3 фЛ; процент базофилов (BASO%) 0,5%; процент моноцитов (MONO%) 7,6%; процент лимфоцитов (LYM%) 31,8%; процент нейтрофилов (NEU%) 56,6%; базофилы (BASO) 0,05×10<sup>9</sup>/л; эозинофилы (EOS) 0,35×10<sup>9</sup>/л; лимфоциты (LYM) 3,15×10<sup>9</sup>/л; моноциты (MONO) 0,75×10<sup>9</sup>/л; нейтрофилы (NEU) 5,61×10<sup>9</sup>/л.

КЩС ВЕНА от 21.11.2021: буферные основания ВВ 45,6 ммоль/л; Н+ 41,6 нмоль/л; Cl – (хлор) 104,5 ммоль/л; AnGap (анионный интервал) 17,3 ммоль/л; сHCO<sub>3</sub> – вена 22,7 ммоль/л; Osm – вена 282 мосм/кг; Hct (Гематокрит) – вена 43,8%; оксигенированный гемоглобин (O<sub>2</sub>Hb) 71,2%; метгемоглобин 0,8%; насыщение кислородом (SO<sub>2</sub>) 72,7%; RnHb (HnHb) – вена 26,7%; COHb – вена 1,4%; t Hb – вена 142,5 г/л; pH / концентрация ионов водорода 7,381; pCO<sub>2</sub>/ парциальное давление углекислого газа 39,1 мм рт. ст.; O<sub>2</sub> st 14,2 vol %; сHCO<sub>3</sub> st 22,6 ммоль/л; BE ecf (избыток буферных оснований во внеклеточной жидкости) – 2,4 ммоль/л; BE (b) (избыток буферных оснований в крови) – 2,1 ммоль/л; лактат (кровь венозная) 2,5 ммоль/л; глюкоза 7,6 ммоль/л; Na+ / Натрий/ 140,1 ммоль/л; pHst 7,375 1; K+ / Калий/ 4,4 ммоль/л; CA ++ (Кальций ионизированный) 1,18 ммоль/л; % sO<sub>2</sub> с 72,7%; pO<sub>2</sub> / парциальное давление кислорода 39,5 мм рт. ст.

COVID-19 AG от 21.11.2021: на антиген SARS-CoV-2 (COVID-19 Ag) 0 отрицательный.

Д-димер от 21.11.2021: 4,05 мкг/мл.

Тропонин I от 21.11.2021: 0,084 нг/мл.

Эхокардиография от 21.11.2021: трикуспидальный стеноз 2; аортальный стеноз 2; КДР 4,8 см; КСР 3,3 см; Объем ЛП 65 мл; Размер ЛП 3,8 см; Трикуспидальная регургитация Рег. (+): 1 степень; ФВ по Teichholz 60%; Митральная регургитация Рег. (+): 1 степень;

АЛТ от 21.11.2021: 14,6 ед/л.

АСТ от 21.11.2021: 11,5 ед/л.

Билирубин общий от 21.11.2021: 6,9 мкмоль/л.

Билирубин прямой от 21.11.2021: 2,6 мкмоль/л.

Креатинин от 21.11.2021: 114 мкмоль/л.

КФК МВ от 21.11.2021: креатинфосфокиназа-МВ 16,4 ед/л.

Мочевина в крови от 21.11.2021: мочевина 7,4 ммоль/л;

Общий белок от 21.11.2021: 65,9 г/л.

Холестерин от 21.11.2021: 3,96 ммоль/л.

Экспресс-диагностика сифилиса реакцией микропреципитации (РМП) от 21.11.2021: сифилис РМП отрицательный.

КЩС вена от 21.11.2021: СОНb – вена 1%; RHb (HHb) – вена 22,1%; Насыщение кислородом (SO<sub>2</sub>) 77,5%; метгемоглобин 0,7%; оксигенированный гемоглобин (O<sub>2</sub>Hb) 76,1%; Hct (Гематокрит) – вена 43,3%; Osm – вена 285 мосм/кг; t Hb – вена 142,7 г/л; K<sup>+</sup>/калий/ 4,6 ммоль/л; сHCO<sub>3</sub> – вена 21,8 ммоль/л; AnGap (анионный интервал) 22,7 ммоль/л; Cl – (хлор) 102,8 ммоль/л; H<sup>+</sup> 43,7 нмоль/л; буферные основания BV 44,4 ммоль/л; pH / концентрация ионов водорода 7,36; pO<sub>2</sub> / парциальное давление кислорода 44 мм рт. ст.; % sO<sub>2</sub> с 77,1%; СА<sup>++</sup> (кальций ионизированный) 1,196 ммоль/л; Na<sup>+</sup>/натрий/ 142,7 ммоль/л; глюкоза 6 ммоль/л; лактат (кровь венозная) 2,4 ммоль/л; BE (избыток буферных оснований в крови) – 3,3 ммоль/л; BE ecf (избыток буферных оснований во внеклеточной жидкости) – 3,6 ммоль/л; сHCO<sub>3</sub> st 21,6 ммоль/л; O<sub>2</sub> ст 15,2 Vol %; pHst 7,357 1; pCO<sub>2</sub>/ парциальное давление углекислого газа 39,5 мм рт. ст.

Определение группы крови АВО от 21.11.2021: группа крови В (III) третья; резус-положительный.

Коагулограмма (ПТИ/МНО, АЧТВ, фибриноген) от 21.11.2021: протромбиновый индекс 101%; АЧТВ 0,0 СЕК; фибриноген 366 MG/DL; МНО 1 1; протромбиновое время, сек 13,1 сек;

КЩС ВЕНА от 22.11.2021: BE ecf (избыток буферных оснований во внеклеточной жидкости) – 2,3 ммоль/л; СОНb – вена 1,1%; RHb (HHb) – вена 29,1%; насыщение кислородом (SO<sub>2</sub>) 70,4%; метгемоглобин 0,7%; оксигенированный гемоглобин (O<sub>2</sub>Hb) 69,2%; Hct (гематокрит) – вена 42,5%; Osm – вена 280 мосм/кг; t Hb – вена 137,1 г/л; сHCO<sub>3</sub> – вена 22,4 ммоль/л; AnGap (анионный интервал) 17,6 ммоль/л; Cl – (хлор) 103,9 ммоль/л; H<sup>+</sup> 39,5 нмоль/л; pCO<sub>2</sub>/ парциальное давление углекислого газа 36,7 мм рт. ст.; pH / Концентрация ионов водорода 7,403; pO<sub>2</sub> / парциальное давление кислорода 36,9 мм рт. ст.; % sO<sub>2</sub> с 70,3%; СА<sup>++</sup> (кальций ионизированный) 1,119 ммоль/л; K<sup>+</sup> /Калий/ 4,7 ммоль/л; Na<sup>+</sup> /Натрий/ 139,2 ммоль/л; глюкоза 6,9 ммоль/л; лактат (кровь

венозная) 2 ммоль/л; BE (b) (избыток буферных оснований в крови) – 1,9 ммоль/л; сHCO<sub>3</sub> st 22,8 ммоль/л; pHst 7,38 1; BV (буферные основания) 45,6 ммоль/л;

АЧТВ от 22.11.2021: 32,5 сек.

Натрий-уретический пептид от 22.11.2021: 987,6 пг/мл.

Эхокардиография от 22.11.2021: трикуспидальная регургитация Рег. (+): 1 степень, PG TR = 31 mmHg; СДЛА 36 мм рт. ст.; Аортальный стеноз 2; Трикуспидальный стеноз 2.

COVID-19 от 22.11.2021: коронавирус (COVID-19) отрицательно.

Эхокардиография от 21.11.2021: митральный клапан: створки тонкие; Рег. (+): 1 степень; Восходящая аорта: стенки уплотнены; Размер основания аорты: 2,0 см; Размер восходящей аорты: 2,5 см; Аортальный клапан: створки уплотнены, Р град. 6,2 мм рт. ст.; Трикуспидальный клапан: створки тонкие, Р град. 25 мм рт. ст.; Рег. (+): 1 степень; Объем ЛП в в режиме: 65; Правый желудочек в диастолу: 2,9 см; Конечный диастолический размер: 4,8; Конечный систолический размер: 3,3; КДО: 107 мл; КСО: 43 мл; УО: 64 мл; Фракция выброса: 60; Толщина МЖП в диастолу: 1,4 см; Толщина задней стенки ЛЖ: 1,2 см; Дополнительные особенности эхокардиограммы: Визуализация затруднена (избыточная масса тела!); Заключение: Эхопризнаки атеросклероза аорты. Гипертрофия стенок ЛЖ; Правый желудочек в В режиме: 2,9 см; Левое предсердие в Врежиме: 3,8.

Лучевая диагностика от 21.11.2021: проведена МСКТ-ангиография ствола легочной артерии и ветвей легочной артерии в высокоразрешающем режиме с толщиной срезов 0,6 мм, без ЭКГ-синхронизации. При анализе использовались 3D MIP и MPR реконструкции. Ствол легочной артерии до 28 мм. Легочные артерии: правая до 19 мм, левая до 20 мм. В проекции бифуркации легочной артерии определяется линейный тромб «наездник», с переходом на правую и левую ветви легочной артерии. На уровне бифуркации долевых ветвей, в просвете обширный дефект контрастирования, перекрывающий просвет на 2/3, с распространением на долевые и сегментарные ветви с признаками суб- и окклюзии; слева – на уровне бифуркации на долевые артерии определяется внутрисветовый тромб, с распространением на долевые и сегментарные ветви, с признаками суб- и окклюзии. В легочной ткани очаговых, инфильтративных изменений не выявлено. Заключение: Массивная ТЭЛА.

УЗДГ вен нижних конечностей от 22.11.2021: обследование: УЗДГ вен нижних конечностей; Визуализация затруднена. Осмотр в палате реанимации на портативном аппарате. Вынужденное положение тела. Обозначения: ОБВ – общая бедренная вена, ПБВ – поверхностная бедренная вена, ГБВ – глубокая бедренная вена, ПКВ – подколенная вена, ЗББВ – задняя большеберцовая вена, ПББВ – передняя большеберцовая вена, БПВ – большая подкожная вена, МПВ – малая подкожная вена Глубокие вены правой нижней конечности

проходимы на всем протяжении, стенки тонкие сжимаемы, кровоток фазный, тромбов нет. Эхогенность стенок не изменена. Слева ОБВ, в/3 и ср/3 ПБВ проходимы, тромбов нет. В просвете н/3 ПБВ и ПКВ лоцируются гиперэхогенные тромботические массы, без видимой флотации. Глубокие вены голени слева проходимы, тромбов нет. БПВ справа расширена до 0,45 см, ход прямолинейный, проходима, сжимаема, тромбов нет. БПВ слева расширена до 0,46 см, ход прямолинейный, проходима, сжимаема, тромбов нет. МПВ справа и слева расширены до 0,3 см, ход прямолинейный, тромбов нет. Слева на голени лимфостаз. ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Тромбоз н/3 ПБВ и ПКВ слева;

Эхокардиография от 22.11.2021: Трикуспидальный клапан: створки тонкие; Рег. (+): 1 степень, PGr TR = 31 mmHg; Расчетное систолическое ДЛА: 36; Дополнительные особенности эхокардиограммы: ПП в В-режиме 5,1×3,4 см; Правый желудочек в М режиме: 2,5 см.

Электрокардиография от 22.11.2021: Заключение: Синусовый ритм с ЧСС 56 в мин. Не исключаются нагрузка/дилатация/гипертрофия левого желудочка с нарушением процессов реполяризации нижней, боковой стенок.

Узи органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 23.11.2021: особые отметки: Визуализация крайне затруднена!; Правая доля печени: 16,4 см; Левая доля печени: 7,9 см; Контур печени: четкий, ровный; Структура печени: диффузно-неоднородная; Эхогенность печени: повышена, затухание сигнала в дистальном отделе; Портальная вена: 1,2 см; Желчный пузырь: 8,4×2,7 см; Толщина стенки желчного пузыря: 0,36 см; Форма желчного пузыря: овальная; Структура стенки желчного пузыря: однородная; Эхогенность стенки желчного пузыря: повышена; Содержимое желчного пузыря: однородное; Холедох: не расширен; Внутривенные протоки: не расширены; Поджелудочная железа: не лоцируется; Размеры селезенки: 10,7×4,6 см; Форма селезенки: серповидная; Контур селезенки: четкий, ровный; Эхоструктура селезенки: однородная, обычной эхогенности; Размеры правой почки: 10,7×4,1 см; Толщина паренхимы правой почки: 1,4 см; Расположение правой почки: расположена типично; Структура правой почки: однородная, контуры четкие, ровные, при дыхании подвижна; Эхогенность паренхимы правой почки: не изменена; Форма правой почки: обычная; ЧЛС правой почки: не расширена; Размеры левой почки: 10,1×4,6 см; Толщина паренхимы левой почки: 1,6 см; Расположение левой почки: расположена типично; Структура левой почки: однородная, контуры четкие, ровные, при дыхании подвижна; Эхогенность паренхимы левой почки: не изменена; Форма левой почки: обычная; ЧЛС левой почки: не расширена; Наличие свободной жидкости в брюшной полости: нет; Заключение: Гепатомегалия. Диффузные изменения печени. Жировой гепатоз. УЗ-признаки хронического холецистита; Выполнено интервенционное вмешательство: Нет; Направлен на морфологическое исследование: Нет.

УЗДГ артерий нижних конечностей от 23.11.2021: обследование: УЗДГ артерий нижних конечностей; (Обозначения: ОБА – общая бедренная артерия, ГБА – глубокая бедренная артерия, ПБА – поверхностная бедренная артерия, ПКА – подколенная артерия, ЗББА – задняя большеберцовая артерия, ПББА – передняя большеберцовая артерия.) Диаметр артерий в пределах нормы. Аневризматических расширений не выявлено. Дифференцировка КИМ на слоистую фрагментарно утрачена. Стенки артерий умеренно утолщены. Гемодинамически значимых стенозов не выявлено. Кровоток справа и слева определяется на всем протяжении: в ОБА, ГБА, ПБА, ПКА, ЗББА, ПББА, артериях тыла стопы магистрального типа. ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Начальные признаки атеросклероза артерий нижних конечностей;

Объективный статус (при выписке): Общее состояние: удовлетворительное. Сознание: ясное. Питание: повышенное. Температура тела: 36,4 °С. Слизистые: чистые, влажные. Кожные покровы: физиологической окраски. Периферические отеки: нет. Число дыханий в минуту: 17 в мин. Сатурация O<sub>2</sub>: 97%. Дыхание: везикулярное. Хрипы: нет. ЧСС: 77 в мин. Пульс: ритмичный. АД на правой руке: 145/65 мм рт. ст. Пульсация на периферических артериях: определяется. Язык: влажный. Живот: не вздут, мягкий, безболезненный. Диурез: достаточный.

Локальный статус (при выписке): нижние конечности пастозны. Эластическая компрессия нижних конечностей.

Резюме: 21.11.2021 г. проведена системная тромболитическая терапия алтеплазой (100 мг внутривенно капельно) с положительной динамикой в виде регрессирования дыхательной недостаточности. В отделении проводилась антикоагулянтная терапия – НМГ внутривенно капельно под контролем АЧТВ, аписабан 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, далее переход на 5 мг 2 раза в день длительно. Была выписана с положительной динамикой для дальнейшего наблюдения в условиях амбулаторно-поликлинического звена. Рекомендован приём детралекса 1000 мг по 1 таб 1 раз в день, в течение 3 мес., с повторными курсами 2 раза в год.

Динамическое наблюдение при выполнении вентилационно-перфузионной сцинтиграфии легких 23 января 2023 г. не выявило дефектов накопления препарата в легких.

ЭХОКГ 9.02.23 г. не выявило признаков нагрузки на правые отделы миокарда, формирования легочной артериальной гипертонии.

Митральный клапан – створки тонкие, ФКМК – 3.3 см Основание аорты – 1.9 см. Восходящая аорта – 2.9 см. Дуга аорты – 2.5 см. Аортальный клапан – створки тонкие, Р гр. – 4.98 мм рт. ст. Трикуспидальный клапан – створки тонкие, ФКТК – 3.3 см, рег (min), PGrTR = 18.0 mmHg. Легочная артерия – 2.6 см, Р гр. – 3.8 мм рт. ст. Легочный клапан – створки тонкие. Расчетное систолическое давление легочной артерии – 16.7 мм рт. ст. Левое предсердие – 4.1 см. Правый желудочек (в диастолу) – 3.0 см. Левый желудочек – конечный диасто-

лический размер – 5.5 см. Конечный систолический размер – 3.5 см. КДО – 148 мл. КСО – 51 мл. УО – 98 мл. Фракция выброса – 66%. Толщина МЖП – (в диастолу) – 1.2 см. Толщина задней стенки ЛЖ – 1.1 см. Объем ЛП – 80 мл. НПВ – 1.7 см. Дополнительные особенности ЭХОКГ – объем ЛП/ППТ 30 (мл/м) (норма 22±6). Выявлены признаки атеросклероза аорты, дилатации полости ЛП, гипертрофии МЖП.

**Заключение.** В данном клиническом случае возникновение острой тромбоэмболии легочной артерии на фоне тромбоза глубоких вен левой нижней конечности проявилось развитием острой дыхательной недостаточности, что потребовало проведение реанимационных мероприятий, кислородотерапии, тромболитической терапии у пациентки высокого риска. Возникновение ангинозоподобного болевого синдрома в области грудной клетки (загрудинная инфрктоподобная боль) диктовало необходимость дифференциальной диагностики с острым коронарным синдромом. По данным ряда авторов частота загрудинной боли при массивной тромбоэмболии легочной артерии достигает 65% [3]. Отсутствие динамики тропонинов, отсутствие динамики инфаркта миокарда по ЭКГ, данные МСКТ ангиопульмонографии позволили уточнить диагноз массивной двухсторонней тромбоэмболии легочной артерии и своевременно предпринять необходимую тактику лечения – проведение тромболитической и антикоагулянтной терапии у пациентки с тромбоэмболией легочной артерии высокого риска.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дорохина К. Р., Хромцова О. М., Фоминых М. И. Распространенность тромбоэмболии легочной артерии в разных странах мира // Медицинский вестник Башкортостана, 2019. – Том 14. – № 6 (84). – С. 48-52.
2. Konstantinides SV, Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal, 2020. – Vol. 41. – № 4. – P. 543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
3. Шилов А. М., Мельник М. В., Санодзе И. Д., Сиротина И. Л. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии: патофизиология, клиника, диагностика, лечение // РМЖ, 2003. – № 9. – С. 530.

#### Сведения об авторах и дополнительная информация

Сафиуллина Земфира Мидхатовна, д. м. н., профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии с курсом СМП института непрерывного профессионального развития ФГБОУВО Тюменский ГМУ Минздрава России.

Серещева Алевтина Хайдаровна, к. м. н., врач-кардиолог, зав. отделением кардиологической дневной стационар ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1».

Козлов Александр Анатольевич, к. м. н., доцент кафедры кардиологии и кардиохирургии с курсом СМП института непрерывного профессионального развития ФГБОУВО Тюменский ГМУ Минздрава России.

Петренко Игорь Валерьевич, к. м. н., заведующий кардиологическим отделением многофункционального клинического центра «Эндос», г. Тюмень.

Ефанов Алексей Юрьевич, д. м. н., профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии с курсом СМП института непрерывного профессионального развития ФГБОУВО Тюменский ГМУ Минздрава России.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила в редакцию 13.03.2023.

## РОЛЬ ЭССЕ В ПРОЦЕССЕ ПРЕПОДАВАНИЯ И ОСВОЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННОНАУЧНЫХ ДИСЦИПЛИН В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

Стрельников Сергей Сергеевич✉, Ушакова Ольга Михайловна,  
Вохминцев Андрей Петрович, Скудных Антон Станиславович

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

✉ sss15@yandex.ru

**Аннотация.** Статья посвящена вопросу применения эссе как жанра учебной работы при преподавании естественнонаучных дисциплин в медицинском вузе. Определены основные противоречия использования этого вида учебной работы в преподавании естественнонаучных дисциплин, связанные с жанровыми особенностями эссе, спецификой оценивания текстов по естественнонаучной тематике, а также развитием современных информационных технологий. Показаны факторы, формирующие объективную сложность написания эссе, связанные с особенностями естественнонаучного знания. Определены обстоятельства, которые позволяют сочетать личностный характер эссе и требования к освоению естественнонаучных дисциплин, связанных с объективностью подхода. Демонстрируется важность корректной формулировки темы эссе. Аргументируется точка зрения, согласно которой применение чат-ботов на основе искусственного интеллекта (в частности, ChatGPT) для генерации текста совместимо с традиционным авторским методом подготовки эссе. Даны рекомендации по применению жанра эссе в преподавании естественнонаучных дисциплин. Сформулированы принципы этичного использования технологий ChatGPT и им подобных при написании академических эссе и научных статей, а также предложены требования к организации работы со студентами для исключения плагиата и неэтичного использования искусственного интеллекта при подготовке текстов эссе.

**Ключевые слова:** искусственный интеллект, ChatGPT, информационные технологии, этика, плагиат, естественнонаучные дисциплины

**Введение.** Объем понятия «естественнонаучные дисциплины», хотя и дискусионен, все же предполагает включение в него дисциплин, связанных с познанием природных явлений на различных уровнях и познанием законов их функционирования. В то же время, необходимость проведения четких и незыблемых границ между естественнонаучными и гуманитарными дисциплинами ставится под сомнение. Во-первых, из-за перехода от предмета изучения к решаемой проблеме, что предполагает междисциплинарность, а во-вторых, из-за усиления значимости субъекта-естествоиспытателя в процессе познания.

Эти обстоятельства сказываются не только на содержании исследовательских программ, но и на трансформациях образовательного процесса в высшей школе. В рабочих программах по изучению естественнонаучных дисциплин появляется такая нетипичная форма самостоятельной работы студентов как написание эссе. Эссе – жанр письменных работ, традиционный для университетской академической культуры, повсеместно используется как инструмент формирования гибких навыков, связанных не только с освоением определенных стилевых особенностей, но и способностью поиска информации и умения отстаивать свою точку

зрения [2]. Противоречивость практики применения эссе в обучении естественнонаучным дисциплинам видится в следующем:

- жанр эссе предполагает личное отношение автора к какой-либо проблеме. В случае с преподаванием естественнонаучных дисциплин (таких, как биологическая физика, например) проблема возникает в связи с наличием такого опыта у студентов, а также подходящих условий для его получения. Эти условия могут касаться эмпирического опыта, куда входят наблюдения, измерения, постановка экспериментов, но также и опыта работы с теоретическими источниками, научной литературой, что формирует собственные ограничения. В одном случае ограничения задаются недостаточной материальной базой образовательных организаций, в другом случае – различными качественными характеристиками информационной культуры студентов, их умением работать с научными первоисточниками;
- традиционно связанное с гуманитарными науками, написание эссе предполагает постановку вопроса, в котором личный, экзистенциальный опыт автора предполагает выбор им специфического языкового инструментария для выражения этого отношения.

## THE ROLE OF ESSAYS IN THE PROCESS OF TEACHING AND MASTERING NATURAL SCIENCE DISCIPLINES IN A MEDICAL UNIVERSITY

Strelnikov Sergey S. , Ushakova Olga M., Vokhmintsev Andrey P., Skudnykh Anton S.

Tyumen state medical university, Tyumen, Russia  
 sss15@yandex.ru

**Abstract.** *The article is devoted to the issue of using an essay as a genre of academic work in teaching natural sciences in a medical university. The main contradictions in the use of this type of academic work in teaching natural sciences are identified, related to the genre features of essays, the specifics of evaluating texts on natural science topics, as well as the development of modern information technologies are discussed. The factors that form the objective complexity of writing an essay associated with the peculiarities of natural science knowledge are shown. The circumstances that allow combining the personal nature of the essay and the requirements for the mastering of natural science disciplines related to the objectivity of the approach are determined. The importance of the correct formulation of the essay topic is demonstrated. The point of view is argued that the use of chatbots based on artificial intelligence (in particular, ChatGPT) for text generation is compatible with the traditional author's method of work on the essay's text. Recommendations are given on the use of the essay genre in teaching natural sciences. The principles of the ethical use of ChatGPT technologies and the other rules during writing academic essays and scientific articles are formulated, as well as the requirements for organizing educational process with students to eliminate plagiarism and unethical use of artificial intelligence when writing essay texts.*

**Keywords:** *artificial intelligence, ChatGPT, information technology, ethics, plagiarism, natural sciences*

Само по себе освоение этого языкового инструментария является дидактической целью эссе, однако контроль достижения такой цели и избрание адекватного педагогического инструментария для её достижения обусловлены задачами предметного гуманитарного цикла и соответствующими компетенциями. Однако опыт написания эссе студентами может существенно отличаться, как и соответствующие навыки;

- эссе не является формально строго определенным жанром, хотя и имеет некие общие черты, такие как ориентация на выявление личной позиции автора, возможность вариативности видов эссе, структурная устойчивость [9]. Однако стилевая конвенция в его отношении не выработана, что особенно сильно проявляется в случае с естественнонаучными дисциплинами. В результате студенту неясно, как писать эссе, а преподавателю – что именно в нем оценивать;
- решение аттестационной задачи оценивания эссе со стороны преподавателя может быть автоматизировано за счет использования сервисов, подобных «Антиплагиату», что позволяет противодействовать практикам недобросовестного заимствования при подготовке текстов студентами. Написание эссе рассматривается как вид деятельности, способствующий развитию творческой инициативы [7]. Однако, во-первых, процесс обучения в ряде случаев предполагает не столько требование от студента создать некую уникальную и ни на что не похожую мысль, сколько умение верно воспроизвести уже существующие идеи, во-вторых, развитие технологий искусственного интеллекта уже позволяет при помощи обучающихся моделей генерировать тексты на заданную тематику с высоким уровнем уникальности и приемлемым качеством построения логики

текста, соблюдением базового синтаксиса. В этих условиях определение аутентичности текста эссе и, как следствие, вывод о компетенциях студента, становится более сложной задачей.

Разрешение этих противоречий определяется современными потребностями сферы медицинского образования. Есть мнение, что обращение к эссе в случае с преподаванием естественнонаучных дисциплин носит вынужденный характер, в силу перевода части занятий в дистанционную форму в 2020-2021 гг. из-за пандемии COVID-19 и невозможности в таких условиях реализовать обычные педагогические задачи, связанные с проведением лабораторных работ [3]. Вместе с тем, нельзя отрицать значение жанра эссе для университетской интеллектуальной культуры. Его написание не только предполагает знакомство с теорией по изучаемому предмету, но и формирование такого важного навыка как аргументация некой точки зрения – собственной или заимствованной. Развитие же компетенций корректной работы с информацией, выработка соответствующего поведения является частью формирования информационной культуры студента [10]. По этой причине, вряд ли следует ожидать быстрого исчезновения эссе из арсенала оценочных средств.

**Эссе в преподавании естественнонаучных дисциплин.** Естественно-научная компетентность будущих врачей как многосоставная структура предполагает в своем составе наличие когнитивного компонента, то есть, совокупности естественнонаучных знаний [8]. Объективная сложность написания эссе на темы, связанные с естественными науками и спецификой естественнонаучного знания, образуется следующими факторами:

- естественнонаучные проблемы часто требуют от автора эссе глубокого понимания сложных научных концепций и теорий. Этого состояния может

быть трудно достичь, так как от студента требуется вовлечение значительных интеллектуальных и временных ресурсов;

- для естественнонаучной тематики специфичен язык изложения: используется терминология, понятия, содержание которых также нужно знать. Это обстоятельство может вызвать затруднения у тех, кто не знаком с техническими терминами и понятиями, используемыми в данной области, и, как следствие, будет препятствием для написания работы на качественном уровне;
- темы естественных наук, как правило, не ограничиваются охватом одной дисциплины, они требуют знаний проблематики нескольких научных областей. Это может затруднить согласованный синтез и интеграцию информации из разных источников, что является непростой задачей даже для сложившихся ученых, не говоря уже о студентах;
- активность проведения новых исследований, совершение открытий предполагает постоянную актуализацию знаний. Это может затруднить отслеживание последних событий в этой области и включение сведений о них в эссе, что требует компетенций работы с «текучими» информационными материалами.

Нивелировать негативное влияние указанных факторов на процесс написания эссе возможно за счет модификации учебного процесса и внесения в него элементов, призванных способствовать достижению этой и побочных целей. Так, например, для усвоения студентами специальной терминологии рационально дополнять курс составлением и решением кроссвордов по теме, формированием глоссариев, заданиями на нахождение соответствия. При построении курсов важно развивать межпредметные связи для создания предпосылок осознания междисциплинарности естественнонаучной проблематики, что предполагает участие не одного преподавателя или коллектива, который занимается преподаванием одной дисциплины, а педагогов, занимающихся другими дисциплинами естественнонаучного цикла, между которыми можно провести связи.

Субъективный характер эссе предполагает личное отношение автора текста к заявленной проблематике, что, на первый взгляд, исключает возможность его применения в таких предметах как физика, биология, химия. Однако есть ряд обстоятельств, которые позволяют снизить влияние личностной ориентации эссе на процесс освоения естественнонаучных дисциплин:

- форма эссе может быть эффективным способом коммуникации «студент-преподаватель» и обобщения уже изученного материала научных идей и концепций. Для студентов, пишущих эссе на естественнонаучные темы, важно подходить к своей работе с научной точки зрения, ориентируясь на объективный анализ и доказательные аргументы – так проверяется знание основных научных доказательств какого-либо факта или явления с позиции естественнонаучного знания. Можно сказать, что

текст эссе позволяет определить включенность студента в соответствующий дисциплинарный дискурс, знание им определенной фактологии, способность иллюстрировать ту или иную проблему специфическими для того или иного предмета фактами;

- в естественных науках при подготовке каких-либо текстов автору нужно уменьшить влияние личных предубеждений и субъективизма, чтобы точно понимать и описывать природные процессы. Поэтому крайне важно, чтобы учащиеся подходили к эссе по естественным наукам с объективным и аналитическим мышлением, и были способны в идеале рефлексировать относительно собственных когнитивных искажений и незнания, которые могут влиять на авторский анализ и интерпретацию научных данных. Это непростая задача даже для состоявшихся ученых и оттого написание эссе может быть в этом плане весьма полезной интеллектуальной практикой. Иными словами, написание эссе позволяет научить студентов строить такую систему аргументации, которая будет ориентирована на использование их аналитических способностей (с пониманием ограничения их знаний на этапе написания текста), владение методом анализа данных, способность выделить главное и второстепенное – это те предпосылки, которые определяют успешность освоения написания эссе;
- относительная свобода жанра эссе позволяет изначально задать ограничение в виде исключения возможности апеллировать к личному опыту, и это само по себе не обесценит дидактические возможности эссе. Напротив, эссе аналитического и объективного характера будет сконцентрировано на презентации определенных аргументов и объективных фактов, тем самым будет демонстрироваться способность абстрагироваться от личных предубеждений. Личная заслуга автора эссе в таком случае состоит в нахождении нужной системы аргументов и фактов, и объединении этих элементов знания в некую систему. Характер связи между этими фактами, в свою очередь, демонстрирует опыт автора в работе со специальной информацией, способность презентовать эти связи, что и позволяет судить о понимании проблематики, заявленной в качестве темы эссе.

Помимо жанровых особенностей следует учитывать формальные требования к тексту эссе. Форма эссе предполагает заявленную проблемную тему и определенный объем текста эссе, который должен способствовать раскрытию этой проблемы. В таком случае важно адекватно формулировать темы эссе по естественнонаучным специальностям. Затруднения у студентов могут вызывать, скорее, предельно узко сформулированные темы в силу сложности раскрытия вопроса в достаточном для эссе объеме. В этих условиях исключительную важность приобретает изначальная постановка задачи в виде формулировки темы для текста в таком виде, чтобы тема была эссебельной (мы сознательно используем этот неологизм, отражающий возможность раскрытия

какой-либо проблемы в форме эссе с заранее заданными жанровыми ограничениями). Например, тема «Типы внутримолекулярных связей в макромолекулах» в курсе биологической физики слабо эскапальна в силу относительного естественнонаучного консенсуса в отношении построения такой типологии. В то же время, «Анализ роли молекулярных сил в функционировании белков и нуклеиновых кислот» более эскапальна, так как открывает более очевидные возможности для раскрытия темы, отражения противоречий, даёт возможность для характеристики базовых категорий с последующим переходом к частным случаям их применения и отражения межпредметных связей. Представляется, что тема эссе должна открывать возможность для дискуссии или хотя бы изложения содержания такой дискуссии студентом.

#### **Подготовка академических текстов в условиях расширения технологии искусственного интеллекта.**

Современные технологии искусственного интеллекта позволяют решать многие задачи, связанные с текстами в академической среде. В декабре 2022 года компания OpenAI презентовала чат-бот ChatGPT, который успешно справляется с различными задачами работы с текстом, в том числе, с написанием эссе на заданную проблематику. На основе проведенного испытания учитель Лицея НИУ ВШЭ Михаил Павловец приходит к выводу, что современное развитие технологии позволяет написать сочинение, отвечающее критериям ФИПИ [6]. Широкую известность получил случай, когда студент описал свой опыт подготовки текста дипломной работы и успешной её защиты с помощью данного чат-бота [5]. В целом, если исключить вопрос об оценке такого текста как суррогатного, можно согласиться с точкой зрения, согласно которой «Современная форма констелляции научного знания уязвима для девиантных практик, которые выдают квазинауку и паранауку за науку как таковую. А в самой науке возникают зоны неразличимости, где наблюдается дефицит наличных процедур, необходимых для выявления нарушений научного этоса» [1, 60]. Хотя авторы работы рассуждают в контексте развития индустрии делегированного написания научных текстов, ту же логику можно вполне применить к проблеме использования искусственного интеллекта для выполнения заданий, связанных с подготовкой текста: дело не столько в том, что технология постоянно совершенствуется, а в том, что формализация научного знания такова, что допускает возможность его генерации.

Наш собственный опыт тестирования этого чат-бота позволяет сделать вывод о том, что он успешно справляется со следующими задачами:

- написание текста эссе по нескольким темам предмета «Биофизика», в частности с корректным изложением различных видов связей в макромолекулах;
- приведение взвешенных и разнообразных аргументов в пользу использования телемедицины в здравоохранении;
- постановка диагноза и назначение терапии по распространённым симптомам хронического бронхита.

При этом полученные тексты успешно проходят проверку на уникальность в системе «Антиплагиат. ВУЗ», а ответ на вопрос задачи по терапии соотносим с эталонным. Несмотря на объективные ограничения в использовании сервиса для пользователей Российской Федерации (невозможность подтверждения регистрации по российскому телефонному номеру и невозможность доступа через российский IP-адрес), нет никаких сомнений, что этот сервис в той или иной форме будет использоваться российскими студентами для решения аттестационной задачи в ходе обучения, что вытекает из современных условий формирования самостоятельности студента [11]. Тривиальным способом противодействия такой стратегии со стороны преподавателя может стать сервис определения использования искусственного интеллекта при написании конкретного текста, такой, к примеру, как huggingface.co или проекта GPTZero. Однако, на наш взгляд, возможен и другой подход. Он заключается в том, что написание эссе само по себе следует признать информационной технологией, так как подготовка такого текста предполагает работу с информацией, её анализ и представление в идентифицируемом виде. Академическое письмо как жанр и явление развивается вместе с другими средствами работы с информацией. Так же, как рациональное использование ресурсов интернета, аккумулирующих в себе информацию по той или иной теме, может способствовать обогащению текста эссе фактами, статистикой и результатами исследований, так и рациональное применение нейросетей в процессе подготовки текста эссе может способствовать лучшему пониманию структуры эссе, поиску нужных аргументов. С другой стороны, следует лучше изучить получаемый с помощью нейросети текст, чтобы определить закономерности и сформулировать требования к эссе, обеспечивающие устойчивость к решению этой задачи методами генерации текста с помощью искусственного интеллекта. Таким образом, эссе, будучи гибкой формой академического письма, может быть подстроено под определенные требования – как технические, так и дисциплинарные.

Полагаем, что одним из мотивов использования искусственного интеллекта, равно как и прибегания к сервисам заказа работ и иных способов представления готового текста, может быть стремление избежать возможной неудачи. Личный характер эссе предполагает связь текста и его автора, что, в сочетании с повышенной чувствительностью и эмпатичностью нового поколения студентов наряду с трудностями в контроле собственных эмоций [12], определяет необходимость создания определенных педагогических условий. Важно указать, что студентам следует не стесняться выражать собственные мысли, суждения по теме, а также необходимо стимулировать их отмечать проблемные и неясные (в силу специфики изложения в первоисточнике) стороны описываемого в эссе явления. При оценивании содержания эссе важно сконцентрироваться на сущностной стороне изложения, причем стилистические огрехи будут свиде-



тельствовать, скорее, о самостоятельной подготовке текста, поэтому не стоит акцентировать на них избыточное внимание и снижать оценку из-за их наличия.

**Рекомендации по выработке требований к письменным работам обучающихся по естественнонаучным дисциплинам.** Мы исходим из того, что относительно использования искусственного интеллекта, как и любой другой технологии, справедлив принцип его этичного использования при достижении какой-либо цели. Этика искусственного интеллекта связывается с этикой образования и в ходе развития технологий поля их пересечения будут только расширяться [4]. По этой причине выработка позиции академического сообщества в отношении технологии ИИ в части генерации текста представляется важной задачей. Следует определить те способы использования этой технологии, которые бы соответствовали дидактическим задачам эссе и при этом способствовали подготовке качественного текста, а не провоцировали к подмене собой оригинального авторства. Кроме того, сам жанр эссе развивается, он должен отвечать требованиям современной научной коммуникации, способствовать приращению знания, в частности, естественнонаучного. Этот подход определяет необходимость учёта существования технологий ИИ на этапе формулировки самих тем эссе.

Сформулируем принципы этичного использования технологий ChatGPT и им подобным при написании академических эссе и научных статей:

- следует применять возможности ChatGPT для вдохновения и руководства, а не как замену написанного человеком. Это инструмент, который может помочь упорядочить идеи или подыскать нужный аргумент, однако авторство этих идей и их комбинация между собой, а также выработка самого аргумента и его подтверждение – это человеческая, творческая задача;
  - каждое заимствование в тексте, включающее цитирования как авторского материала (статей, монографий), так и не защищаемого авторским правом материала (статистической информации), должно сопровождаться ссылкой на источник заимствования. Как правило, чат-бот ошибается с конкретной статистикой и приводит некорректные ссылки на приводимые факты, даже если сформировать соответствующий запрос. По этой причине следует вручную перепроверять приводимые нейросетью факты, и, особенно, числовую, статистическую информацию;
  - чат-бот может быть полезен в рамках формирования структуры эссе, однако при этом следует убедиться, что автор текста понимает предлагаемые искусственным интеллектом аргументы и содержание самого текста. Следует учитывать, что модель машинного обучения может быть необъективной, и в силу этого приводить к ошибкам. Поэтому для подтверждения избранных автором аргументов следует использовать различные источники, нежели чем исключительно текстовая выдача чат-бота;
  - не следует использовать текстовую выдачу модели для создания всего текста эссе, либо выполнения заданий, которые изначально непонятны. Генерация текста не может служить заменой творчеству и индивидуальному акту осмысления какой-либо проблемы, так как именно эта деятельность приводит к решению проблем.
- Также следует сформулировать требования к организации работы со студентами для исключения плагиата и неэтичного использования искусственного интеллекта при подготовке текстов эссе:
- следует убедиться в том, что тема эссе конкретна, содержит определенный вопрос, а не слишком обща и широка, что усложнит компиляцию из предварительно созданного контента;
  - необходимо давать четкие и выполнимые рекомендации по оформлению ссылок, а также убедиться в том, что студенты правильно осознают важность правильного указания источников – не только для соблюдения законодательства об авторском праве и положений академической этики, но и для возможности для читателя ознакомиться с полным текстом, а не только с его заимствованной частью;
  - возможно предусмотреть более высокую оценку для тех учащихся, которые проводят вдумчивое чтение, анализируют и критикуют первичные тексты для своих эссе, а не полагаются исключительно на копирование из уже существующих источников. Это затруднит простое копирование и компиляцию, а также поможет развить критическое мышление и исследовательские навыки.

**Заключение.** В целом, написание эссе на естественнонаучную тему требует качественного знания соответствующих научных концепций и теорий, а также способности четко и точно излагать информацию. Это может быть сложной задачей, но оттого она становится полезной для студентов, поскольку позволяет глубже понять мир природных явлений, познать взаимосвязи между природой и человеком. Жанр эссе может быть эффективным инструментом для преподавания и изучения естественных наук, важно, чтобы студенты подходили к своей работе с научной точки зрения, сосредоточив внимание на объективном анализе и аргументах, основанных на фактических данных. Это поможет убедиться в том, что их работа точно отражает научное понимание природных процессов и минимизирует влияние личных предубеждений. Отсутствие явно выраженной личной позиции в тексте эссе не исключает возможности со стороны преподавателя оценки личного опыта работы с информацией студента, а также практики построения им системы доказательств, которая может быть оригинальной, несмотря на известное для профильных специалистов содержание самих доказательств. Совершенствование навыков в ходе написания эссе и подход к этому процессу как к информационной технологии способствует формированию гибких компетенций, таких как поиск информации, умение выявлять противоречия, занять и аргументировать некую

позицию, что является частью подготовки как квалифицированного врача, так и любого другого специалиста с высшим образованием.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Алексеева Д. А., Данилов В. Н. Проблема плагиата в контексте академической этики // *Философия науки и техники*. 2020. Т. 25. № 1. С. 52-64 (С. 60).
2. Колдина М. И., Костылева Е. А., Трутанова А. В. Эссе как способ контроля знаний и оценивания компетенций // *Балтийский гуманитарный журнал*. 2017. Т. 6. № 3 (20). С. 178-180.
3. Митяева А. М., Ибрагим А. А. Формы контроля знаний студентов вузов в условиях дистанционного обучения // *Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Педагогика*. 2021. № 4. С. 161-172.
4. Назарова Ю. В. Этика искусственного интеллекта в современной России: актуальные проблемы и тенденции развития // *Гуманитарные ведомости ТГПУ им. Л. Н. Толстого*. 2020. № 2 (34). С. 14-23.
5. Нейросеть ChatGPT написала диплом российскому студенту. Защита прошла суперуспешно // *Cnews.Ru*. URL: [https://www.cnews.ru/news/top/2023-02-01\\_nejroset\\_chatgpt\\_napisala\\_diplom](https://www.cnews.ru/news/top/2023-02-01_nejroset_chatgpt_napisala_diplom) (дата обращения: 21.02.2023).
6. Павловец М. 358 слов итогового сочинения: о чем стоит подумать чиновникам Минпроса // *Вести образования*. URL: [https://vogazeta.ru/articles/2022/12/7/quality\\_of\\_education/21495-358\\_slov\\_itogovogo\\_so4ineniya\\_o\\_chem\\_stoit\\_podumat\\_chinovnikam\\_minpros\\_a](https://vogazeta.ru/articles/2022/12/7/quality_of_education/21495-358_slov_itogovogo_so4ineniya_o_chem_stoit_podumat_chinovnikam_minpros_a) (дата обращения: 21.02.2023).
7. Пинаева И. В. Эссе как способ развития творческой инициативы студентов // *Педагогический поиск*. 2021. № 2. С. 43-46.
8. Россомахина О. М. Сущность и структура естественно-научной компетентности будущих специалистов в сфере клинической медицины // *Вестник Омского государственного педагогического университета. Гуманитарные исследования*. 2022. № 4 (37). С. 221-226.
9. Соколова С. А. Применение эссе в целях развития общепрофессиональных компетенций студентов // *Актуальные проблемы развития вертикальной интеграции системы образования, науки и бизнеса: экономические, правовые и социальные аспекты. Материалы IV Международной научно-практической конференции*. 2015. С. 220-225.
10. Стрельников С. С., Каткова А. Л., Туров Р. С. Определение понятия информационной культуры студента // *Мир науки. Педагогика и психология*. 2022 № 6. URL: <https://mir-nauki.com/PDF/21PDMN622.pdf>.
11. Стрельников С. С., Туров Р. С. Самостоятельность: запрос общества и ответ системы высшего образования // *Человеческий капитал*. 2022. № 10 (166). С. 140-147.
12. Шинкарёва О. В., Майорова Е. А. Оценка эмоционального интеллекта студентов высших учебных заведений // *Балтийский гуманитарный журнал*. 2018. Т. 7. № 4 (25). С. 263-265.

#### Сведения об авторах и дополнительная информация

Стрельников Сергей Сергеевич, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, к. ф. н., доцент кафедры медицинской информатики и биологической физики Института общественного здоровья и цифровой медицины.

Ушакова Ольга Михайловна, кандидат философских наук, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», Институт общественного здоровья и цифровой медицины, кафедра медицинской информатики и биологической физики, доцент кафедры. федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, к. ф. н., доцент кафедры медицинской информатики и биологической физики Института общественного здоровья и цифровой медицины.

Вохминцев Андрей Петрович, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, к. б. н., доцент кафедры медицинской информатики и биологической физики Института общественного здоровья и цифровой медицины.

Скудных Антон Станиславович, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, старший преподаватель кафедры медицинской информатики и биологической физики Института общественного здоровья и цифровой медицины.

Источник финансирования. Автору декларируют об отсутствии финансирования.

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

*Статья поступила в редакцию 20.03.2023.*

## ОСТРАЯ ТАМПОНАДА СЕРДЦА, ИНДУЦИРОВАННАЯ ЦЕНТРАЛЬНЫМ ВЕНОЗНЫМ КАТЕТЕРОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Цирятьева Светлана Борисовна

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Россия

✉ s\_b\_c@mail.ru

**Аннотация.** Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы в базах данных PubMed Central и eLibrary, посвященной ранним и поздним осложнениям установки центрального венозного катетера, а также редкому механическому осложнению с высокой летальностью – острой тампонаде сердца.

**Ключевые слова:** катетер-индуцированная тампонада сердца, перфорация сердца, центральный венозный катетер, осложнения, перикардальный выпот, реанимация

Показания к катетеризации центральных вен ограничены условиями крайней необходимости и обоснованного риска в связи с высоким риском механических осложнений [1]. Выполнение пункции и катетеризации центральной вены под контролем ультразвука лишь снижает частоту развития ранних и поздних осложнений, но не исключает их полностью. Осложнения, связанные с установкой центрального венозного катетера (ЦВК) достаточно условно можно разделить на ранние – до 24 часов и поздние – после 24 часов установки.

Ранние осложнения являются механическими и частота их развития фиксируется в очень широком диапазоне от 0,25 до 20% [16]. К наиболее частым ранним осложнениям относят пункцию артерии, мальпозицию катетера, гемо- пневмоторакс, повреждение грудного лимфатического протока и тампонаду перикарда [5]. К значимым факторами риска развития осложнений катетеризации относятся доступ к правой подключичной вене и левой внутренней яремной вене ( $p = 0,001$ ), ограниченный опыт ( $< 100$  катетеризаций) у врача и более 3 предпринятых попыток катетеризации, размер вводимого катетера  $> 9$  Fr ( $p < 0,001$ ) [4, 17]. Перфорация сердца и сосудов как осложнение катетеризации центральных вен встречается крайне редко. Тампонада сердца – редкое раннее механическое осложнение, летальность при котором составляет 65-100% [7, 9]. В литературе описаны случаи развития перфорации сердца с гемоперикардом как в ранние, так и в более поздние сроки – на 5-40 сутки стояния ЦВК [12]. Механическое повреждение стенки сердца или сосуда может возникнуть непосредственно во время введения катетера при прямом проколе стенки сосуда или сердца проводником, дилататором или катетером, однако развитие тампонады перикарда может быть отсрочено и зависит от скорости накопления жидкости в перикарде. Поздняя перфорация, как пра-

вило, является результатом эрозии стенки сосуда или сердца. Наиболее частым местом перфорации является верхняя полая вена, правое предсердие или правый желудочек. Описаны случаи острой тампонады сердца у новорожденных при перфорации безымянной вены [10]. Значимым фактором риска перфорации сердца и сосудов является перекручивание проводника при выполнении катетеризации [16]. Однако чаще всего основной причиной перфорации является расположение ЦВК в правом предсердии, что в сочетании с гемотампонадой приводит к неблагоприятным последствиям в 100% – из 11 случаев 10 закончились смертью пациентов, а один пациент вышел в вегетативное состояние на фоне тяжелой аноксии головного мозга [9]. Авторами сделан вывод о важности правильной установки катетера – кончик катетера должен располагаться в верхней полой вене на 2 см дистальнее входа в правое предсердие.

Клиническая картина острой тампонады перикарда может манифестировать болевым синдромом в грудной клетке, снижением сатурации и остановкой кровообращения по варианту электрической активности без пульса [15]. В ряде случаев клиническая картина тампонады неспецифична – в 32% пациенты предъявляют жалобы на стеснение в груди, в 48% – на одышку и в 60% на чувство голода [9]. В литературе описаны казуистические случаи нефатальной перфорации сердца после установки ЦВК и с нетипичной клиникой. Так, в Университетском госпитале Загреб (Ховатия) описан случай, когда пациентке 71 года с умеренным аортальным стенозом и трансплантацией почки в анамнезе был установлен ЦВК для проведения гемодиализа по поводу тяжелой ХСН и дисфункции трансплантата. На фоне установки ЦВК возникла одышка, гипотензия, тахикардия, по ЭхоКГ перикардальный выпот 2 см. Рентгенологически подтверждено, что кончик кате-

## CENTRAL VENOUS CATHETER-INDUCED CARDIAC TAMPONADE (REVIEW AND CASE REPORT)

Tsiryateva Svetlana B.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia

✉ s\_b\_c@mail.ru

**Abstract.** *The foreign and domestic retrospective literature analysis was conducted in PubMed Central and eLibrary databases, considered early and late complications of the insertion of the central venous catheter and a rare mechanical complication with high mortality rate – acute cardiac tamponade.*

**Keywords:** *catheter-induced cardiac tamponade, central venous catheter, cardiac perforation, complications, pericardial effusion, resuscitation*

тера находился в правом предсердии. После консервативной терапии в течение 3 суток пребывания пациентки в ОРИТ зафиксировано улучшение состояния, по ЭхоКГ регресс количества выпота до 5–6 мм с формированием фибринозно-рубцового очага на эпикарде правого предсердия и спонтанным закрытием места пункции [14].

Особую группу пациентов с катетеризацией центральных вен составляют пациенты, находящиеся на гемодиализе, у которых еще не сформирован или исчерпаны все возможности постоянного сосудистого доступа. С точки зрения развития осложнений диализные катетеры сами по себе представляют группу риска – они имеют достаточно большой размер, а кончик катетера рекомендовано располагать в полости правого предсердия для обеспечения оптимальных условий выполнения процедуры гемодиализа. Типичными осложнениями при установке диализных катетеров являются инфекция места катетеризации в 9% случаев и в 15% дисфункция катетера [13]. Риск перфорации центральной вены, вызванной диализным катетером, чаще возникает при использовании доступа через левую внутреннюю яремную вену или левую подключичную вены, при избыточной массе тела пациента и ограниченном опыте специалиста, а летальный исход вследствие повреждения сердца составляет 7,7% [18, 19]. Большое число осложнений, возникающих при постановке ЦВК слева, объясняется анатомическими особенностями – наличием вены Маршалла, известной как персистирующая левая верхняя полая вена [6]. При правосторонних доступах к редким осложнениям пункции правой внутренней яремной вены относится правосторонний гемоторакс [3, 8, 11].

Мы предлагаем клинический случай развития острой тампонады в результате перфорации стенки правого предсердия во время проведения непрямого массажа сердца.

**Клинический случай.** Пациентка N., 45 лет, масса тела 63 кг, рост 173 см, ИМТ 21 кг/м<sup>2</sup> находилась на перитонеальном диализе в течение 3 месяцев по поводу хронической болезни почек (ХБП). Перед операцией – 2-сторонней нефрэктомии по поводу ХБП С5. (СКФ = 7,23 мл/мин) – выполнена конверсия на гемодиализ. Для обеспечения сосудистого доступа для проведения гемодиализа без технических трудностей с первой попытки выполнена пункция и катетеризация правой внутренней

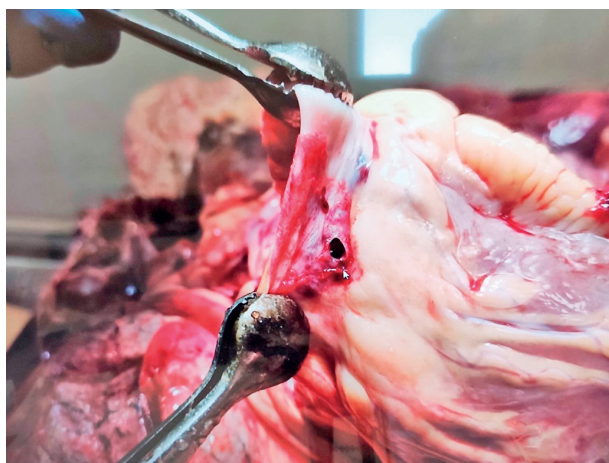
яремной вены под контролем ультразвука. Установлен диализный катетер Duo-Flow ХТР118МТЕ 11,5 Fr, 20 см (Medcomp). Манипуляционных осложнений нет. Катетер фиксирован к коже лигатурой. Ретроградный ток венозной крови удовлетворительный. Рентгенологический контроль – без особенностей. Состояние после манипуляции удовлетворительное – ЦВД 7 см вод. ст., АД 110/72 мм рт. ст., ЧСС 89/мин, ЧДД 14/мин. Через 2,5 часа выполнена процедура высокопоточного гемодиализа: антикоагуляция 2500 ЕД гепарина в/в, время сеанса 122 мин, скорость кровотока 290 мл/мин, поток диализата 500 мл/мин. Гемодинамика в течение сеанса стабильная: АД 135-138-101-123/84-10279-87 мм рт. ст., ЧСС 75-85-77-83/мин. Интрадиализных осложнений не отмечено, состояние стабильное. По окончании процедуры переведена в профильное отделение. Через 14,5 часов после процедуры гемодиализа у пациентки внезапное ухудшение состояния – головокружение, слабость. Пациентка лежит в постели в горизонтальном положении, кожные покровы бледные, цианоза, расширения яремных вен нет, ЧДД 18/мин, АД 65/50 мм рт. ст., тоны сердца приглушены, ритм правильный. На фоне прогрессирующего ухудшения состояния пациентка переведена в ОРИТ, ЦНС – сопор, ШКГ 12-13 баллов, зрачки одинаковые, не расширены, на вопросы не отвечает, речь нечленораздельная. Кожа бледная, чистая. Отеки стоп и голеней обеих конечностей. Дыхание везикулярное, ЧДД 10/мин. SpO<sub>2</sub> – 90-95%, АД = 60/40 мм рт. ст., ЧСС 80/мин, ритм синусовый. Начата интенсивная терапия: в/в струйно гелофузин 500 мл, натрия хлорид 0.9%-500 мл, натрия гидрокарбонат 200 мл. Для стабилизации гемодинамики подключен норэпинефрин в возрастающих дозах 300-500-1000 нг/кг/мин.

Эффекта от проводимого лечения нет, через 30 минут зафиксирована брадикардия с ЧСС 50-30/мин, резистентная к введению атропина, с переходом в асистолию. Проводимые реанимационные мероприятия – непрямой массаж сердца с частотой компрессий 100-110/мин, ИВЛ в режиме SIMV с ЧДД 15/мин, FiO<sub>2</sub> – 1,0, инфузия норэпинефрина 1000 нг/кг/мин, болюсы адреналин № 5.0 в/в дробно – в течение 30 мин без эффекта, констатирована биологическая смерть.

Общий анализ крови: тромбоциты (PLT) 238×10<sup>9</sup>/л; гемоглобин (HGB) 85 Г/л; гематокрит (HCT) 25,5%; эри-

троциты (RBC)  $2,82 \times 10^{12}/л$ . Биохимия: мочеви́на 14,19 ммоль/л; Креатинин 425,8 мкмоль/л; Общий белок 47,2 г/л; Калий 3,85 ммоль/л. ЭКГ: ритм синусовый 84 в минуту. ЭОС расположена нормально. Изменения процессов реполяризации миокарда нижней стенки ЛЖ в виде сглаженных зубцов Т. Интервал QTcBazett 400 мс, QTcBazett – 462 мс. ЭхоКГ: гидроперикард: по задней стенке ЛЖ – до 9 мм, на верхушке – до 7 мм, по передней стенке ПЖ – до 10 мм, за ПП – до 16 мм. Свободная стенка ПЖ, стенки ПП коллабируют. Гидроторакс: наличие свободной жидкости в плевральных полостях – слева 10 мм, справа 7 мм. Обзорный снимок грудной клетки: средостение не смещено, не расширено в поперечнике. Купол диафрагмы ровный, четкий. Выпот в плевральных полостях справа на уровне латерального синуса, слева с косой нисходящей границей до уровне переднего отрезка 6-го ребра. Справа тень ЦВК в проекции правого предсердия.

При патологоанатомическом исследовании в полости перикарда найдено 250 мл жидкой крови и сгустков. На боковой поверхности правого предсердия расположено округлое отверстие диаметром 0,3 см, ткань вокруг имеет синюшно-багровый цвет, очаги кровоизлияния (рисунок 1).



**Рисунок 1** – Перфорационное отверстие на боковой поверхности правого предсердия

При гистологическом исследовании на поверхности правого предсердия слоистые тромботические массы, подлежащая мышечная соединительная ткань с очаговой лейкоцитарной и лимфоцитарной инфильтрацией. В миокарде – крупноволновая фрагментация кардиомиоцитов. Наиболее вероятной причиной развития брадикардии и остановки кровообращения является нарушение ритма сердца в ответ на механическое воздействие кончика катетера, находящегося в рефлексогенной зоне правого предсердия, а механизмом перфорации стенки правого предсердия является ее механическое повреждение при проведении непрямого массажа сердца, о чем свидетельствует наличие сгустков, небольшое (250 мл) количество крови в полости

перикарда и данные морфологии – наличие фибриновых наложений, состоящих из слоистых тромботических масс, очаговой лимфолейкоцитарной инфильтрации [2].

Таким образом, опасность катетер-индуцированной перфорации правого предсердия или правого желудочка несравненно выше экстрavasации любой другой локализации из-за риска развития гемоперикарда и острой тампонады сердца, а представленные в литературе клинические случаи и обзоры, посвященные развитию острой тампонады сердца, индуцированной центральным венозным катетером, обусловлены не только техническими осложнениями во время катетеризации, но и механическим повреждением сердца и/или сосудов во время непрямого массажа сердца.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Клинические рекомендации по проведению катетеризации подключичной и других центральных вен. Общероссийская общественная организация Федерация анестезиологов – реаниматологов, 2021. <https://faronline.ru/r/recommendation>.
2. Спиридонов В. А., Хромова А. М., Александрова Л. Г. Гистологические критерии определения давности повреждения мягких тканей при механической травме: учебное пособие по специальности 31.08.10 «Судебно-медицинская экспертиза». Казань: ФГБОУ ВО «КГМУ» МЗ РФ, 2019. 41 с.
3. Янковой А. Г., Зилькарнаев А. Б., Фоминых Н. М., Степанов В. А. Трудности диагностики дислоцированного перманентного диализного катетера, приведшей к массивному гемотораксу при перфорации правой внутренней яремной вены // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2019. № 7. С. 73-79. DOI 10.17116/hirurgia201907173. – EDN SLZANU.
4. Adrian M., Borgquist O., Kroger T. et al. Mechanical complications after central venous catheterisation in the ultrasound-guided era: a prospective multicentre cohort study // British Journal of Anaesthesia. 2020. N 129 (6). P. 843-850 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.08.036>.
5. Askegard-Giesmann J.R., Caniano D. A., Kenney B. D. Rare but serious complications of central line insertion. // Semin. Pediatr. Surg. 2009. N 18 (2). P. 73-83. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2009.02.003>.
6. Butt M. U., Gurley J. C., Bailey A. L. et al. Pericardial Tamponade Caused by Perforation of Marshall Vein During Left Jugular Central Venous Catheterization. // Am. J. Case Rep. 2018. N 19. P. 932-934. doi: 10.12659/AJCR.909005.
7. Carr M., Jagannath A. Hemopericardium resulting from attempted internal jugular vein catheterization: a case report and review of complications of central venous catheterization. // Cardiovasc. Intervent. Radiol. 1986. N 9 (4). P. 214-218. doi: 10.1007/BF02577945. PMID: 3094954.
8. Chacko A., Kean A., Benoit F. et al. A Rare Complication of Internal Jugular Vein Cannulation Following Subcutaneous Implanted Port Placement. // Cureus. 2022. N 14 (5). e24862. Published 2022 May 9. doi:10.7759/cureus.24862.
9. Collier P. E., Goodman G. B. Cardiac tamponade caused by central venous catheter perforation of the heart: a preventable complication. // J. Am. Coll. Surg. 1995. N 181 (5). P. 459-463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7582215/> PMID: 7582215.
10. Dhanasekaran R., Karthekeyan R. B., Vakamudi M. Cardiac tamponade secondary to perforation of innominate vein following central line insertion in a neonate. // Indian J. Anaesth. 2014. N 58 (6). P. 749-751. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.147174>.
11. Kainuma A., Oshima K., Ota C. et al. Brachiocephalic Vein Perforation During Cannulation of Internal Jugular Vein: A Case

- Report. // A. A. Case Rep. 2017. N 9 (9). P. 258-261. doi: 10.1213/XAA.0000000000000585. PMID: 28622147.
12. Kurabe M., Watanabe T., Kohno T. Perforation of the superior vena cava 5 days after insertion of a central venous catheter through the left internal jugular vein. // J. Clin. Anesth. 2016. N 31. P. 193-196. doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.02.002.
  13. Poinen K., Quinn R. R., Clarke A. et al. Complications From Tunneled Hemodialysis Catheters: A Canadian Observational Cohort Study // Am. J. Kidney Dis. 2019. N 73 (4). P. 467-475. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.10.014.
  14. Premuzic V., Katalinic L., Pasalic M. et al. Nonfatal cardiac perforation after central venous catheter insertion // Saudi J. Anaesth. 2018. N 12 (1). P. 118-120. [https://www.saudija.org/temp/SaudiJAnaesh121118-470369\\_130356.pdf](https://www.saudija.org/temp/SaudiJAnaesh121118-470369_130356.pdf).
  15. Prucnal C. K., Martin A. F., Stoklosa H. M. et al. Woman With Chest Pain, Back Pain, and Cardiac Arrest. // Ann. Emerg. Med. 2020. N 75 (1): e11-e12. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.07.031>.
  16. Robinson J. F., Robinson W. A., Cohn A. et al. Perforation of the great vessels during central venous line placement // Arch. Intern. Med. 1995. N 155 (11). P. 1225-1228 doi:10.1001/archinte.1995.00430110149016 PMID: 7763129.
  17. Ruesch S., Walder B., Tramer M. R. Complications of central venous catheters: internal jugular versus subclavian access – a systematic review // Crit. Care Med. 2002. N 30 (2). P. 454-60. DOI: 10.1097/00003246-200202000-00031.
  18. Winkes M. B., Loos M. J., Scheltinga M. R. et al. Dialysis catheter placement via the left internal jugular vein: risk of brachiocephalic vein perforation. // J. Vasc. Access. 2016. N 17 (4). P. e75-8. doi: 10.5301/jva.5000566. PMID: 27197635.
  19. Zhou C. Z., Liu K. C., Wang P. et al. Treatment of a central venous perforation caused by dialysis intubation using coils and cyanoacrylate glue: A case report. // Exp. Ther. Med. 2019. N 18 (4) P. 2979-2983. doi: 10.3892/etm.2019.7923.

---

**Сведения об авторах и дополнительная информация**

Цирятева Светлана Борисовна, д. м. н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 14.03.2023.

# ОБЗОРЫ

Медицинская наука и образование Урала. 2023. Т. 24, № 1. С. 158-162

Medical science and education of Ural. 2023. Vol. 24, no. 1. P. 158-162

Обзорная статья / Review article

УДК 616.2

doi: 10.36361/18148999\_2023\_24\_1\_158

## РОЛЬ ЭНДОТОКСИНА В АСПЕКТЕ ОСИ «КИШКА-ЛЕГКОЕ» У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Грахова Мария Андреевна<sup>✉</sup>, Трошина Ирина Александровна<sup>1</sup>, Голубева Татьяна Игоревна<sup>2</sup>, Платицына Светлана Владимировна<sup>1</sup>, Гербер Алина Евгеньевна<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

<sup>2</sup> Центр восстановительной медицины и реабилитации «Сибирь», Тюмень, Россия

✉ mari.grahova@yandex.ru

**Аннотация.** Вялотекущее воспаление часто является основной причиной ряда хронических заболеваний, таких как бронхиальная астма (БА) и ожирение. При этом, у коморбидного пациента воспалительные реакции могут накладываться друг на друга и усугублять течение каждого из этих заболеваний. На сегодняшний день все чаще полагают, что диета и изменение микробиома кишечника могут играть важную роль в патологии данных заболеваний. Различный состав микробиома легких у больных БА и здоровых людей предполагает, что бактерии могут способствовать возникновению БА, а также указывает на возможную важную роль во влиянии иммунных ответов на микробиоту, находящуюся в других местах, таких как кишечник. Это привело к появлению концепции ось «кишка-легкое», которая может формировать иммунные реакции и влиять на течение БА. Микробиота кишечника при хронических заболеваниях связана со сниженным бактериальным разнообразием, что приводит к повышению количества грамотрицательных бактерий и, следовательно, к большей биодоступности кишечного эндотоксина (ЭТ). В то время как роль ЭТ рассматривалась в условиях ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, ЭТ как триггер воспаления при БА изучен менее хорошо. В этом обзоре анализировалась роль ЭТ и кишечной микробиоты в патогенезе БА у пациентов с ожирением.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма с ожирением, ожирение, бронхиальная астма, эндотоксин, ось «кишка-легкое», микробиота кишечника

**Введение.** Бронхиальная астма (БА) представляет собой заболевание, характеризующееся воспалением в дыхательных путях, но также существуют многочисленные данные, свидетельствующие о роли кишечной микробиоты в патогенезе респираторных заболеваний [30]. На сегодняшний день бактерии, населяющие разные биотопы, рассматриваются как единое целостное сообщество [26]. Взаимоотношения микроорганизмов внутри сообщества определяет их поведение и направленность, вызываемых ими биохимических процессов. Микробиота является основным компонентом созревания, правильного развития и реактивности иммунной системы человека. Это связано с многообразием молекулярных структур и патоген-ассоциированных молекул, источником которых выступают различные микрорганомы [8, 14].

Бактериальный состав микробиоты ЖКТ зависит от многих факторов, основным из которых является

питание. Систематическое нарушение питания при ожирении, вызванное низким содержанием клетчатки, избытком насыщенных жиров и простых углеводов, может приводить к выраженным изменениям микробиома и способствовать высокой проницаемости кишечника [42]. Еще одним фактором, доказывающим роль кишечного микробиома в патогенезе БА, является воздействие антибиотиков, которое играет роль в раннем возрасте при этом заболевании [35], а также при ожирении [12]. Различия в микробиоте, по ряду исследований могут быть ассоциированы с чувствительностью к глюкокортикостероидам (ГКС) и частотой обострений у пациентов с астмой [16].

Микробиота кишечника при хронических воспалительных заболеваниях связана со сниженным бактериальным разнообразием, что приводит к сдвигу в сторону большего количества грамотрицательных бактериальных штаммов и, следовательно, к большей биодоступно-

## THE ROLE OF ENDOTOXIN IN THE ASPECT OF THE «GUT-LUNG» AXIS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA IN COMBINATION WITH OBESITY (LITERATURE REVIEW).

Grakhova Mariya A.<sup>1,✉</sup>, Troshina Irina A.<sup>1</sup>, Golubeva Tatyana I.<sup>2</sup>, Platitsyna Svetlana V.<sup>1</sup>, Gerber Alina E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>2</sup> Center for Restorative Medicine and Treatment «Siberia», Tyumen, Russia

✉ mari.grahova@yandex.ru

**Abstract.** *Low-grade inflammation is often the underlying cause of a number of chronic diseases, such as bronchial asthma (BA) and obesity. At the same time, in a comorbid patient, inflammatory reactions can overlap and aggravate the course of each of these diseases. Today, it is increasingly believed that diet and changes in the gut microbiome can play an important role in the pathology of these diseases. The different composition of the lung microbiome in patients with BA and healthy people suggests that bacteria may contribute to the occurrence of bronchial asthma, and also indicates a possible important role in the influence of immune responses on the microbiota located in other places, such as the intestine. This led to the emergence of the concept of the «gut-lung» axis, which can form immune responses and influence the course of BA. The gut microbiota in chronic diseases is associated with reduced bacterial diversity, which leads to an increase in the number of gram-negative bacteria and, consequently, to greater bioavailability of intestinal endotoxin. While the role of endotoxin has been considered in conditions of obesity, cardiovascular diseases and type 2 diabetes, endotoxin as a trigger of inflammation in BA is less well studied. In this review, an attempt was made to study the available data on the role of endotoxin and intestinal microbiota in the pathogenesis of BA in obese patients.*

**Keywords:** *bronchial asthma and obesity, obesity, bronchial asthma, endotoxin, «gut-lung» axis, gut microbiota*

сти эндотоксина (ЭТ), который может опосредовать обострение этих состояний [11]. При этом, воспалительные реакции могут накладываться друг на друга и усугублять течение каждого из этих заболеваний.

Таким образом, остается спорным вопрос о том, что все-таки усугубляет течение БА у пациентов с ожирением. Одно из современных направлений рассматривает роль микробиома кишечника и эндотоксемии в формировании более тяжелого течения БА у данной группы пациентов.

**Ось «кишка-легкое».** На сегодняшний день выявлена возможность взаимодействия, за счет микробиоты между кишечником и легкими, эта связь носит название ось «кишка-легкие». Предполагается, что изменения микробного состава и функций, произошедшие в желудочно-кишечном тракте, могут влиять на респираторную систему, посредством миграции микробиоты и продуктов ее метаболизма в мезентериальные лимфатические узлы, с последующей активацией и изменением дифференцировки Т регуляторных (Treg) и В клеток. В дальнейшем эти клетки, с током лимфы и крови попадают в лимфатические узлы и паренхиму легких. Таким образом микробиом кишечника способен модифицировать иммунный ответ непосредственно в бронхиальном эпителии [14, 24]. Врожденные лимфоидные клетки, которые считались тканевыми резидентными клетками, также способны рекрутироваться из кишечника в легкие в ответ на воспалительные сигналы, усиливая адаптивный иммунный ответ [23]. Возможно также предположить, что эта ось работает и в обратном направлении. Было выявлено, что легочные дендритные клетки (DC) участвуют в создании и поддержании мукозального иммунитета, посредством взаимодействия с интегринами, которые определяют миграцию клеток

к слизистой оболочке кишечника и ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани (GALT) [24, 26].

Микробиом кишечника может играть роль в формировании эндотипа БА, регулируя баланс между паттернами популяций Т-хелперных клеток (Th): Th2 и Th17, влияя на индукцию Treg [7]. Снижение Treg может способствовать развитию нейтрофильной БА с преобладанием Th17 клеток. Atarashi и соавт. продемонстрировали, что смесь организмов класса Clostridia также способна индуцировать Treg не только в кишечнике, но и системно [10]. Вскоре после этого был выяснен механизм: клостридиальный метаболизм пищевых волокон приводит к выработке короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), включая масляную кислоту и пропионовую кислоту, которые затем действуют через рецептор GPR43, индуцируя Treg [37]. В эксперименте мыши, лишённые GPR43, демонстрировали более тяжелую астму [32]. Бактериальная колонизация кишечника играет ключевую роль в ферментации пищевых волокон и образовании КЦЖК. Диета, содержащая много насыщенных жиров и мало растворимой клетчатки, связана с изменениями в микробиоме кишечника и циркулирующими уровнями КЦЖК [31]. Бактерии Bacteroidetes – основной производитель КЦЖК – уменьшаются в кишечнике при ожирении [41] и в легких при БА [21]. После ряда работ важность КЦЖК в патогенезе БА стала более очевидной, с многочисленными сообщениями, показывающими, что диета с высоким содержанием клетчатки или непосредственное кормление мышей КЦЖК, защищают от экспериментальной БА [39,38]. Одно из этих исследований предоставило важную информацию о том, как кишечный микробный метаболизм может влиять на легкие, продемонстрировав, что КЦЖК попадают в костный мозг и способ-



ствуют развитию высокофагоцитарных DC, которые являются слабыми индукторами Th2 ответов, активируя Treg клетки [39, 22]. В России в 2020 г. проводилось исследование, где изучалась роль нарушений микробиоты и ее метаболической активности у больных БА. Зольникова О. Ю. доказала взаимосвязь микробиоты дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, установив, что изменение содержания отдельных бактерий кишечного биотопа у пациентов с БА ассоциировано с длительностью заболевания, повышением уровня эозинофилов крови и мокроты, увеличением IgE и снижением функции внешнего дыхания (уменьшение  $ОФВ_1$ ). Выявлены снижения КЦЖК в кале у больных БА. В итоге коррекция состояния кишечника с применением пробиотиков оказывала позитивный эффект на течение бронхиальной астмы. [1].

**Эндотоксин и бронхиальная астма в сочетании с ожирением.** ЭТ, называемый липополисахаридом (ЛПС), представляет собой молекулу, состоящую из липида А, который закреплен на внешней мембране грамотрицательных бактерий и отвечает за токсическую активность, связанную с полисахаридом, который состоит из олигосахаридного ядра и дистального О-антигена [36]. Именно каталитическая активность компонента липида А, который похож по структуре на свободные жирные кислоты (СЖК), способна активировать врожденный иммунитет через Толл-подобные рецепторы (TLR) и опосредовать воспалительную реакцию. Хотя ЭТ преимущественно остается в кишечнике, он также способен проникать через слизистую оболочку кишечника с помощью нескольких различных механизмов. Эти механизмы могут возникать из-за прикрепления ЭТ к хиломикрону, липопротейну, который обычно транспортирует СЖК [17], или из-за дисфункции и повышенной проницаемости кишечного барьера, что позволяет повышенным уровням бактериальных внеклеточных везикул, содержащих ЭТ, проникать в кровотоки [40]. Потребление пищи с высоким содержанием насыщенных жиров приводило к увеличению циркулирующего ЭТ, отмеченному у пациентов с хроническим слабовыраженным воспалением [20], а также у здоровых взрослых [29] и в моделях на мышах [13]. Также было показано, что уровни ассоциированного белка ЭТ (CD14) увеличиваются во время пищеварения, что совпадает с постпрандиальным пиком IL-6 [28] и более сильным воспалительным ответом. Увеличение циркулирующего ЭТ может затем привести к усилению воспаления в жировой ткани из-за высвобождения провоспалительных цитокинов [15].

Активность врожденного иммунитета регулируется кишечным ЭТ, объем поступления которого в общий кровоток (минуя печень по шунтам) регулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система [9]. Непосредственно стресс может обуславливать липолиз и рекрутировать депонирование в жировой ткани ЛПС [5]. При нарастании клинических проявлений разнообразных заболеваний первой истощается система связывания ЭТ [4]. ЭТ поступивший в печень, эллими-

нируется из портальной крови, а не потребленный макрофагами ЛПС возвращается с желчью обратно в кишечник. Клетки Купфера захватившие ЛПС в свою очередь продуцируют провоспалительные цитокины (ИЛ1, ФНО-альфа, ИЛ8, ИЛ12, ИЛ6) [2], и могут трансформироваться в моноциты, поступить в общий кровоток и, достигая легких, дифференцироваться в альвеолярные макрофаги, которые участвуют в регуляции тонуса бронхов, в том числе по средствам кишечного ЭТ, находящегося в гемокциркуляции [6] и внешнего ЭТ, поступающего с воздухом через легкие [34].

Известно, что ЭТ связан как с нейтрофильным, так и с эозинофильным воспалением дыхательных путей, гиперреактивностью дыхательных путей (ГРДП) и резистентностью к ГКС при БА [18], за счет усиления высвобождения провоспалительных цитокинов [40]. Кроме того, исследования показали, что ЭТ способен увеличивать секрецию IL-13 Th2 клетками [19]. Также, было высказано предположение, что ЭТ способен вызвать изменение фенотипа БА с эозинофильного на нейтрофильный [43], способствуя дифференцировке Th в Th17 клетки, а не в Th2 клетки [25], приводя к резистентной к ГКС, плохо контролируемой астме и усилению тяжести состояния. Kim и соавт. была доказана взаимосвязь между дозой ингалированного ЭТ и фенотипом бронхиальной астмы: низкие дозы ЭТ активируют T2-иммунный ответ и приводят к эозинофилии и продукции аллерген-специфического IgE. Высокие дозы ЭТ индуцируют T1-зависимое воспаление и нейтрофилию. При этом оба фенотипа БА сопровождаются существенным повышением ГРДП [27]. В исследовании Michel и соавт. местные и системные воспалительные реакции после ингаляции ЭТ были изучены как у здоровых лиц, так и у больных бронхиальной астмой. Было выявлено, что ЭТ может действовать как адъювант аллергенов, увеличивая продукцию цитокинов, усиливая эозинофильное воспаление дыхательных путей и тем самым усугубляя аллергическую астму [33]. Анализ состояния эндотоксинемии при БА у детей показал, что в период обострения отмечается увеличение уровня плазменного ЭТ как при атопической, так и при неатопической форме, а с уровнем ЭТ в плазме крови была связана тяжесть заболевания, частота приступов и их продолжительность [3].

**Заключение.** Изменения микробиома кишечника у пациентов с БА и ожирением, может способствовать повышению биодоступности ЭТ, который может усугублять течение этих заболеваний, посредством наложения воспалительных реакций друг на друга. Сама жировая ткань, в итоге может выступать как депо для ЭТ, и является источником его постоянного высвобождения. ЭТ связан как с нейтрофильным, так и эозинофильным воспалением у пациентов с БА и способен менять фенотип БА, вызывать резистентность к ГКС, повышать ГРДП, выступать как адъювант для аллергенов, тем самым доказана его возможность влияния на тяжесть течения и контроль БА. Также очевидно, что окружающая среда и диета влияют на системную доступность

и патогенность ЭТ как при БА, так и при ожирении. Изменение характера питания при ожирении, может приводить к выраженным изменениям микробиома и способствовать высокой проницаемости кишечника. Изменение колонизации кишечника приводит к сдвигу и снижению количеству КЦЖК, которым также отдается важная роль в патогенезе этих двух заболеваний. Таким образом, воздействие на эндотоксин-индуцированное системное воспаление у пациентов с БА в сочетании с ожирением, посредством диеты и применением препаратов, нормализующих колонизацию кишечника, может обеспечить эффективный путь снижения тяжести астмы и улучшить контроль состояния у таких пациентов, что требует дополнительных исследований.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Зольникова О. Ю. Микробиота кишечника и дыхательных путей как патогенетическое звено бронхиальной астмы: диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук: 14.01.04. М., 2020. 209 с.
2. Меджитов Р., Джаневей Ч. Врожденный иммунитет // Казанский мед. журнал. 2004. № 3. С. 161-167.
3. Новикова В. П., Листопадава А. П., Косенкова Т. В. и др. Кишечная микробиота у детей с бронхиальной астмой // Профилактическая и клиническая медицина. 2017. № 4 (65). С. 62-83.
4. Пермяков Н. К., Яковлев М. Ю., Галанкин В. Н. Эндотоксин и система полиморфоядерного лейкоцитоза // Архив патологии. 1989. Т. 51, № 5. С. 3-11.
5. Яковлев М. Ю. Кишечный эндотоксин: иммунитет-воспаление-старение как звенья одной цепи // Патогенез. 2020. Т. 18, № 1. С. 82-94.
6. Яковлев М. Ю., Зубаирова Д. Л., Крупник А. Н. Альвеолярные макрофаги в физиологии и патологии легких // Архив патологии. 1991. Т. 53, № 4. С. 3-8.
7. Adami A. J., Bracken S. J. Breathing better through bugs: asthma and the microbiome // *Yale J. Biol. Med.* 2016. Vol. 89, № 3. P. 309-324.
8. Allaire J., Crowley Sh., Law H., Chang S-Y., Ko H., Vallance B. The Intestinal Epithelium: Central Coordinator of Mucosal Immunity // *Trends in Immunology.* 2018. Vol. 39, № 9. P. 677-696.
9. Anikhovskaya I. A., Oparina O. N., Yakovleva M. M., Yakovlev M. Yu. Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and pathogenesis of general adaptation syndrome // *Human Physiology.* 2006. Vol. 32, № 2. P. 87-91.
10. Atarashi K. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species // *Science.* 2011. № 331 (6015). P. 337-341.
11. Bäckhed F., Ding H., Wang T., Hooper L. V., Gou Y. K., Nagy A. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2004. № 101 (44). P. 15718-15723.
12. Bailey L. C., Forrest C. B., Zhang P., Richards T. M., Livshits A., DeRusso P. A. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity // *JAMA Pediatr.* 2014. № 168. P. 1063-1069.
13. Cani P. D., Amar J., Iglesias M. A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes.* 2007. № 56 (7). P. 1761-1772.
14. Clemente J. C., Ursell L. K., Parfrey L. W., Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view // *Cell.* 2012. Vol. 148, № 6. P. 1258-1270.
15. Creely S. J., McTernan P.G., Kusminski C. M., Fisher F. M., da Silva N. F., Khanolkar M. et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. № 292 (3). P. 740-747.
16. Durack J., Boushey H., Lynch S. Airway Microbiota and the Implications of Dysbiosis in Asthma // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2016. Vol. 16, № 52. P. 52-65.
17. Ghoshal S., Witta J., Zhong J., de Villiers W. and Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides // *J. Lipid Res.* 2009. № 50 (1). P. 90-97.
18. Goleva E., Hauk P. J., Hall C. F., Liu A. H., Riches D. W.H., Martin R. J. et al. Corticosteroid-resistant asthma is associated with classical antimicrobial activation of airway macrophages // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. № 122 (3). P. 550-559.
19. Hadjigol S., Netto K. G., Maltby S., Tay H. L., Nguyen T. H., Hansbro N. G. et al. Lipopolysaccharide induces steroid-resistant exacerbations in a mouse model of allergic airway disease collectively through IL-13 and pulmonary macrophage activation // *Clin. Exp. Allergy.* 2020. № 50 (1). P. 82-94.
20. Harte A. L., Varma M. C., Tripathi G., Mcgee K. C., Al-Daghri N.M., Al-Attas O.S. et al. High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects // *Diabetes Care.* 2012. № 35 (2). P. 375-382.
21. Hilty M., Burke C., Pedro H., Cardenas P., Bush A., Bossley C. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways // *PLoS One.* 2010. № 5 (1). P. 8578
22. Huang H., Dawicki W., Zhang X. Tolerogenic dendritic cells induce CD4+CD25hiFoxp3+ regulatory T cell differentiation from CD4+CD25-/loFoxp3- effector T cells // *J Immunol.* 2010. № 185 (9). P. 5003-5010.
23. Huang Y., Mao K., Chen X. et al. S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense // *Science.* 2018. № 359 (6371). P. 114-119.
24. Huang Y. J., Charlson E. S., Collman R. G., Colombini-Hatch S., Martinez F. D., Senior R. M. The role of the lung microbiome in health and disease. A National Heart, Lung, and Blood Institute workshop report // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. № 187 (12). P. 1382-1387.
25. Jiang Y., Zhao S., Yang X., Liu Y. and Wang C. Dll4 in the DCs isolated from OVA-sensitized mice is involved in Th17 differentiation inhibition by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in vitro // *J. Asthma.* 2015. № 52 (10). P. 989-995.
26. Kährström C. T., Pariente N., Weiss U. Intestinal microbiota in health and disease // *Nature.* 2016. Vol. 535 (7610). P. 47.
27. Kim Y. K., Oh S. Y., Jeon S. G. et al. Airway exposure levels of lipopolysaccharide determine type 1 versus type 2 experimental asthma // *J Immunol.* 2007. № 17 (8). P. 5375-5382.
28. Laugerette F., Vors C., Ge' loe" n A., Chauvin M. A., Soulage C., Lambert-Porcheron S. et al. Emulsified lipids increase endotoxemia: possible role in early postprandial low-grade inflammation // *J. Nutr. Biochem.* 2011. № 22 (1). P. 53-59.
29. Lyte J. M., Gabler N. K. and Hollis J. H. Postprandial serum endotoxin in healthy humans is modulated by dietary fat in a randomized, controlled, cross-over study // *Lipids Health Dis.* 2016. № 15. P. 1-10.
30. Marsland B. J., Trompette A. and Gollwitzer E. S. The gut-lung axis in respiratory disease // *Annals of the American Thoracic Society.* 2015. Vol. 12. P. 150-156.
31. Marsland B. J., Gollwitzer E. S. Host-microorganism interactions in lung diseases // *Nat Rev Immunol.* 2014. № 14. P. 827-835.
32. Maslowski K. M. et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43 // *Nature.* 2009. № 461 (7268). P. 1282-1286.
33. Michel O., Dentener M., Corazza F. et al. Healthy subjects express differences in clinical responses to inhaled lipopolysaccharide

- that are related with inflammation and with atopy // *J Allergy Clin Immunol*. 2001. № 107 (5). P. 797-804.
34. Miller G. E., Cohen S., Ritchey A. K. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: A glucocorticoidresistance model // *Health Psychology*. 2002. Vol. 21, № 6. P. 531-541.
  35. Pitter G., Ludvigsson J. F., Romor P., Zanier L., Zanotti R., Simonato L., et al. Antibiotic exposure in the first year of life and later treated asthma, a population based birth cohort study of 143,000 children // *Eur J Epidemiol*. 2016. № 31. P. 85-94.
  36. Piya M. K., Harte A. L. and McTernan P. G. Metabolic endotoxaemia: is it more than just a gut feeling? // *Curr. Opin. Lipidol*. 2013. № 24. P. 78-85.
  37. Smith P. M. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis // *Science*. 2013. № 341 (6145). P. 569-573.
  38. Thorburn A. N. et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites // *Nat Commun*. 2015. № 6. P. 7320.
  39. Trompette A. et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis // *Nat Med*. 2012. № 20 (2). P. 159-166.
  40. Tulkens J., Vergauwen G., van Deun J., Geurickx E., Dhondt B., Lippens L. et al. Increased levels of systemic LPS-positive bacterial extracellular vesicles in patients with intestinal barrier dysfunction // *Gut*. 2020. № 69. P. 191-193.
  41. Turnbaugh P. J., Ley R. E., Mahowald M. A., Magrini V., Mardis E. R., Gordon J. I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature*. 2006. № 444. P. 1027-1031.
  42. Wang C. S., Wang J., Zhang X., et al. Is the consumption of fast foods associated with asthma or other allergic diseases? // *Respirology*. 2018. № 23 (10). P. 901-913.
  43. Zhao S., Jiang Y., Yang X., Guo D., Wang Y., Wang J. et al. Lipopolysaccharides promote a shift from Th2-derived airway eosinophilic inflammation to Th17-derived neutrophilic inflammation in an ovalbumin-sensitized murine asthma model // *J. Asthma*. 2017. № 54. P. 447-455.

---

#### Сведения об авторах и дополнительная информация

Грахова Мария Андреевна, ассистент кафедры инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Тюменский Государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Тюмень. <http://orcid.org/0000-0002-1657-0695>.

Трошина Ирина Александровна, д. м. н. профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. <https://orcid.org/0000-0002-7772-8302>.

Голубева Татьяна Игоревна, к. м. н., врач-гастроэнтеролог, диетолог ОАО Центр восстановительной медицины и реабилитации «Сибирь», г. Тюмень. <https://orcid.org/0000-0002-1937-3531>.

Платицына Светлана Владимировна, к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. <https://orcid.org/0000-0001-7323-6565>.

Гербер Алина Евгеньевна, студентка 3 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Тюменский Государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Тюмень. <http://orcid.org/0009-0000-3070-7013>.

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

*Статья поступила в редакцию 09.03.2023.*

## ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ «ОПИСТОРХОЗ–ТУБЕРКУЛЕЗ» (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Карпузиков Александр Владимирович<sup>1</sup>, Зуевский Владислав Петрович<sup>2✉</sup>,  
Петрук Наталья Николаевна<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Бюро судебно-медицинской экспертизы, Ханты-Мансийск, Россия

<sup>2</sup> Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

<sup>3</sup> Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

✉ zvp\_surgut@mail.ru

**Аннотация.** В данной статье рассматривается литературный обзор особенности изменения органов и систем при течение сочетанной патологии «описторхоз-туберкулез» на территории Западной Сибири.

**Ключевые слова:** описторхоз, туберкулез, изменения органов и систем, сочетанная патология

**Актуальность.** На территории Западной Сибири значительная распространенность описторхозной инвазии и высокая заболеваемость туберкулезом привели к увеличению числа больных с сочетанной патологией. Описторхоз осложняет процесс течения сопутствующих заболеваний и заболеваний в микст-патологиях. Сегодня в мире насчитывается не менее 20 млн человек, пораженных трематодами, и в России и Азии расположен почти весь мировой ареал описторхоза (Бычкова Н. К., Белобородова Э. И. 2012). По экспертным оценкам в нашей стране число зараженных этими трематодами составляет 1,5 млн человек (Завойкин В. Д. и соавт., 2014). Территория Западной Сибири наиболее крупный эндемичный район по описторхозной инвазии, пораженность местного населения достигает 70-80% (Калюжина М. И. и соавт., 2004). Основные органы-мишени поражения описторхозом – печень, поджелудочная железа, желудочно-кишечный тракт. Известно, что при описторхозе поражается система пищеварения и, в частности, желудок (Я. М. Рутгайзер, 1968; Е. И. Самсон, Н. К. Мигован, 1969). Повреждение желудка проявляется, в основном в виде различных форм гастрита (Зуевский В. П., 2015).

Туберкулез является одной из глобальных проблем здравоохранения во всем мире. По данным Роспотребнадзора в России ежегодно заболевают туберкулезом около 117-120 тыс. человек. Туберкулез чаще поражает легкие, но встречаются и другие локализации процесса: туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов, туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы, туберкулез костно-суставной системы, мочеполовой туберкулез, туберкулез кожи и подкожной клетчатки, туберкулез периферических лимфатических узлов, туберкулез глаз, туберкулез прочих органов (Перельман М. И., Богадельникова И. В., 2013).

Как указывали Xin-Xu Li, Xiao-Nong Zhou (2013), сочетанная инфекция туберкулеза и паразитарных заболеваний человека является важной общественной проблемой в эндемичных районах развивающихся стран, при этом существует недостаточное количество исследований по смешанной инфекции.

Как туберкулез, так и паразитарные заболевания у человека являются инфекционными заболеваниями, которые проявляют широкое распространение, причиняя серьезный вред человеку.

Сочетанная инфекция по сравнению с моноинфекцией, заставляет иммунную систему хозяина иметь дело с более сложной внутренней средой. Обычным проявлением является то, что клинические признаки могут стать более частыми и серьезными и терапия может быть затронута, когда больные туберкулезом также инфицированы паразитами.

Кроме этого, как клинические, так и лабораторные исследования показали, что при обострении течения туберкулеза описторхозной инвазией, клинические признаки туберкулеза становились более выраженными, нарушения функций печени и поджелудочной железы более частыми, усиливалась непереносимость антибактериальной терапии и ухудшался прогноз заболевания (А. V. Vasil'ev et al., 1989; Е. А. Kashuba, L. I. Rusakova, 1992) и для выяснения этих ситуаций были проведены некоторые исследования по оценке иммунопатогенеза сочетанной инфекции. Ограниченные данные двух исследований показали, что иммунный ответ больных туберкулезом повышался при острой стадии инвазии описторхозом и снижался при подострой стадии или при хронизации заболевания (Kalenova L. F. et al., 1992; Kashuba E. A., et al., 2003).

Также известно, что на фоне описторхоза изменяется активность иммунного ответа на антигены микобактерий – от анергии до гиперергической

## FEATURES OF CHANGES IN ORGANS AND SYSTEMS DURING THE COURSE OF COMBINED PATHOLOGY «OPISTHORCHIASIS-TUBERCULOSIS» (LITERARY REVIEW)

Karapuzikov Aleksandr V.<sup>1</sup>, Zuevsky Vladislav P.<sup>2✉</sup>, Petruk Nataliya N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Bureau of Forensic medical examination, Khanty-Mansiysk, Russia

<sup>2</sup> Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

<sup>3</sup> Surgut State University, Surgut, Russia

✉ zvp\_surgut@mail.ru

**Annotation.** *This article considers a literary review of the peculiarities of changes in organs and systems during the course of the combined pathology «opisthorchiasis-tuberculosis» in Western Siberia.*

**Keywords:** *opisthorchiasis, tuberculosis, changes in organs and systems, combined pathology*

реакции (Т. М. Азербает и др., 1984; Г. С. Мурашкина, Н. М. Новикова, 2002), в 2,6 раза увеличивается риск заражения туберкулезом (В. П. Сергиев и др., 1999) и формирования паразитоценоза (А. В. Васильев и др., 1986; Е. В. Кашуба, 2004). Несмотря на важность проблемы, изучению иммунофизиологических механизмов формирования хронического воспаления при «микст гранулематозном» паразитоценозе «описторхоз-туберкулез» уделяется недостаточно внимания.

Согласно методическим рекомендациям (утв. Минздравом РСФСР 04.12.1990 – Н. Н. Самко): сочетание и взаимное влияние двух инфекций – туберкулеза и описторхоза на организм больного сопровождается развитием нового патологического состояния, которое отличается более выраженными изменениями во многих органах и системах, чем при развитии одного туберкулезного процесса. Клинический выраженный туберкулез в сочетании с описторхозом чаще всего протекает с инфильтративными поражениями, которые в половине случаев отличаются распространенностью процесса и деструкцией легочной ткани, почти в 80% случаев сопровождается бактериовыделением.

Присоединение описторхоза к туберкулезу существенно утяжеляет течение туберкулеза. Чем раньше присоединяется описторхоз, тем выраженные специфические поражения легких. У больных с микст-патологией «туберкулез-описторхоз» метаболические и функциональные нарушения выражены намного активнее, чем при каждой патологии в отдельности. При сочетании двух инфекций – туберкулеза и описторхоза формируется своеобразный иммунный ответ, отличный как при одном туберкулезе, так и описторхозе. Наиболее чувствительные изменения в иммунной системе при микст-патологии отмечены в Т-зависимом звене В-иммунитета. Присоединение описторхоза к туберкулезу формирует более глубокие нарушения Т-клеточного звена иммунитета с отсутствием первоначальной активизации, как это имеет место при одном туберкулезе. Показатели антителообразующих клеток (АОК) селезенки и Т-розеткообразующих клеток (Т-РОК) при сочетании туберкулеза и описторхоза выше, чем при описторхозе и ниже, чем при туберкулезе, в 1,5-2 раза; циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) при микст-патологии в 4-5 раз ниже, чем при одном туберкулезе или описторхозе. Титры реакции пассивной

гемагглютинации (РПГА) на туберкулез в 2 раза выше при сочетании с описторхозом. В то же время титры реакций непрямой гемагглютинации (РНГА) на описторхоз у больных туберкулезом в сочетании с гельминтозом ниже диагностических. Уровни иммуноглобулинов «g», «M», «A» имели тенденцию к повышению, а содержание Т- и В-клеток – к понижению. Сочетание показателей антительных ответов на описторхозный и туберкулезный антигены в ИФА, выявленные при сероэпидемиологическом скрининг – обследовании в различных по степени распространения описторхоза поселках, имело тенденцию к прямой зависимости от интенсивности инвазий. В то же время антительный ответ на туберкулезный антиген среди больных активными формами туберкулеза (преимущественно инфильтративной) не зависел от регистрации у больного инвазией описторхозами.

Патоморфологические изменения в печени и легких при сочетанной патологии «туберкулез-описторхоз» так же, как иммунный ответ, отличались от таковых при каждой из нозоформ. При сочетанной патологии в печени развивались менее интенсивные специфические воспалительные изменения, а в легких – более чем при каждом заболевании в отдельности.

В целом взаимовлияние описторхоза и микобактерий туберкулеза при их паразитоценотических связях – зависит от стадии инвазии описторхозами, развития туберкулезной инфекции и степени патогенности штаммов микобактерий туберкулеза. Присоединение туберкулезной инфекции (маловирулентных, вирулентных и вакцинных штаммов) к описторхозу оказывает влияние на снижение выделения яиц описторхозов.

В районах эндемичных по описторхозу, изменяются показатели чувствительности населения к туберкулину, что в определенной мере снижает диагностическую ценность скрининга больных туберкулезом с помощью туберкулинодиагностики. Поэтому следует учитывать, что при массовых обследованиях населения в очагах описторхоза в получаемых результатах имеется тенденция обратной зависимости между показателями пораженности жителей описторхозом и чувствительности к туберкулину.

Стрелис А. К., и соавт., (1986); Золотухин В. А., Васильев А. В., (1990) указывали, что в структуре сочетанных с описторхозом инфекционных заболеваний велика значимость туберкулеза. Кроме этого, как указы-

вал Васильев А. В., и соавт., (1986; 1989) при серологическом обследовании больных туберкулезом в северных районах Тюменской области данная микст патология была выявлена у 66,9% обследованных, в том числе среди коренных жителей – 77,1% случаев. В частности, Челидзе А. В., Карпухина Н. В., (1989); Русакова Л. И., (1992) было зарегистрировано неблагоприятное влияние хронической описторхозной инвазии на течение и исход туберкулеза легких, что в значительной мере связывают с изменениями иммунореактивности инвазированного организма. В то же время, остается неизученным влияние заражения микобактериями туберкулеза в разные стадии развития инвазии на состояние иммунореактивности организма хозяина в системе хозяино-паразитных отношений при описторхозе.

Азербайев Т. М., и соавт., (1984) указывали, что под влиянием описторхозной инвазии изменяется чувствительность к туберкулину. Например, туберкулезная интоксикация среди коренных жителей с описторхозом встречалась в 86,8% случаев от числа обследованных, а без описторхоза в 46,7% (Васильев А. В., и соавт., 1986).

Так, Л. Ф. Подклетнова (2001) в своей диссертационной работе указала, что дополнительное воздействие микобактериями туберкулеза (МБТ) оказывает значительное влияние на состояние гетерологического иммунитета и систему хозяино-паразитных отношений при описторхозе и приводит к формированию нового патологического состояния – микст патологии описторхоз-туберкулез и новых паразитоценотических взаимоотношений, характер проявления которых отчетливо зависит от фазы предшествующей инвазии. Кроме этого, сложный характер закономерностей паразитоценотических взаимосвязей при смешанной инвазии и инфекции обусловлен непосредственным взаимодействием возбудителей и опосредованным через организм общего хозяина (Кондинский Г. В., Шульман Е. С., 1985). При заражении хомяков туберкулезом в острую фазу описторхоза происходит взаимное усиление напряженности специфического противотуберкулезного и противописторхозного, а также гетерологического иммунного ответа организма хозяина, что сопровождается подавлением биологической активности описторхисов и микобактерий туберкулеза. При этом увеличивается вес животных и внутренних органов (печени, легких и селезенки) и уменьшается удельный вес тимуса и надпочечников, а также усиливаются патоморфологические изменения в печени по сравнению с описторхозом. При заражении хомяков туберкулезом в подострую фазу описторхоза происходит снижение уровней специфического противописторхозного и противотуберкулезного, а также гетерологического антителообразования, что сопровождается усилением биологической активности микобактерий туберкулеза (МБТ) и март описторхисов. При этом происходит снижение массы тела хомяков и увеличение относительных масс внутренних органов (легких, селезенки, тимуса и надпочечников), в тоже время ослабевают воспалительные процессы в печени по сравнению с одним описторхозом.

Факт угнетения антителообразования к другим патогенам на фоне развившегося гельминтоза отмечают многие авторы, которые объясняют этот феномен способностью гельминтов выделять иммунодепрессанты, подавляющие иммунную реакцию хозяина (Астафьев Б. А., 1987; 1988; Piessens W. F., 1982; Salafsky B. W., et. al., 1984; Longworth D. L., et. al., 1985). Не исключено, что иммунодепрессивное свойство гельминтов может проистекать из феномена конкуренции антигенов. Это явление установлено для самых различных антигенов, в том числе и антигенов гельминтов (Adler F. L., 1964).

При воспроизведении туберкулезной инфекции на фоне описторхозной инвазии происходят нарушения в системе реципрокного управления, что приводит к одностороннему изменению специфического и гетерологического иммунного ответа. При воспроизведении сочетанной патологии в острую фазу инвазии (на фоне уменьшения массы надпочечников и тимуса) происходит их активация, а при воспроизведении сочетанной патологии в подострую фазу инвазии (на фоне увеличения массы надпочечников и тимуса) их общее подавление.

Согласно данным литературы (Стрелис А. К., и соавт., 1985; Дроздова Т. Г., 1987; Постникова Т. Ф., 1988; Каленова Л. Ф., 2005; Тюлькова Т. Е., и соавт., 2014) описторхоз способен изменять иммунную реактивность организма с активацией гуморального пути иммунного ответа, который при туберкулезной инфекции оказывается неадекватным и способен приводить к развитию распространенных клинических форм туберкулеза (Барри Р. Блум., 2002).

Тюлькова Т. Е., и соавт., (2014) в своих исследованиях, при сочетании «описторхоз – туберкулез» отмечали эозинофилию.

Кроме этого, описторхоз оказывает значительное влияние на диагностику, клинику и формирование осложнений при туберкулезе, а также на иммунологическую реактивность населения в районах широкого сочетанного распространения туберкулеза и описторхоза – регионе Крайнего Севера Западной Сибири в первую очередь (Н. Н. Самко, 1990).

Таким образом, сочетание и взаимное влияние двух инфекций – туберкулеза и описторхоза – отличается более выраженными изменениями во многих органах и системах.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Азербайев, Т. М. Влияние описторхоза на характер туберкулиновой чувствительности / Т. М. Азербайев, А. В. Пулысис, О. Ю. Анфилофьева «и др.» // Актуальные проблемы туберкулеза в Сибири. Томск, 1984. С. 93-96.
2. Астафьев, Б. А. Иммунопатологические проявления и осложнения гельминтозов / Б. А. Астафьев. М.: Медицина, 1987. 124 с.
3. Астафьев, Б. А. Иммунологические реакции в патогенезе и клинике гельминтозов / Б. А. Астафьев // Иммунологические и биохимические аспекты взаимоотношений гельминта и хозяина: Сб. научн. тр. М., 1988. Т. 105. С. 4-5.
4. Барри Р. Блума. Туберкулез. Патогенез, защита, контроль. Руководство. [Пер. с англ.] М., Медицина; 2002. 677 с.

5. Бычкова, Н. К. Описторхоз человека. Эпидемиологические, клинические и фармакологические аспекты: монография / Н. К. Бычкова, Э. И. Белобородова. Томск. Издательство: Печатная мануфактура, 2012. 168 с.
6. Васильев А. В., Золотухин В. А. и др. // Актуальные проблемы описторхоза, Томск, 1986. С.93-94.
7. Диагностика, лечение и основы профилактики сочетанной патологии «Туберкулез-описторхоз» в регионе Крайнего Севера. Методические рекомендации» (утв. Минздравом РСФСР 04.12.1990). Согласовано заместителем начальника главного управления научных учреждений Н. Н. Самко.
8. Дроздова, Т. Г. Клинико-иммунологическая характеристика описторхоза у детей: автореф. дис... канд. мед. наук / Т. Г. Дроздова. Новосибирск, 1987. 18 с.
9. Завойкин, В. Д. Местный случай острого описторхоза в московской области / В. Д. Завойкин, И. М. Ахмарова, О. П. Зея // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2014. № 4. С 52-54.
10. Золотухин, В. А. Совершенствование профилактики туберкулеза и описторхоза при их сочетанном распространении в регионе проживания народов Крайнего Севера / В. А. Золотухин, А. В. Васильев // Соц. – экон. развитие и здоровье малочисл. народов Севера. Красноярск, 1990. С. 62-63.
11. Зуевский, В. П. Поражение желудка при экспериментальном описторхозе: монография / В. П. Зуевский. Ханты-Мансийск: Ханты-Мансийская гос. мед. акад., 2015. 138 с.
12. Каленова, Л. Ф. Физиологические механизмы иммунной системы человека и млекопитающих при описторхозной инвазии: автореф. дис... д-ра биол. наук / Л. Ф. Каленова. Тюмень. 2005. 39 с.
13. Кашуба, Е. В. Адаптационно-компенсаторные иммунные реакции у детей при хроническом описторхозе, первичной туберкулезной инфекции и их сочетанном течении: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. В. Кашуба. Тюмень, 2004. 43 с.
14. Кондинский, Г. В. Паразитология: Теоретические и прикладные проблемы / Г. В. Кондинский, Е. С. Шульман // Медицинская паразитология. Киев: Наукова думка, 1985. С. 36-40.
15. Мурашкина, Г. С. Туберкулез в Западной Сибири / Г. С. Мурашкина, Н. М. Новикова // Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера. Новосибирск, 2002. С. 204-205.
16. Некоторые особенности течения туберкулеза легких в сочетании с хроническим описторхозом / А. К. Стрелис, А. И. Задорожний, М. А. Кузьмичев, В. Р. Лимберг // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. Томск. 1985. № 5. С. 11-13.
17. Перельман, М. И. Фтизиатрия: учебник / М. И. Перельман, И. В. Богадельникова. – 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 448 с.
18. Подклетнова, Л. Ф. Хозяино-паразитные отношения при описторхозе под влиянием суперинвазии и других дополнительных воздействий: автореф. дис... канд. биол. наук / Л. Ф. Подклетнова. Тюмень, 2001. 24 с.
19. Постникова, Т. Ф. Иммунологическая реактивность хозяина при описторхозе: (Клин. – эксперим. исслед.): автореф. дис... канд. биол. наук / Т. Ф. Постникова. М. 1988. 22 с.
20. Резидуальный описторхоз: монография / М. И. Калюжина, О. В. Калюжин, В. В. Калюжин, М. В. Шкалев // Рос. акад. мед. наук. Москва: Издательство РАМН, 2004. 216 с.
21. Русакова, Л. И. Эффективность противотуберкулезной терапии у больных детей с сочетанной патологией «туберкулез-описторхоз»: автореф. дис... канд. мед. наук / Л. И. Русакова. М., 1992. 26 с.
22. Рутгайзер, Я. М. Клинико – морфологическая характеристика эндогенных гастритов при заболеваниях кишечника и желчных путей: Автореф... дис. кан. мед. наук. Петрозаводск. 1968. 20 с.
23. Самсон, Е. И. Морфологические и гистохимические особенности слизистой оболочки желудка при хроническом холецистите / Е. И. Самсон, Н. К. Мигован // В кн.: Современные проблемы гастроэнтерологии. Киев, 1969. вып. 1. С. 77-83.
24. Сергиев, В. П. Значение паразитарных болезней в патологии человека / В. П. Сергиев, Н. А. Малышев, И. Д. Дрынов // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1999. № 4. С. 4-8.
25. Сочетанная патология в практике врача фтизиатра на современном этапе / Т. Е. Тюлькова, Е. В. Кашуба, Н. А. Ушарова «и др.» // Фтизиатрия и пульмонология. Тюмень. 2014. № 1 (8). С. 127-133.
26. Туберкулез на фоне хронического описторхоза / А. К. Стрелис, А. И. Задорожний, В. Р. Лимберг «и др.» // Актуальные проблемы описторхоза: Тез. III совещ. Координац. совета межотрасл. целевой комплекс. науч. прогр. «Описторхоз» и науч. – практ. конф. по пробл. Томск, 1986. С. 95.
27. Челидзе, А. В. Влияние описторхоза на результаты лечения больных туберкулезом легких / А. В. Челидзе, Н. В. Карпухина // В кн.: Научные основы оздоровительной работы при гельминтозах и некоторых арбовирусных инфекциях: Сб. науч. тр. Омск, 1989. С. 190-194.
28. Adler, F. L. Competition of antigens / F. L. Adler // Progr. Allergy. 1964. Vol. 8. P. 41-51.
29. Functioning of opisthorchiasis-tuberculosis parasitocenosis at different stages of invasion (experimental investigation) / E. A. Kashuba, L. F. Podkletnova, T. F. Stepanova, E. V. Chebysheva // Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii, i Immunobiologii. 2003. № 1. 17-23.
30. Kashuba, E. A. Anthelmintic therapy of opisthorchiasis in patients with active tuberculosis / E. A. Kashuba, L. I. Rusakova // Problemy tuberkuleza. 1992. T. 70. № 3-4. 33-36.
31. Li, Xin-Xu. Co-infection of tuberculosis and parasitic diseases in humans: a systematic review / Xin-Xu Li, Xiao-Nong Zhou // Parasites & Vectors. 2013. T. 6. № 1. С. 1-12.
32. Longworth, D. L. Incorporation of arachidonic acid by microfilariae of *Brugia malayi* / D. L. Longworth, D. W. Foster, A. M. Dvorak, P. F. Weller // J. Infect. Diseases. 1985. Vol. 152 (6). P. 1317-1323.
33. The formation of host-parasite relationships in an experimental mixed pathology of opisthorchiasis-tuberculosis as dependent on the phase of the Opisthorchis infestation / L. F. Kalenova, V. A. Zolotukhin, E. A. Kashuba [et al] // Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii, i Immunobiologii. 1992. T. 69. № 4. 20-22.
34. The role of essential fatty acids and prostaglandins in cercarial penetration (*Schistosoma mansoni*) / B. W. Salafsky, Y. S. Wang, A. C. Fusco, J. Antonacci // J. Parasitol. 1984. Vol. 70. № 5. P. 656-660.
35. Tuberculosis of the lungs complicated by opisthorchiasis under conditions of the extreme north / A. V. Vasil'ev, R. I. Shenderova, Z. I. Ginzburg, V. I. Vasil'ev // Problemy tuberkuleza. 1989. T. 67. № 6. 41-44.
36. Piessens, W. F. Complement mediated adherence of cell to microfilariae of *Brugia malayi* / W. F. Piessens, W.D. da Silva // The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 1982. Vol. 31. № 2. P. 297-301.

#### Сведения об авторах и дополнительная информация

Карапузиков Александр Владимирович, КУ ХМАО-Югры «Бюро судебно-медицинской экспертизы», г. Ханты-Мансийск, первая квалификационная категория, врач судебно-медицинский эксперт.

Зуевский Владислав Петрович, БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск, д. м. н., профессор кафедры гистологии, биологии и патологической анатомии.

Петрук Наталья Николаевна, БУ ВО «Сургутский государственный университет», г. Сургут, кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии и физиологии.

Статья поступила в редакцию 30.01.2023.

## ДИСКОРДАНТНЫЕ АНОМАЛИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У МОНОЗИГОТНЫХ ДВОЕН

Соколова Вера Валерьевна✉, Кукушкина Дарья Владимировна, Низамов Фатых Хаялович, Махнев Андрей Владимирович, Речкалов Алексей Александрович

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия  
✉ svv-doc@mail.ru

**Аннотация.** *Статья представляет собой анализ данных отечественной и зарубежной литературы, посвященных проблемам этиологии, эффективной диагностики и прогностических аспектов дискордантных аномалий сердечно-сосудистой системы, встречающихся у монозиготных двоен. В обзор были включены публикации, размещенные в базах данных PubMed, Google scholar, CyberLeninka, eLibrary. Имеющиеся данные по дискордантным аномалиям сердца и сосудов немногочисленны, однако проблема является актуальной в связи с повышенными рисками осложнений многоплодных беременностей. Вопросы эффективной пренатальной диагностики, поиска этиологических факторов, в большей степени влияющих на прогноз, и выбора дальнейшей тактики остаются открытыми.*

**Ключевые слова:** монозиготные двойни, врожденные пороки сердца, дискордантные аномалии

**Введение.** В течение последних двух столетий процент рождения близнецов в общей популяции увеличился, что связано с успехами современной медицины в области лечения бесплодия за счет широкого распространения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [17, 19]. Это привело к пропорциональному росту недоношенности, диссоциированного развития и числа врожденных пороков. Статистические данные указывают на то, что не более 15% многоплодных беременностей протекают без осложнений или сопутствующих аномалий развития плодов [1]. Кроме того, было доказано, что риск врожденных аномалий среди близнецов с общей плацентой, которые почти всегда монозиготны в 2 раза выше по сравнению с близнецами, не имеющими общей плаценты, в основном дизиготными близнецами [13, 15, 16, 19].

**Материалы и методы.** Для определения ключевых понятий, анализа текущего состояния проблемы по данным исследований был проведен поиск информации в базах данных Pubmed, Google scholar, CyberLeninka, Elibrary. Ключевые слова, использованные для поиска: монохориальные моноамниотические двойни, врожденные пороки сердца, дискордантные аномалии, monozygotic twins, cardiac abnormalities, congenital heart disease, discordant anomalies. Всего было найдено 129 источников, из которых 37 включены в обзор.

**Результаты и обсуждение.** Частота наступления многоплодной беременности по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации колеблется от 0,7 до 1,5% [3]. Для таких беременностей характерны специфические осложнения, требующие ранней диагностики и своевременного применения терапевтических, а иногда и хирургических методов

[8, 17, 18]. Вероятность наступления многоплодной беременности на фоне вспомогательных репродуктивных технологий составляет 35-55%, при этом в 70-85% она протекает с различными отклонениями [3, 10]. Кроме того, известно, что ВРТ увеличивают не только количество дизиготных, но и монозиготных близнецов [25]. Улучшение исходов многоплодных беременностей является одной из важных задач перинатальной медицины. В последние годы наблюдается тенденция роста и развития новых диагностических методов, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью. Сравнение данных генетических и эпигенетических исследований в дальнейшем может способствовать эффективному и целенаправленному поиску этиологических причин внутриутробного развития аномалий.

Точное определение зиготности и хориальности является приоритетным вопросом пренатальной диагностики, так как это позволяет предположить дальнейший рост плодов и минимизировать риски, связанные с особенностями их развития [1, 6]. Оптимальный срок для диагностики хориальности – 6-9 недель беременности [17]. Среди всего числа многоплодных беременностей монохориальные считаются наиболее прогностически неблагоприятными, их частота составляет 25-30% по данным разных авторов [5, 9]. В связи с этим требуется расширенное наблюдение за беременными монохориальными двойнями, тщательный УЗ-мониторинг роста и состояния плодов, доплерометрия в системе маточно-плацентарного кровотока, выявление аномального или оболочечного прикрепления пуповины [6]. В пренатальной диагностике важно учитывать не только хориальность, но и амниотичность плодов [11]. Согласно современным популяционным данным



## DISCORDANT ABNORMALITIES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN MONOZYGOTIC TWINS

Sokolova Vera V.<sup>✉</sup>, Kukushkina Daria V., Nizamov Fatykh H., Makhnev Andrei V., Rechkalov Aleksei A.

**Abstract.** *This article represents an analysis of domestic and foreign literature devoted to the problems of etiology, effective diagnostics and prognostic aspects of discordant anomalies of the cardiovascular system occurring in monozygotic twins. The review included scientific articles published in PubMed, Google scholar, CyberLeninka, eLibrary. The available data on discordant anomalies of the heart and blood vessels are few, but the problem is urgent due to the increased risks of complications of multiple pregnancies. The issues of effective prenatal diagnosis, the search for etiological factors that have a great impact on the prognosis, and the choice of further tactics remain debatable.*

**Keywords:** *monozygotic twins, cardiac abnormalities, congenital heart disease, discordant anomalies*

моноамниотические двойни встречаются крайне редко, их частота не превышает 1% среди всех многоплодных беременностей.

Так как эмбрионы монохориальных близнецов развиваются в непосредственной близости друг от друга, даже незначительные различия в условиях развития могут позволить сигнальным путям, определяющим латеральность, нормально функционировать у одного плода, в то же время нарушая развитие второго [30]. Наблюдения повышенной гетеротаксии, предсердной изомерии и петлевых дефектов, поражающих только одного из близнецов, подтверждают эту гипотезу [32]. Формирование научно-практического подхода к плоду как к пациенту обусловлено необходимостью устранения во время беременности патологических состояний, вызывающих значительные или необратимые нарушения в организме ребенка до его рождения.

Патологии развития в случаях монохориальных моноамниотических двоен требуют наиболее ранней диагностики, что в настоящее время возможно благодаря эхографии и доплерометрии, выполнение которых многие авторы рекомендуют у всех многоплодных близнецов в середине гестации [25, 27]. Врожденные пороки подлежат диагностике уже в конце 1 триместра [2, 33, 36]. В результате ультразвукового исследования определяется четкая локализация плаценты, визуализируются сосуды пуповины, изучаются особенности плодово-плацентарного кровотока, аномалий развития сердца и сосудов [13]. Точный диагноз имеет решающее значение для определения потребности в немедленном послеродовом лечении, прогнозирования хода хирургического восстановления и для консультирования родителей по поводу прогноза [25].

По данным популяционного исследования случай-контроль основных врожденных дефектов в США, включающего 7872 матери контрольной группы (218 многоплодных, 7654 одноплодных) и 20 809 матерей детей с аномалиями развития (1182 многоплодных, 19 627 одноплодных) был сделан вывод о том, что многоплодная беременность коррелирует с повышенным риском врожденных дефектов почти во всех системах органов. Лидирующую позицию при этом занимают сердечно-сосудистые патологии, которые составляют 27,1% [14, 19, 27, 37]. Большинство из пороков сердца закладывается на ранних стадиях внутриутробного развития. Основная их опасность заключается в том, что они

являются ведущей неинфекционной причиной смерти младенцев [24, 31]. В 2007 году метаанализ четырех исследований показал, что у монозиготных близнецов риск развития врожденных пороков сердца (ВПС) в 9 раз выше, чем у дизиготных. Монохориальная плацентация связана с более высокой частотой ВПС [31]. Best K. E. et al. (2015) изучили относительный риск врожденных пороков сердца у близнецов по сравнению с одноплодными беременностями в зависимости от хориальности. По сравнению с одноплодными, близнецы имели значительно повышенный риск ВПС ( $p < 0,001$ ). У монохориальных близнецов риск ВПС был на 82% выше по сравнению с дихориальными ( $p < 0,001$ ). Наиболее часто встречающиеся пороки: дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, единственный желудочек, тетрада Фалло, коарктация аорты и открытый артериальный проток [6, 18, 19, 27]. У однойяйцевых близнецов предполагается, что дефекты деления оплодотворенной яйцеклетки является влияющим фактором, который может способствовать первичным структурным сердечным аномалиям [25].

Монозиготные близнецы, как правило, имеют одинаковые генотип и фенотип, однако существуют случаи, когда нарушения развиваются лишь у одного из двух близнецов, что именуется дискордантными аномалиями [25, 35, 37]. Причинами данных патологий, по версии различных авторов, служат: мутации, произошедшие до и после деления бластомеров; вариации числа копий генов; повреждение зародышевого диска; различное прикрепление эмбрионов к плаценте; эпигенетические факторы (инактивация одной из X-хромосом у женщин, метилирование ДНК, геномный импринтинг, неравноценное кровоснабжение плода и другие особенности строения плаценты) [14, 20, 30, 35, 36, 37]. Ранее считалось, что большинство врожденных дефектов имеют генетическую основу, но в последнее время все большее значение придают факторам окружающей среды [20]. Хотя у монохориальных близнецов общая плацента, на более поздних месяцах беременности они не находятся в одинаковых условиях роста. Если при дихориальном типе плацентации диссоциированное развитие плодов объясняется генетическими факторами, а также плацентарной дисфункцией, то при монохориальном типе обусловлено гипоплазией плаценты, более частым краевым и оболочечным прикреплением пуповины, нередко сопровождающимся неравномер-

ным делением площади плаценты между близнецами [6]. Во многих случаях имеет место сочетание нескольких факторов.

Интересной представляется работа Imany-Shakibai H. et al. (2021), посвященная ретроспективному анализу факторов риска дискордантных аномалий сердца у монохориальных близнецов. 10-летнее исследование включало в себя изучение 163 пар двоен. 23 пары однояйцевых близнецов с ВПС (n = 5 конкордантных, n = 18 дискордантных). Наиболее частыми поражениями были дефекты перегородки (60% и 45,5% в конкордантной и дискордантной когортах соответственно) и поражения правых отделов сердца (40% и 18,2% в конкордантной и дискордантной когортах соответственно).

Изучение дискордантных аномалий является довольно сложным процессом, требующим определенной технической последовательности и оснащенности, высокой квалификации персонала [23, 35]. На всех этапах генетического и эпигенетического исследования важны точность и правильная интерпретация полученных данных. Для исследования применяют несколько методов: G-banding, флуоресцентная гибридизация *in situ*, сравнительная геномная гибридизация, агау-анализ, хромосомный микроматричный анализ, секвенирование экзонов [14]. Однако, несмотря на усовершенствование диагностических методик, изучение причин возникновения дискордантных аномалий остаётся затруднительным и дискуссионным, во-первых, из-за редкости подобного явления, во-вторых, из-за несовершенства систем поиска генетических аномалий, в-третьих, из-за повышенной вероятности эпигенетических воздействий на эмбрионы [12]. В результате в большинстве случаев этиология аномалий развития двоен так и остаётся неизученной.

Классический подход к определению вклада генетических факторов и факторов окружающей среды в вариабельное прогрессирование заболеваний заключается в сравнении клинических фенотипов у монозиготных близнецов с идентичными последовательностями генома. Repetti G. G. et al. (2019) секвенировали геномную ДНК, выделенную из образца периферической крови двоен, с использованием инструментов Illumina HiSeq. Все 9 пар изучаемых близнецов с вариантами гена белка саркомера и 2 пары с неизвестной этиологией заболевания имели дискордантные морфологические особенности сердца, что свидетельствует о влиянии ненаследственных факторов на клиническую экспрессию гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Таким образом, дискордантная морфология сердца однояйцевых близнецов подчеркивает значительную роль эпигенетики и окружающей среды в прогрессировании заболеваний.

В исследовании Jonsson H. et al. (2021) изучались геномные различия монозиготных близнецов. Было доказано, что монозиготные близнецы отличаются в среднем на 5,2 ранних мутаций развития и что приблизительно 15% монозиготных близнецов имеют значительное количество этих ранних мутаций развития,

специфичных для одного из них. Также были выявлены мутации, предшествующие разделению двойни. Наблюдались случаи, когда близнец формировался из одноклеточной линии в клеточной массе, предшествующей разделению, и случаи, когда близнец был сформирован из нескольких клеточных линий. Таким образом, распределение клеток во время развития формирует геномные различия между монозиготными близнецами.

Для выявления дискордантных аномалий развития сердечно-сосудистой системы перспективным является изучение паттерна метилирования ДНК [14]. Интересным представляется исследование Lyu G. et al. (2018), при проведении которого с помощью выявления метилированной ДНК был изучен механизм возникновения двойного выхода из правого желудочка. В представленном исследовании был проанализирован вклад метилирования ДНК в патогенез ДВПЖ посредством профилирования метилированной ДНК, полученной от монозиготных пар близнецов, дискордантных по ДВПЖ. Результаты показали высокую корреляцию между гиперметилированными промоторами в ZIC3 и NR2F2 и сниженными уровнями экспрессии этих двух генов у пациентов с ДВПЖ по сравнению со здоровыми близнецами, что дает новое представление о потенциальном механизме этой редкой формы ВПС.

Grunert M. et al. (2020) было проведено полногеномное высокопроизводительное секвенирование для изучения генетических, структурно-геномных и эпигенетических различий двух идентичных пар близнецов, дискордантных по тетраде Фалло. Полученные результаты показали почти идентичную генетическую и структурную геномную идентичность близнецов. Однако наблюдали несколько эпигенетических изменений, обусловленных изменениями метилирования ДНК, модификациями гистонов в регуляторных областях генов, связанных с сердцем. В результате оба изучаемых случая продемонстрировали общие и уникальные паттерны эпигенетических модификаций.

МикроРНК (миРНК) представляют собой малые РНК, регулирующие посттранскрипционную экспрессию генов. Недавние исследования показали, что микроРНК участвуют в развитии врожденных пороков сердца, регулируя степень экспрессии гена. В своем исследовании Abu-Halima M. et al. (2019) доказали, что изменения уровня содержания миРНК могут способствовать дискордантности в парах монозиготных близнецов с ВПС.

В работе Kannan S. et al. (2022) высказано предположение о том, что дискордантный фенотип, наблюдаемый у близнецов, связан со сложным взаимодействием между генетическими и средовыми воздействиями. Исследовалась пара близнецов, в которой у одного была единственная пупочная артерия, селективная задержка внутриутробного развития и множественные пороки сердца, включая коарктацию аорты, стеноз аортального клапана и дефект межжелудочковой перегородки, в то время как у другого близнеца изменений не было.

Автор предполагает вклад гемодинамических нарушений в развитие множественных патологий сердца и сосудов.

**Выводы.** Открытым остается вопрос этиологии проявлений дискордантных фенотипов по ВПС у монохориальных близнецов, которые должны иметь идентичный генотип. Предполагается, что эпигенетические факторы, влияющие на нормальный рост и развитие, приводящие к ВПС, проявляются уже в первые недели гестации, что подтверждается высокой частотой дефектов сердечной петли и латеральности при дискордантных ВПС. Таким образом, дискордантность развития структурных дефектов сердечно-сосудистой системы у монозиготных близнецов зависит от экзогенных влияний на органогенез сердца плода. Помимо эпигенетики, локальные плацентарные влияния также идентифицируются как важные факторы, способствующие дискордантному развитию ВПС.

Таким образом, ранняя диагностика и усовершенствование методов исследования в перспективе должны способствовать улучшению показателей исходов многоплодных беременностей. Так как эффективный диагностический поиск позволит в кратчайшие сроки определить тактику дальнейшего ведения беременности, возможность применения профилактических и лечебных мероприятий.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Архипов В. В., Кулавский Е. В., Архипов В. В., Кулавский В. А. Многоплодная беременность – риск преждевременных родов // *Мид*. 2012. № Спецвыпуск 1.
- Бродель И. И. Ультразвуковая Пренатальная диагностика редких врожденных пороков развития при многоплодной беременности // *Медицина и экология*. 2011. № 1 (58).
- Воронова Н. С., Бочкова М. А. Особенности течения и исходов многоплодной беременности после экстракорпорального и естественного оплодотворения // *Смоленский медицинский альманах*. 2019. № 1.
- Мамирова Г. Э.К., Муминова З. А. Специфические осложнения во время беременности при многоплодии (обзор литературы) // *Scientific progress*. 2021. № 6.
- Гармаева Е. Д., Ботова Е. А. Многоплодная беременность // *Вестник БГУ. Медицина и фармация*. 2019. № 1.
- Калашников С. А. Течение и исходы беременности при монохориальной двойне // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021. 21 (3):85-91.
- Калашникова Е. А., Готов А. С., Андреева Е. Н., Барков И. Ю. и др. Современное значение неинвазивного пренатального исследования внеклеточной ДНК плода в крови матери и перспективы его применения в системе массового скрининга беременных в Российской Федерации // *Ж. акуш. и жен. болезн.* 2021. № 1.
- Костюков К. В., Гладкова К. А., Ионов О. В. Оценка влияния на перинатальные исходы типа плацентации при беременности двойней, осложненной дискордантным ростом плодов // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021. № 1.
- Костюков К. В., Гладкова К. А., Сакало В. А., Шмаков Р. Г. и др. Медицина плода: обзор литературы и опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова // *Доктор.Ру*. 2019. № 11 (166).
- Лысенко И. М., Лысенко О. В., Рождественская Т. А., Лысенко А. С. и др. Бесплодный брак и здоровье детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019. № 3.
- Макацария Н. А. Монохориальная многоплодная беременность // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014. № 2.
- Мельник Л. А., Иова А. С., Щугарева Л. М. Состояние здоровья детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2017. № 1.
- Павлова Н. Г. Ультразвуковой скрининг при многоплодной беременности // *Ж. акуш. и жен. болезн.* 2014. № 1.
- Панченко В. А., Соснова Е. А. Дискордантные аномалии у монозиготных двоен // *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева*. 2018. № 4.
- Прохорова В. С., Павлова Н. Г. Перинатальные исходы при многоплодии // *Ж. акуш. и жен. болезн.* 2010. № 3.
- Сичинава Л. Г., Панина О. Б., Гамсахурдиа К. Г. Дискордантный рост плодов у беременных с монохориальной двойней // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015. № 1.
- Цивцивадзе Е. Б., Новикова С. В. Многоплодная беременность: современный взгляд на проблему ведения беременности и родов (обзор литературы) // *РМЖ. Мать и дитя*. 2014. № 1.
- Шелаева Е. В., Мусина Е. В., Ярмолинская М. И., Прохорова В. С. и др. Особенности ведения беременности высокого риска после процедуры экстракорпорального оплодотворения (описание и обсуждение клинического наблюдения) // *Ж. акуш. и жен. болезн.* 2018. № 6.
- Abu-Halima M., Weidinger J., Poryo M., Henn D. et al. Micro-RNA signatures in monozygotic twins discordant for congenital heart defects // *PLoS One*. 2019 Dec. 5; 14 (12).
- Balasubramanian R., Vuppapapati S., Avanthika C., Jhaveri S. et al. Epidemiology, Genetics and Epigenetics of Congenital Heart Diseases in Twins // *Cureus*. 2021 Aug. 17; 13 (8).
- Best K. E., Rankin J. Increased risk of congenital heart disease in twins in the North of England between 1998 and 2010 // *Heart*. 2015 Nov. 101 (22):1807-12.
- Buca D., Pagani G., Rizzo G., Familiari A. et al. Outcome of monochorionic twin pregnancy with selective intrauterine growth restriction according to umbilical artery Doppler flow pattern of smaller twin: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Nov. 50 (5):559-568.
- Chen C. P., Shaw S. W., Chern S. R., Chen S. W. et al. Prenatal diagnosis and management of monozygotic twins discordant for severe fetal abnormalities // *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020 Nov. 59 (6):945-947.
- Dawson A. L., Tinker S. C., Jamieson D. J., Hobbs C. A. et al. Twinning and major birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2007 // *J Epidemiol Community Health*. 2016 Nov. 70 (11):1114-1121.
- Gijtenbeek M., Shirzada M. R., Ten Harkel A. D.J., Oepkes D. et al. Congenital Heart Defects in Monochorionic Twins: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Clin Med*. 2019 Jun. 24;8 (6):902.
- Grunert M., Appelt S., Grossfeld P., Sperling S. R. The Needle in the Haystack-Searching for Genetic and Epigenetic Differences in Monozygotic Twins Discordant for Tetralogy of Fallot // *J Cardiovasc Dev Dis*. 2020 Dec. 2; 7 (4):55.
- Herskind A. M., Almind Pedersen D., Christensen K. Increased prevalence of congenital heart defects in monozygotic and dizygotic twins // *Circulation*. 2013 Sep. 10; 128 (11):1182-8.
- Imany-Shakibai H., Yin O., Russell M. R., Sklansky M. et al. Discordant congenital heart defects in monochorionic twins: Risk

- factors and proposed pathophysiology // PLoS One. 2021 May. 6; 16 (5).
29. Jonsson H., Magnusdottir E., Eggertsson H. P., Stefansson O. A. et al. Differences between germline genomes of monozygotic twins // Nat Genet. 2021 Jan. 53 (1):27-34.
  30. Kannan S., Bodurtha J. N., Hamosh A., Jordan C. Monozygotic twins with 15q26.3 duplication presenting with selective intrauterine growth restriction and discordant cardiac anomalies: A case report // Mol Genet Genomic Med. 2022 Aug. 10 (8): e1947.
  31. Lyu G., Zhang C., Ling T., Liu R. et al. Genome and epigenome analysis of monozygotic twins discordant for congenital heart disease // BMC Genomics. 2018 Jun. 4; 19 (1):428.
  32. McPherson E., Korlesky C., Hebring S. Cardiac Anomalies in Liveborn and Stillborn Monozygotic Twins // Clin Med Res. 2020 Aug. 18 (2-3):58-67.
  33. Ng D., Bouhlal Y., Ursell P. C., Shieh J. T. Monoamniotic monozygotic twins discordant for noncompaction cardiomyopathy // Am J Med Genet A. 2013 Jun. 161A (6):1339-44.
  34. Repetti G. G., Kim Y., Pereira A. C., Ingles J. et al. Discordant clinical features of identical hypertrophic cardiomyopathy twins // Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Mar. 9; 118 (10): e2021717118.
  35. Rock K. R., Millard S., Seravalli V., McShane C. et al. Discordant anomalies and karyotype in a monozygotic twin pregnancy: a call for comprehensive genetic evaluation // Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Apr. 49 (4):544-545.
  36. Tezcan M., Yiğiner Ö., Cebeci B. S. Twin hearts: identical anomalous coronary origin, individual vasculature // Anatol J Cardiol. 2015 Apr. 1; 15 (4): E11.
  37. Xu Y., Li T., Pu T., Cao R. et al. Copy Number Variants and Exome Sequencing Analysis in Six Pairs of Chinese Monozygotic Twins Discordant for Congenital Heart Disease // Twin Res Hum Genet. 2017 Dec. 20 (6):521-532.

---

**Сведения об авторах и дополнительная информация**

Соколова Вера Валерьевна, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Кукушкина Дарья Владимировна, студентка Института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Низамов Фатых Хаялович, д. м. н., профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Махнев Андрей Владимирович, д. м. н., профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Речкалов Алексей Александрович, к. м. н., доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

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

*Статья поступила в редакцию 10.02.2023.*

## МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Щербинина Анастасия Евгеньевна<sup>✉</sup>, Валеева Лиана Леонидовна<sup>1</sup>, Микова Екатерина Викторовна<sup>1,2</sup>, Самойлова Елена Петровна<sup>1</sup>, Нистряню Дарья Николаевна<sup>1</sup>, Авдеева Ксения Сергеевна<sup>1,2</sup>, Зуева Екатерина Владимировна<sup>1</sup>, Капустина Анастасия Андреевна<sup>1,2</sup>, Ляпина Мария Витальевна<sup>1,2</sup>, Мухихина Наталья Алексеевна<sup>1</sup>, Дороднева Елена Феликсовна<sup>2</sup>, Гапон Людмила Ивановна<sup>1</sup>, Петров Иван Михайлович<sup>2</sup>, Петелина Татьяна Ивановна<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Тюмень, Россия

<sup>2</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

✉ ScherbininaAE@infarkta.net

**Аннотация.** Микробиота играет ключевую роль в физиологии и поддержании гомеостаза организма человека. Важность микробиоты кишечника (МК) для здоровья пациентов подчеркивается многочисленными исследовательскими группами по всему миру. В последнее время знания о МК были идентифицированы в качестве значимого фактора, который следует учитывать в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В этом обзоре предполагается кратко обсудить ключевые аспекты особенностей микробиома у пациентов с ССЗ и диагностическую значимость исследования метаболитов МК на современном этапе.

**Ключевые слова:** микробиота, метаболиты, сердечно-сосудистые заболевания

Эпидемия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) побуждает научное сообщество к поиску новых стратегий их профилактики, а также выявлению новых факторов риска [1]. Хорошо известно, что ССЗ остаются ведущей причиной смерти и инвалидизации в развитых странах мира. В США каждый третий, в Европе – каждый четвертый житель умирает от ССЗ. В России смертность от ССЗ обуславливает каждый второй случай летальных исходов, превышая смертность от сердечно-сосудистой патологии в Европе и США. Продолжается широкое обсуждение факторов риска развития ССЗ, ведущее место среди которых занимают патологические состояния, ассоциированные с метаболическими нарушениями (ожирение, нарушения липидного и углеводного обмена). Вместе с тем, одним из обсуждаемых в последние годы направлений служит изучение влияния МК человека на метаболизм макроорганизма в контексте патогенеза ССЗ [1].

МК образует сложную, комплексную, постоянно пролиферирующую структуру, отличающуюся по микробному составу и количеству микроорганизмов в зависимости от участка пищеварительного тракта. Из физико-химических факторов важнейшими являются содержание кислорода, температуры, ферментный состав и pH среды [3]. Анализ кишечного микробиома нетипичным образом отражает текущее состояние здоровья человека, представляя собой экологическую совокупность симбиотических, комменсальных и патогенных микроорганизмов, функционирующих внутри человеческого тела. В состав таких микроорганизмов можно включить:

грибы, бактерии, простейших и вирусы. Так как бактерии являются наиболее изученной органической единицей, учёные акцентируют внимание именно на них [4].

Человеческий микробиом является комплексом микробов, функционирующих внутри организма, концентрирующихся в органах желудочно-кишечного тракта. Основную долю микробов, населяющих человеческий кишечник, составляют филотипы Firmicutes, Bacteroides, Actinobacteria. Теория о существовании энтеротипов является предметом активных дискуссий. Важно помнить, что качественные и количественные преобразования микробиоты во многом обусловлены функциональным состоянием пищеварительной системы, системы питания, гигиены, антибиотикотерапии [2].

В рамках организма пациента кишечная микробиота выступает в роли масштабного эндокринного органа, основной функцией которого является формирование биологически активных метаболитов [1]. Установлено, что повышенная проницаемость слизистой оболочки (СО) кишечника вследствие нарушения барьерной функции вызывает транслокацию бактерий и попадание метаболитов микробиоты в сосудистое русло, что может инициировать низкоуровневое воспаление в различных органах и тканях [5]. Появляется все больше данных, указывающих на то, что нарушение кишечного барьера может играть значительную роль в развитии метаболических расстройств, ССЗ и сахарного диабета типа 2 (СД) [4].

Внимание исследователей привлекают метаболиты, которые могут повлиять на развитие ССЗ, в част-

## MICROBIOTA IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Shcherbinina Anastasia E.<sup>1</sup>, Valeeva Liana L.<sup>1</sup>, Mikova Ekaterina V.<sup>1,2</sup>, Samoilova Elena P.<sup>1</sup>, Nistryanu Daria N.<sup>1</sup>, Avdeeva Ksenia S.<sup>1,2</sup>, Zueva Ekaterina V.<sup>1</sup>, Kapustina Anastasia A.<sup>1,2</sup>, Lyapina Maria V.<sup>1,2</sup>, Musikhina Natalya A.<sup>1</sup>, Dorodneva Elena F.<sup>2</sup>, Gapon Lyudmila I.<sup>1</sup>, Petrov Ivan M.<sup>2</sup>, Petelina Tatyana I.<sup>1</sup>

**Abstract.** *Microbiota plays a key role in the physiology and maintenance of homeostasis of the human body. The importance of the gut microbiota for health and disease is emphasized by numerous research groups around the world. Recently, intestinal pathologies have been identified as a significant factor that should be taken into account in the pathogenesis of cardiovascular diseases (CVD). This review is intended to briefly discuss the key aspects of the microbiome characteristics in patients with CVD and the diagnostic significance of the study of metabolites of the intestinal microbiota at the present stage.*

**Keywords:** *microbiota, microbiota metabolites, cardiovascular diseases*

ности, короткоцепочечные желчные кислоты (КЦЖК), триметиламин-N-оксид (ТМАО), вторичные желчные кислоты [7]. Как показывает исследовательский опыт, перечисленные метаболиты активно участвуют в процессе развития атеросклероза [2, 3, 5]. В результате ферментации анаэробными бактериями неперевариваемых пищевых волокон в кишечнике образуются КЦЖК. Структура КЦЖК представляет собой насыщенные жирные кислоты с прямой цепью, состоящей из менее чем шести атомов углерода. КЦЖК осуществляют поддерживающую и преобразовательную функцию в отношении устройства кишечной микробиоты. Они оказывают воздействие на иммунные и метаболические процессы организма. Наиболее значимыми составляющими КЦЖК выступают пропионат, ацетат, бутират [3].

Состав ацетатных продуцентов включает широкое разнообразие кишечных бактерий, наиболее изученными являются представители *Ruminococcus* sp., *Prevotella* sp., *Bifidobacterium* sp. Производные пропионата способны продуцировать *Bacteroides* sp., *Phascolarctobacterium succinatutens* и *Dialister* sp. Крахмальная ферментация служит основным источником возникновения бутирата, обусловленного функционированием *F. prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii* и *Ruminococcus bromii* [3]. Способность бутирата к поддержке соответствия Th1 и Th2-клеток обусловлена интеграцией с рецепторами на лейкоцитной и эндотелиально-клеточной основе. В данном случае КЦЖК выступают в роли макронутриентов и гормоноподобных сигнальных молекулярных частиц. При попадании в структурный кровоток, они способствуют возникновению хозяйствующих иммунных и метаболических направлений при помощи взаимодействия с белками G [3].

В исследованиях Pluznick J. установлен механизм влияния КЦЖК на степень артериальной гипертензии (АД). В данном процессе принимают участие ольфакторные рецепторы, которые наиболее распространены в носовых пазухах человека, а также в тканях гладкомышечных клетках, на участке юстагломерулярного аппарата (ЮКГА), который играет важную роль в активизации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – основного фактора поддержания АД. Это обусловлено тем, что внутри ЮКГА формируется ренин.

Научно подтверждено, что Olf78, в составе которого присутствует пропионатный лиганд и ацетат, задействован в процессе активизации кровотока в тканях, объема жидкости вне клеточных участков. В данном процессе большое значение также имеют лиганды G-протеина с соответствующими рецепторами Gpr41 и Gpr43, концентрирующихся в гладкомышечных клетках артериол. Задолго до научных экспериментов Gpr41 расценивался как активизатор пополнения жировой ткани. Также было обнаружено, что указанные рецепторы реагируют на КЦЖК. Сокращение тонуса артериол вызвано воздействием КЦЖК на Gpr41 и Gpr43. По данным ученых, это можно объяснить тем, что, в отличие от Olf78, указанные рецепторы имеют более яркую реакцию на КЦЖК, поэтому доминирующее воздействие КЦЖК приобретает гипотензивный характер. В условиях более сильной концентрации можно добиться и реакции Olf78, способствуя сосудистой констрикции и ликвидации избыточной гипотонии. В исследовании на мышах, дефективные мыши Olf78 с активными рецепторными компонентами образуют реакцию на введение пропионата посредством нестандартной гипотензии [3].

Предупреждение возникновения новых атеросклеротических бляшек у мышей, имеющих апо-E в дефиците обусловлено добавлением бутирата в систему питания. Проведенные исследования показали, что бутират способен минимизировать концентрат моноцитарного хемоаттрактного протеина-1, адгезивных молекул-1, матриксной металлопротеиназы-2 на участках атеросклеротического воздействия. В результате сокращается концентрация макрофагов, возникает коллагеновый избыток, бляшки приобретают повышенную устойчивость [3, 4]. Известно, что бутират является основным источником энергии для колоноцитов, а также обладает атеропротективным и противовоспалительным действием: снижает продукцию провоспалительных цитокинов и вызванную ФНО-альфа экспрессию VCAM-1, уменьшая тем самым адгезию моноцитов к эндотелию и препятствуя образованию пенистых клеток. Было показано, что дисбиоз кишечника при атеросклерозе характеризуется снижением таких продуцирующих бутират бактерий, как *Eubacterium* и *Roseburia* [6]. Основными производителями бутирата в толстой кишке человека являются филоциты Firmicutes и семейства

Lachnospiraceae и Ruminococcaceae. Кроме того, у бактерий, утилизирующих молочную кислоту, существует дополнительный путь, при котором лактат и ацетат могут превращаться в бутират, а также имеются разные пути синтеза бутирата в зависимости от поступающего пищевого источника (белки, углеводы). Известно, что виды *Bifidobacterium* продуцируют ацетат и лактат, а *Akkermansia muciniphila* продуцирует ацетат и пропионат [10]. В исследованиях показано, что КЦЖК играют определенную роль в патогенезе ряда сердечно-сосудистых состояний, таких как ишемическое реперфузионное повреждение, восстановление сердца после инфаркта миокарда, нарушение растяжимости (жесткость) стенки артерий [8].

В настоящее время широко исследуется роль синтезируемого некоторыми бактериями триметиламина (ТМА) и его оксида в развитии атеросклероза и других ССЗ [5,8,9]. Триметиламин-N-оксид (ТМАО) образуется в организме человека из ТМА – продукта переработки L-карнитина, холина, бетаина и лецитина кишечной микробиотой. ТМА проникает через стенку кишечника, поступает в портальную систему, далее попадает в печень, где превращается в ТМАО. В исследованиях *in vivo* обнаружено, что концентрация в крови ТМА и его оксида зависит не только от представленности микроорганизмов, способных продуцировать ТМА, но и от степени проницаемости кишечного барьера [11]. Также имеются данные, согласно которым, наряду с превращением ТМА в ТМАО, связующим фактором между проницаемостью кишечной стенки, кишечной микробиотой и АГ является метаболизм холина и фосфатидилхолина в кишечной микробиоте [5]. Результаты недавно опубликованного метаанализа 19 проспективных исследований с участием 19 256 человек указывают на то, что повышенный уровень ТМАО ассоциируется с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти от любых причин. Крупными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (MACE – major adverse cardiovascular events) считали инфаркт миокарда, инсульт, трансплантацию сердца, сердечную недостаточность, другие ишемические сердечно-сосудистые события, смерть от ССЗ или любых причин. Всего зафиксировано 3315 неблагоприятных исходов. У обследуемых участников с повышенными уровнями ТМАО риск MACE оказался на 62% выше, чем у лиц с низким содержанием ТМАО. Помимо этого, у лиц с повышенными концентрациями предшественников ТМАО (L-карнитина, холина или бетаина) риск развития MACE был в 1,3-1,4 раза выше, чем у людей с низким их содержанием. Нужно отметить, что имеющиеся данные о влиянии ТМАО на организм человека достаточно противоречивы. С одной стороны, как показал вышеупомянутый метаанализ, повышенный уровень ТМАО ассоциируется с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти от любых причин. С другой стороны, по данным Dumas M. E. et al. [12], концентрация ТМАО в моче японцев значительно больше, чем у жителей США. Тем не менее, продолжи-

тельность жизни выше в Японии, тогда как смертность от возраст-ассоциированных заболеваний выше в США [13].

Кроме этого, накоплен огромный научный опыт, подтверждающий взаимосвязь между метаболитами крови и ожирением [8,10]. Одним из механизмов воздействия микробиоты на жировой обмен является обмен желчных кислот (ЖК). ЖК синтезируются печенью из холестерина в многоступенчатом процессе, включающем в себя несколько ферментативных реакций, и выполняют различные функции: эмульгируют жирорастворимые вещества (жиры, жирорастворимые витамины), проявляют выраженную антимикробную активность, являются важным путем элиминации холестерина (ХС), снижающим уровни циркулирующего ХС и риск образования атеросклеротических бляшек. МК модифицирует первичные ЖК с помощью гидролаз, которые отщепляют ОН группы, превращая первичные ЖК во вторичные, менее растворимые и менее токсичные для бактерий. Кроме того, поскольку вторичные ЖК менее растворимы, вероятность их реабсорбции меньше, и они с большей скоростью выводятся из организма, обеспечивая выведение холестерина. Обмен желчных кислот, четко регулируется через печеночный фарнезоидный X-рецептор (FXR). Снижение активности гидролаз из-за кишечного дисбиоза приводит к меньшему образованию вторичных желчных кислот и увеличению реабсорбции первичных желчных кислот, которые выполняют функцию сигнальных молекул, влияя на метаболизм и действуя как лиганды ядерных рецепторов. Снижение образования вторичных желчных кислот приводит в конечном итоге к накоплению холестерина в клетках печени, кишечника, снижению поглощения холестерина печенью, увеличивая тем самым уровни ЛПНП (липопротеины низкой плотности) в плазме и повышая риск атеросклероза [14]. Таким образом, микробиота посредством активности бактериальных ферментов изменяет состав пула ЖК, тем самым влияет на жировой обмен человека.

Нарушения МК имеют определенную роль в патофизиологии сердечной недостаточности (СН). Патогенез СН объясняется снижением сердечного выброса и застоем по большому кругу кровообращения, отеком кишечной стенки, приводящей к гипоксии и повышению проницаемости СО кишки для метаболитов микроорганизмов и цитокинов [15]. Pasini и соавт. изучали состав кишечной микробиоты при ХСН. Они пришли к выводу, что в микробиоте пациентов с СН повышено количество патогенных микроорганизмов: грибов рода *Candida*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*. По данным исследования ЭПОХА (Эпидемиологическое Обследование больных в Европейской части России) показано, что 7% жителей европейской части России страдают от СН [16]. Современная парадигма развития ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) основана на том, что ожирение, сахарный диабет, обструктивная болезнь легких, АГ вызывают системное вялотекущее воспаление, провоцирующее

воспаление эндотелия коронарных микрососудов, снижает биодоступность оксида азота, снижение циклического гуанозимонфосфата и активность протеинкиназы G кардиомиоцитов. Эти процессы и прогрессирующий фиброз способствуют росту ригидности миокарда и развитию ХСНсФВ. Отсутствие лечения с доказанным влиянием на прогноз заболевания, многоликость патогенетических звеньев развития, охарактеризовалось впечатляющими научными данными о роли кишечной микробиоты в развитии заболевания [16]. В исследованиях Арутюнова Г. П. и др. были продемонстрированы изменения качественных и количественных показателей МК в зависимости от функционального класса (ФК) ХСН. Одно из ключевых значений в новейшей теории развития ХСН имеет липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий, который отражает состояние эндотоксемии, способствует экспрессии ряда воспалительных молекул и нарушению барьерной функции кишечника [17]. В последнее время были подтверждены данные о стимуляции и прогрессировании атеросклероза и эндотелиальной дисфункции (ЭД) на фоне воздействия липополисахаридов (ЛПС) бактерий. Так, в одной из работ, продемонстрирована миграция ЛПС *E. coli* в атеросклеротические бляшки сонных артерий. Показано, что концентрация ЛПС в крови приводила к дозозависимой активации иммунных клеток в сонных артериях, тем самым запуская каскад воспалительных реакций [18].

Исследованием вопроса микробиотического содержания и состояния сосудистой стенки у людей, не имеющих явные симптомы сердечно-сосудистых патологий занимались Каштанова Д. А. и соавт. [19]. В исследовании приняло участие 92 человека из Москвы и Московской области, разного пола и возраста. У участников при этом были обнаружены риски ССЗ. Все участники прошли УЗИ исследование, биохимическое исследование крови, секвенирование переменных участков V3, V4 гена бактериальной 16S рРНК кишечной микробиоты, также был учтен текущий рацион питания. В результате проведенного исследования выявлено, что показатель коэффициента интима/медия (КИМ) превышал норму в группе пациентов с высокой концентрацией микроорганизмов *Serratia* и *Blautia*. Те участники, которые имели в организме бактерии рода *Bifidobacterium* в доминирующем количестве, имели меньшие показатели КИМ. В заключении авторы пришли к выводу, что структура МК взаимосвязана с состоянием сосудистой стенки и степенью выраженности ее структурно-функционального изменения [19].

На сегодняшний день молекулярно-генетические методы позволяют быстро и с высокой точностью идентифицировать микроорганизмы, населяющие разные биотопы. К основным молекулярно-генетическим методам относятся: ПЦР-диагностика, хроматография, секвенирование и метагеномика. С помощью ПЦР-диагностики можно идентифицировать микроорганизмы с внутриклеточной или мембранной локализацией, а также те бактерии, которые невозможно или

крайне сложно культивировать на питательных средах. Хроматографическими методами анализа, такими как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газовая жидкостная хроматография (ГЖХ) и ГЖХ с масс-спектрометрией (ГХ-МС), изучают конечные продукты обмена веществ бактерий – метаболиты микроорганизмов, что позволяет получить уникальную информацию о химическом составе клеток микроорганизмов и их метаболитов [20]. С помощью методов секвенирования определяют нуклеотидные последовательности маркерных генов (16S рРНК у бактерий и архей, 18S рРНК у эукариотов) или всего генома (полногеномное секвенирование, WGS). Данные методы обеспечивают более точную характеристику микроорганизмов, так как они позволяют определять не только видовое разнообразие в исходном образце, но и оценивать их количественные соотношения. Быстрое развитие технологии секвенирования и появление секвенаторов с высокой пропускной способностью привело к значительному снижению стоимости данного метода. Это послужило мощным толчком для масштабного изучения микроорганизмов в различных образцах и развитию нового направления исследований – метагеномики. Метагеномные исследования позволяют всецело изучать функциональное влияние микробиоты ЖКТ на организм-хозяина и дают подробную информацию обо всех генах в сообществе микроорганизмов. Методом метагеномного анализ можно определять патогенетическую роль микробиоты при различных заболеваниях [20].

Изучению микробиоты человека большое внимание уделяют исследователи в США, Великобритании, Германии и Китае. В 2008 г. Национальным институтом здравоохранения США (National Institutes of Health) был запущен Проект человеческого микробиома The Human Microbiome Project (HMP). Целью проекта являлось создание ресурсов, позволяющих обеспечить всестороннюю характеристику человеческого микробиома и анализ его роли в формировании здоровья и болезней человека. Также в 2008 г. стартовал Проект MetaHIT (Метагеномика кишечного тракта человека), финансируемый Европейской комиссией (European Commission). Основной целью проекта являлось изучение геномов всех бактерий, составляющих кишечную микробиоту человека, а также характеристика их функционального состояния в норме и при патологии. В ходе Проекта MetaHIT показано, что в сумме насчитывается около 3,3 миллионов различных генов микроорганизмов. Ученым удалось идентифицировать по крайней мере 85% всех часто встречаемых генов, и около 99% этих генов имели бактериальное происхождение, что обусловлено преобладанием бактериальной среды в кишечнике человека. Учеными был сделан вывод, что в кишечнике одного человека обитает не менее 160 бактериальных видов. Также было сформулировано предположение, что они составляют «минимальный кишечный геном». На основании таксономического разнообразия микробиоты ученые в 2011 г. открыли 3 энтеротипа микрофлоры. В целом первый энтеротип характеризовался преоб-



ладанием рода *Bacteroides* в микробиоте кишечника человека, второй – *Prevotella*, третий – *Ruminococcus* и ряда других. Теория о существовании энтеротипов до сих пор является предметом активных споров и дискуссий, однако их практическая польза может заключаться в разработке персонализированного подхода при лечении и профилактике различных патологий [20]. Еще одним проектом, направленным на изучение микробиоты человека, является «Метаболом человека» (Human Metabolome Project), стартовавший в Канаде. Данный проект преследовал сразу несколько целей: создания новых методов диагностики заболеваний; прогнозирование и наблюдение за метаболизмом лекарственных препаратов; поиск взаимосвязей между метаболомом человека и его геномом; разработка программного обеспечения для исследования метаболитного профиля [20].

Исследования в области изучения микробиоты также проводятся в Российской Федерации. Однако на сегодняшний день на территории России отсутствуют проекты, сопоставимые по масштабам с HMP и MetaHIT. Стоит отметить, что в последние годы интерес российских ученых к данной тематике возрос, появились новые научные исследования микробиоты у людей с разными патологическими состояниями, а также у разных этногеографических когорт. Огромный практический опыт, накопленный российскими учёными за последнее десятилетие, позволил доказать, что различные заболевания человека, в том числе и сердечно-сосудистые, напрямую взаимосвязаны с изменением микробиотного состава. Беря в расчёт текущий опыт международных и российских исследований, МК неоспоримо представляет собой значимый модифицируемый компонент, способный активизировать или предотвращать развитие ССЗ, наряду с такими причинами дисбиоза как, высокая степень урбанизации, ухудшение экологической обстановки, неправильно подобранный рацион питания.

Активный интерес исследователей во всем мире к микробиоте кишечника и других биотопов и влиянию микробиома на развитие, прогрессирование и исходы сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдающийся в последнее время, чрезвычайно актуален. Новое понимание сложного и разностороннего взаимодействия микроорганизмов и макроорганизма во всем его раскрывающемся многообразии является многообещающим с точки зрения получения новых инструментов для управления процессами профилактики и лечения данной патологии.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ляпина И. Н., Завырылина П. Н., Начева Л. В. Микробиота кишечника – новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Сибирское медицинское обозрение. 2021. № 4 (130). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiota-kishechnika-novyy-faktor-riska-serdechno-sosudistykh-zabolevaniy> (дата обращения: 30.08.2022).
2. Драпкина О. М., Кабурова А. Н. Кишечная микробиота – новый спутник на маршруте сердечно-сосудистых заболеваний: не-

ожиданные роли старых соседей // РФК. 2016. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kishechnaya-mikrobiota-novyy-sputnik-na-marshrute-serdechno-sosudistykh-zabolevaniy-neozhidannye-rol-i-starykh-sosedey> (дата обращения: 30.08.2022).

3. Драпкина О. М., Кабурова А. Н. Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии // РФК. 2020. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostav-i-metabolity-kishechnoy-mikrobioty-kak-novye-determinanty-razvitiya-serdechno-sosudistykh-patologii> (дата обращения: 30.08.2022).
4. Булгакова С. В., Захарова Н. О., Романчук П. И. Микробиота кишечника: новый регулятор сердечно-сосудистой функции // Бюллетень науки и практики. 2021. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiota-kishechnika-novyy-regulyator-serdechno-sosudistykh-funktsii> (дата обращения: 30.08.2022).
5. Симаненков В. И., Маев И. В., Ткачева О. Н., Алексеенко С. А., Андреев Д. Н., Бордин Д. С., Власов Т. Д., Воробьева Н. М., Гриневич В. Б., Губонина И. В., Дробижев М. Ю., Ефремов Н. С., Каратеев А. Е., Котовская Ю. В., Кравчук Ю. А., Кривобородов Г. Г., Кульчавеня Е. В., Лиля А. М., Маевская М. В., Полуэктова Е. А., Попкова Т. В., Саблин О. А., Соловьева О. И., Суворов А. Н., Тарасова Г. Н., Трухан Д. И., Федотова А. В. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус // КВТИП. 2021. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-povyshennoy-epitelialnoy-pronitsaemosti-v-klinicheskoy-praktike-multidistsiplinarnyy-natsionalnyy-konsensus> (дата обращения: 11.01.2023).
6. Достанко Н. Ю., Ягур В. Е., Зыбалова Т. С. Вклад микробиоты в развитие, прогрессирование и исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы. URL: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.14.5.010>.
7. Brown J. M., Hazen S. L. Microbial modulation of cardiovascular disease. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16:171-81. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.149.
8. Драпкина О. М., Ширококих О. В. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома // РФК. 2018. № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-kishechnoy-mikrobioty-v-patogeneze-serdechno-sosudistykh-zabolevaniy-i-metabolicheskogo-sindroma> (дата обращения: 30.08.2022).
9. Haghikia A, Li XS, Liman TG, Bledau N, Schmidt D, Zimmermann F, Kränkel N, Wiedera C, Sonnenschein K, Haghikia A, Weissenborn K, Fraccarollo D, Heimesaat MM, Bauersachs J, Wang Z, Zhu W, Bavendiek U, Hazen SL, Endres M, Landmesser U. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine N-Oxide Predicts Risk of Cardiovascular Events in Patients With Stroke and Is Related to Proinflammatory Monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 Sep;38(9):2225-2235. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311023. PMID: 29976769; PMCID: PMC6202215.
10. Moran-Ramos S., López-Contreras B.E., Canizales-Quinteros S. Gut Microbiota in Obesity and Metabolic Abnormalities: A Matter of Composition or Functionality? *Archives of Medical Research.* 2017;48(8):735-53. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.11.003.
11. Bielinska K, Radkowski M, Grochowska M, Perlejewski K, Huc T, Jaworska K, Motooka D, Nakamura S, Ufnal M. High salt intake increases plasma trimethylamine N-oxide (TMAO) concentration and produces gut dysbiosis in rats. *Nutrition.* 2018 Oct;54:33-39. doi: 10.1016/j.nut.2018.03.004. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29705499.
12. Heianza Y, Ma W, Manson JE, Rexrode KM, Qi L. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Heart Assoc.* 2017 Jun 29;6(7):e004947.

- doi: 10.1161/JAHA.116.004947. PMID: 28663251; PMCID: PMC5586261.
13. Jaworska K, Hering D, Mosieniak G, Bielak-Zmijewska A, Pilz M, Konwerski M, Gasecka A, Kapłan-Cieślicka A, Filipiak K, Sikora E, Hołyst R, Ufnal M. TMA, A Forgotten Uremic Toxin, but Not TMAO, Is Involved in Cardiovascular Pathology. *Toxins* (Basel). 2019 Aug 26;11 (9):490. doi: 10.3390/toxins11090490. PMID: 31454905; PMCID: PMC6784008.
  14. Lau K., Srivatsav V., Rizwan A. et al. Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2017;9:859; doi:10.3390/nu9080859.
  15. Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A., et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1561-9. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.016.
  16. Кабурова А. Н., Драпкина О. М., Юдин С. М., Яфарова А. А., Корецкий С. Н., Покровская М. С., Макаров В. В., Краевой С. А., Шойбонов Б. Б., Ефимова И. А., Серебрянская З. З. Связь микробиоты кишечника с системным воспалением и эндотоксемией у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21 (9):3315. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3315>.
  17. Raetz CRH, Whitfield C. Lipopolysaccharide Endotoxins. *Annual Review of Biochemistry*. 2002;71:635-700. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.71.110601.135414>.
  18. Carnevale R., Nocella C., Petrozza V., et al. Localization of lipopolysaccharide from *Escherichia Coli* into human atherosclerotic plaque. *Sci Rep*. 2018;8 (1):3598. Doi: 10.1038/s41598-018-22076-4.
  19. Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Егшатын Л. В., Плохова Е. В., Попенко А. С., Тяхт А. В., Алексеев Д. Г., Котовская Ю. В., Бойцов С. А. Взаимосвязь состояния сосудистой стенки, состава микробиоты кишечника и питания у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний // *Клиническая практика*. 2016. № 3. С. 62-72.
  20. Юдин С. М., Егорова А. М., Макаров В. В. Анализ микробиоты человека. российский и зарубежный опыт // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018;11 (1): 175-180.

#### Сведения об авторах и дополнительная информация

Щербинина Анастасия Евгеньевна – младший научный сотрудник клиничко-диагностической и молекулярно-генетической лаборатории Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Валеева Лиана Леонидовна – младший научный сотрудник клиничко-диагностической и молекулярно-генетической лаборатории Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Микова Екатерина Викторовна – научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности на-

учного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Самойлова Елена Петровна – научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Нистрянку Дарья Николаевна – лаборант-исследователь отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Авдеева Ксения Сергеевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лаборатории реабилитации и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Зуева Екатерина Владимировна – младший научный сотрудник клиничко-диагностической и молекулярно-генетической лаборатории Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Капустина Анастасия Андреевна – лаборант-исследователь клиничко-диагностической и молекулярно-генетической лаборатории Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Ляпина Мария Витальевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Мусихина Наталья Алексеевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Дороднева Елена Феликсовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Гапон Людмила Ивановна – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Петров Иван Михайлович – доктор медицинских наук, доцент Тюменского государственного медицинского университета.

Петелина Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Статья поступила в редакцию 09.02.2023.*

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА И ОБРАЗОВАНИЕ УРАЛА»

1. Виды рукописей, которые принимает журнал:
  - *Оригинальные статьи* должны содержать новые, еще не опубликованные результаты собственных научных исследований. Работа должна состоять из следующих разделов: введение (краткое с ориентацией читателя в отношении проблемы, ее актуальности и задач исследования), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение и заключение. Аннотация должна быть структурирована и содержать цель, материал и методы, результаты, заключение. При статистической обработке данных необходимо указывать использованные методы и приводить наименования показателей.
  - *Обзор литературы*. Аннотация – неструктурированная.
  - *Описание клинического случая, мнение по проблеме*. Аннотация – неструктурированная.
2. Электронный вариант статьи, а также все сопроводительные документы пересылается на электронный адрес редакции: redotdel\_tgma@mail.ru, redotdel@tyumsma.ru.
3. Статья в обязательном порядке должна содержать официальное направление в печать, заверенное круглой печатью учреждения.
4. Направление работ, которые напечатаны в других изданиях или посланы для опубликования, не допускается. Все представляемые статьи рецензируются в обязательном порядке. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования статей.
5. Статья должна быть направлена в формате Word, 14 шрифт, интервал одинарный, выравнивание по ширине. Таблицы и название каждого раздела подписываются жирным шрифтом, выравнивание названия таблиц по центру страницы.
6. **СТАТЬЯ ДОЛЖНА ОБЯЗАТЕЛЬНО СОДЕРЖАТЬ:**
  - а) индекс УДК
  - б) название статьи;
  - в) фамилия имя отчество (полностью) авторов. После ФИО автора ставится сноска для аффилиации с организацией. Автор, ответственный за переписку помечается звездочкой \*;
  - г) наименование организации, где работают или учатся авторы (без обозначения организационно-правовой формы юридического лица: ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т. п.);
  - д) e-mail автора, ответственного за переписку.
  - е) аннотация (структурированная, кроме клинического случая и обзора литературы). Объем аннотации не превышает 250 слов. Перед аннотацией приводят слово «Аннотация» (“Abstract”).
  - е) ключевые слова. Количество ключевых слов (словосочетаний) не должно быть меньше 3 и больше 15 слов (словосочетаний);
  - ж) пункты б – е дублируются на английском языке. Перевод должен быть выполнен в соответствии с грамматическими правилами английского языка, использование онлайн-переводчиков не допускается;
  - з) основной текст статьи, со всеми обязательными разделами: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение;
  - и) список источников. Библиографическую запись для перечня затекстовых библиографических ссылок составляют по ГОСТ Р 7.0.5. Библиографические записи в перечне затекстовых библиографических ссылок нумеруют и располагают в порядке цитирования источников в тексте статьи;
  - к) в конце статьи указывается информация об авторах в произвольной форме. Желательно указывать ORCID и/или SPIN для корректной аффилиации автора со статьей в системе РИНЦ;
  - л) необязательно: может быть указана информация о конфликте интересов, об ичтонике финансирования, о вкладе каждого автора и т. п.;
  - м) контактная информация (Ф. И. О., телефон, e-mail) автора для переписки с редакцией. Номер телефона не публикуется в журнале и нужен только для связи редакции с автором.
7. Оформление рисунков и таблиц:
  - названия рисунков, а также примечания к ним следует располагать под рисунком. Рисунки не должны повторять материалов таблиц.
  - названия таблиц располагают над таблицами;
  - рисунки не должны повторять материалов таблиц;
  - в таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ( $M \pm m$ ;  $M \pm SD$ ;  $Me$ ;  $Mo$ ; перцентили и т. д.). Все цифры, итоги и проценты должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте. Пояснительные примечания приводятся ниже таблицы при необходимости. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке;
  - на каждую таблицу и рисунок обязательно должна быть ссылка в тексте (рисунок 1, таблица 1);
  - диаграммы и графики должны быть вставлены в текст таким образом, чтобы они могли быть отредактированы, и иметь плоский а не объемный вид. Внедрение графиков/диаграмм без возможности их дальнейшего редактирования недопустимо. Цветные графики/диаграммы должны быть преобразованы в черно-белый вариант (с градациями по шкале серого от белого до черного).
  - надписи, стрелки и т. п. на рисунках должны быть сделаны в графическом редакторе. Добавление элементов на рисунок в программе Word не допускается, т. к. редакция не гарантирует корректного переноса взаимного расположения элементов при верстке;
8. В тексте статьи все сокращения и аббревиатуры (кроме общепринятых сокращений физических, химических и математических величин или терминов) должны быть расшифрованы при первом упоминании. При использовании сложных терминов следует придерживаться соответствующей международной номенклатуры. Специальные термины следует приводить по тексту в русской транскрипции. В тексте статьи следует использовать систему СИ. Формулы должны быть представлены в электронной форме. Написание цифр, символов, формул от руки не допускается.
9. Знаки  $\pm$ ,  $\leq$ ,  $\geq$  и т. п. должны быть вставлены как спецсимволы (в Word – меню «Вставка» → «Символ»). Использование подчеркивания в них не допускается.
10. В тексте ссылки даются номерами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, в котором авторы перечисляются в порядке цитирования источников в тексте статьи. Ссылки оформляются в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008.

### ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ПО СРОКАМ ПОДАЧИ СТАТЕЙ

В первый номер (срок выхода – конец марта) – до 10 марта.

Во второй номер (срок выхода – конец июня) – до 10 июня.

В третий номер (срок выхода – конец сентября) – до 10 сентября.

В четвертый номер (срок выхода – конец декабря) – до 10 декабря.

## ПРИМЕР ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 616.1-056.7

### Название статьи

Иванов Сергей Петрович<sup>1\*</sup>, Сидорова Елена Михайловна<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

<sup>2</sup> Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

\* address@mail.ru

Аннотация. ....

Ключевые слова: .....

### Article title

Ivanov Sergei P.<sup>1\*</sup>, Sidorova Elena M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>2</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russia

\* address@mail.ru

Abstract. ....

Keywords: .....

### ОСНОВНОЙ ТЕКСТ СТАТЬИ

#### Список источников

1. ....

2. ....

#### Сведения об авторах

Иванов Сергей Петрович, д. м. н., профессор кафедры.....; <https://orcid.org/0000-0002-1820-0128>.

Сидорова Елена Михайловна, д. м. н., профессор кафедры.....; <https://orcid.org/0000-0002-1820-0129>.

Дополнительная информация, *если необходимо* (финансирование, конфликт интересов, вклад авторов и т. п.).

Автор, ответственный за переписку с редакцией: Иванов Сергей Петрович, address@mail.ru, +7-901-234-56-78.

Регистрационный номер и дата принятия решения о регистрации: ПИ № ТУ72-01625 от 23 марта 2021 года, выданное Управлением Федеральной службы по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций по Тюменской области, Ханты-Мансийскому автономному округу – Югре и Ямало-Ненецкому автономному округу.

Издатель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России) 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.  
Все исключительные (имущественные) права с момента получения материалов от авторов принадлежат редакции.  
Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактирование и сокращение текстов.  
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.  
Полное или частичное воспроизведение или размножение каким бы то ни было способом, опубликованных в настоящем издании допускается только с письменного разрешения издательства.

Макет подготовлен научно-издательским отделом ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России.  
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел. (3452) 20-07-07, e-mail: redotdel\_tgma@mail.ru

Подписано в печать 30.03.2023. Формат 60×84/8. Усл. печ. л. 22,0. Тираж 1000 экз.  
Заказ № 156. Цена свободная.

Отпечатано в рекламно-издательском центре «Айвекс» (ИП Батурин А. В.)  
625063, г. Тюмень, проезд 7-й Губернский, 43. Тел.: +7-908-869-84-89, +7 (3452) 217-237. E-mail: aiveks@mail.ru. www.aiveks.ru.

**Подписной индекс Роспечати 35624**