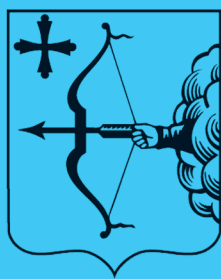


ISSN 2220-7880 (Print)  
ISSN 2686-9861 (Online)



# ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал



- клиническая медицина
- профилактическая медицина
- медико-биологические науки

1(77).2023

16+

## ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Главный редактор

д.м.н., профессор Л.М. Железнов

**Редакция журнала:**

Заместитель главного редактора

д.м.н., профессор М.П. Разин

Ответственный секретарь

д.б.н., профессор Н.А. Макарова

Переводчики

к. фил. н., доцент Т.Б. Агалакова

Технический редактор

Н.В. Бушуева

Заведующий редакцией

В.А. Кренева

Е.И. Рыкова

**Редакционная коллегия:** В.А. Бахтин, д.м.н., профессор; А.Л. Бондаренко, д.м.н., профессор; В.А. Вязников, д.м.н., профессор; М.С. Григорович, д.м.н.; С.А. Дворянский, д.м.н., профессор; М.В. Злоказова, д.м.н., профессор; Я.Ю. Иллэк, д.м.н., профессор; Е.Г. Ичитовкина, д.м.н.; А.Г. Кисличко, д.м.н., профессор; А.Е. Колосов, д.м.н., профессор; С.В. Кошкин, д.м.н., профессор; Ю.В. Кудрявцева, д.м.н.; С.А. Куковякин, д.м.н., профессор; О.Г. Леванова, д.м.н.; С.В. Мальчикова, д.м.н.; Н.А. Никитин, д.м.н., профессор; Б.А. Петров, д.м.н., профессор; В.А. Разумный, д.м.н.; П.Г. Распутин, д.м.н.; Ж.Г. Симонова, д.м.н.; О.В. Симонова, д.м.н.; О.В. Соловьев, д.м.н., профессор; А.П. Спицин, д.м.н., профессор; Е.О. Утенкова, д.м.н.; Н.С. Федоровская, д.м.н.; С.В. Хлыбова, д.м.н.; П.И. Цапок, д.м.н., профессор; Е.Н. Чичерина, д.м.н., профессор.

**Редакционный совет:** В.И. Аверин, д.м.н., профессор (Беларусь); В.П. Адаскевич, д.м.н., профессор (Беларусь); М.А. Аксельров, д.м.н., профессор (Россия); Д. Бани, д.м.н., профессор (Италия); Е.Х. Баринов, д.м.н., профессор (Россия); Л.Г. Воронина, д.м.н., профессор (Россия); А.В. Галанина, д.м.н., профессор (Россия); Р.А. Грехов, д.м.н., профессор (Россия); А.Б. Гудков, д.м.н., профессор (Россия); Г.А. Зайцева, д.м.н., профессор (Россия); С.Ю. Косяга, д.м.н., профессор (Россия); В.И. Макарова, д.м.н., профессор (Россия); А.Е. Мальцев, д.м.н., профессор (Россия); И.В. Мирошниченко, д.м.н., профессор (Россия); Г.М. Насыбуллина, д.м.н., профессор (Россия); В.Н. Олесова, д.м.н., профессор (Россия); И.О. Походенько-Чудакова, д.м.н., профессор (Беларусь); И.Г. Романенко, д.м.н., профессор (Россия); П. Романьоли, д.м.н., профессор (Италия); П.О. Ромодановский, д.м.н., профессор (Россия); Т. Ружичка, д.м.н., профессор (Германия); А.Г. Соловьев, д.м.н., профессор (Россия); Н.С. Стрелков, д.м.н., профессор (Россия); Е.И. Тарловская, д.м.н., профессор (Россия); Ф.К. Тетелютина, д.м.н., профессор (Россия); И.Е. Торшина, д.м.н., профессор (Россия); А.В. Успенский, чл.-корр. РАН (Россия); Р.Х. Хафизьянова, д.м.н., профессор (Россия); Н.А. Цап, д.м.н., профессор (Россия); А.Д. Чупров, д.м.н., профессор (Россия); А.К. Шадманов, д.м.н., профессор (Узбекистан); А.М. Шамсиев, д.м.н., профессор (Узбекистан); Ш.А. Юсупов, д.м.н., профессор (Узбекистан).

**Учредитель:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России).

Журнал зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. № ПИ 77-12440 от 19.04.2002.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

Индекс издания в объединенном каталоге «Пресса России»: Э70579.

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

**Адрес редакции, издателя:** 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112.

**Тел.:** (8332) 24-99-68, 37-57-16, 32-24-49.

**Факс:** (8332) 64-07-34.

**Электронная почта:** [kgmu\\_vmv\\_redakcia@mail.ru](mailto:kgmu_vmv_redakcia@mail.ru); [vmv@kirovgma.ru](mailto:vmv@kirovgma.ru); [vmv1@kirovgma.ru](mailto:vmv1@kirovgma.ru).

Сетевая версия журнала в интернете: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

С правилами для авторов журнала «Вятский медицинский вестник» можно ознакомиться на сайте: [www.kirovgma.ru](http://www.kirovgma.ru) по ссылке: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

**Подписано в печать:** 13.03.2023.

**Дата выхода в свет СМИ:** 20.03.2023.

© ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, 2023

© Обложка: Т.П. Дедова. «Панорама города Вятки XIX в.»

16+

**MEDICAL NEWSLETTER OF VYATKA**  
Academic and research magazine

Editor-in-chief

L.M. Zheleznov, MD, DMSci., professor

**Newsletter staff:**

Deputy chief editor

M.P. Razin, MD, DMSci., professor

Executive editor

N.A. Makarova, MD, DBSci., professor

Translators

T.B. Agalakova, PhD in Philological Sciences, associate professor

N.V. Bushueva

Editor

V.A. Kreneva

Managing editor

E.I. Rykova

**Editorial team:** V.A. Bakhtin, MD, DMSci., professor; A.L. Bondarenko, MD, DMSci., professor; V.A. Vyaznikov, MD, DMSci., professor; M.S. Grigorovich, MD, DMSci.; S.A. Dvoryansky, MD, DMSci., professor; M.V. Zlokazova, MD, DMSci., professor; Ya.Yu. Illek, MD, DMSci., professor; E.G. Ichitovkina, MD, DMSci.; A.G. Kislichko, MD, DMSci., professor; A.E. Kolosov, MD, DMSci., professor; S.V. Koshkin, MD, DMSci., professor; Yu.V. Kudryavtseva, MD, DMSci.; S.A. Kukovyakin, MD, DMSci., professor; O.G. Levanova, MD, DMSci.; S.V. Malchikova, MD, DMSci.; N.A. Nikitin, MD, DMSci., professor; B.A. Petrov, MD, DMSci., professor; V.A. Razumny, MD, DMSci.; P.G. Rasputin, MD, DMSci.; Zh.G. Simonova, MD, DMSci.; O.V. Simonova, MD, DMSci.; O.V. Solov'ev, MD, DMSci., professor; A.P. Spitsin, MD, DMSci., professor; E.O. Utenkova, MD, DMSci.; N.S. Fedorovskaya, MD, DMSci.; S.V. Khlybova, MD, DMSci.; P.I. Tsapok, MD, DMSci., professor; E.N. Chicherina, MD, DMSci., professor.

**Editorial board:** V.I. Averin, MD, DMSci., professor (Belarus); V.P. Adaskevich, MD, DMSci., professor (Belarus); M.A. Aksel'rov, MD, DMSci., professor (Russia); D. Bani, professor (Italy); E.Kh. Barinov, MD, DMSci., professor (Russia); L.G. Voronina, MD, DMSci., professor (Russia); A.V. Galanina, MD, DMSci., professor (Russia); R.A. Grekhov, MD, DMSci., professor (Russia); A.B. Gudkov, MD, DMSci., professor (Russia); G.A. Zaitseva, MD, DMSci., professor (Russia); S.Yu. Kosyuga, MD, DMSci., professor (Russia); V.I. Makarova, MD, DMSci., professor (Russia); A.E. Mal'tsev, MD, DMSci., professor (Russia); I.V. Miroshnichenko, MD, DMSci., professor (Russia); G.M. Nasybullina, MD, DMSci., professor (Russia); V.N. Olesova, MD, DMSci., professor (Russia); I.O. Pokhoden'ko-Chudakova, MD, DMSci., professor (Belarus); I.G. Romanenko, MD, DMSci., professor (Russia); P. Romagnoli, MD, DMSci., professor (Italy); P.O. Romodanovsky, MD, DMSci., professor (Russia); T. Ruzhichka, MD, DMSci., professor (Germany); A.G. Solov'ev, MD, DMSci., professor (Russia); N.S. Strelkov, MD, DMSci., professor (Russia); E.I. Tarlovskaya, MD, DMSci., professor (Russia); F.K. Tetelyutina, MD, DMSci., professor (Russia); I.E. Torshina, MD, DMSci., professor (Russia); A.V. Uspensky, correspondent member of RAS (Russia); R.Kh. Khafiz'yanova, MD, DMSci., professor (Russia); N.A. Tsap, MD, DMSci., professor (Russia); A.D. Chuprov, MD, DMSci., professor (Russia); A.K. Shadmanov, MD, DMSci., professor (Uzbekistan); A.M. Shamsiev, MD, DMSci., professor (Uzbekistan); Sh.A. Yusupov, MD, DMSci., professor (Uzbekistan).

**Founder:** Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kirov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBEI HE «Kirov SMU» MOH Russia).

The journal is registered by the Russian Federation Ministry for the Media; Registry № III 77-12440 from 19.04.2002.

The journal is included in Russian scientific citation index: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

The publication index in the «Russian Press» unit catalogue is 970579.

The journal is included in the list of the leading scientific journals and periodicals approved by Supreme Attestation Commission of the Russian Federation for publishing main scientific results of PhD dissertation.

Editorial opinion may not coincide with the views of the authors.

**Postal address of Publisher and Editorial office:** 610027, 112, K. Marx Street, Kirov.

**Tel.:** (8332) 24-99-68, 37-57-16, 32-24-49.

**Fax:** (8332) 64-07-34.

**E-mail:** [kgmu\\_vmv\\_redakcia@mail.ru](mailto:kgmu_vmv_redakcia@mail.ru); [vmv@kirovgma.ru](mailto:vmv@kirovgma.ru); [vmv1@kirovgma.ru](mailto:vmv1@kirovgma.ru).

Web version of the newsletter: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

The rules of publication for the Medical newsletter of Vyatka magazine's authors are available at website [www.kirovgma.ru](http://www.kirovgma.ru) by <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

**Signed to the press:** 13.03.2023.

**Date of publication:** 20.03.2023.

© FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia, 2023

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ахмеджанова Н.И., Ахмеджанов И.А., Ахматов Ю.А., Походенько И.В., Чаганова Е.В., Мухачева Е.А. ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОМ НЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ.....	4
Гречканев Г.О., Угланова Н.П., Никишов Н.Н. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕНИТОУРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА .....	10
Кораблина С.С., Лаврешин П.М., Муравьев А.В., Гобеджишвили В.К., Владимирова О.В., Гобеджишвили В.В., Абдоков А.Д., Коркмазов И.Х. СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМ КОПЧИКОВЫМ ХОДОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ПЕРВИЧНЫМИ СВИЩАМИ ЯГОДИЧНО-КРЕСТЦОВО-КОПЧИКОВОЙ ОБЛАСТИ.....	14
Краснов А.О., Анищенко В.В., Краснов К.А., Пачгин И.В., Пельц В.А., Краснов О.А., Павленко В.В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИКАЛЬНЫХ ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩИХ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ГИДАТИДОЗНОГО ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ.....	18
Перегоедова В.Н., Богомолова И.К., Емельянова А.Н., Камалетдинова Т.О., Черенкова О.А., Дубровина В.П. НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА.....	24
Шамик В.Б., Биналиев И.О., Новошинов Г.В., Лукаш Ю.В., Шамик П.В., Власов С.Н. ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ГЕМАТОГЕННОГО ОСТЕОМИЕЛИТА ДЛИННЫХ КОСТЕЙ У ДЕТЕЙ.....	29
Шардаков В.И., Назарова Е.Л., Фокина Е.С., Данилова И.Н., Коробов С.О. ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО СТАТУСА И ЧАСТОТА ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.....	33

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Епифанцева Н.В., Витковский Ю.А., Мудров В.А. РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TLR-4 В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИИ .....	37
Пестрикова А.О., Попонина Е.А., Бутолина М.А., Исаева Н.В., Минаева Н.В., Зорина Н.А., Фокина Е.С. СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ВЫДЕЛЕНИЯ МОНОНУКЛЕАРОВ ИЗ КОСТНОГО МОЗГА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК.....	41
Романенко Н.В., Тарасенко С.В., Суворов А.Ю., Джиджавадзе С.В., Деревянкин А.А. ТЕМПЕРАТУРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АЛТЕРАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 445±40 NM И 810±10 NM.....	45
Тильченко Д.А. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ПИРИДИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КРЫС ПРИ ЧЕТЫРЕХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ САХАРНОГО ДИАБЕТА.....	50
Шулепов А.В., Шперлинг Н.В., Юркевич Ю.В., Шперлинг М.И., Минаева Л.В. КОРРЕКЦИЯ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ КОМПРЕССИОННОЙ ТРАВМЕ МЯГКИХ ТКАНЕЙ У КРЫС ЛОКАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ .....	55
Юдицкий А.Д., Васильев Ю.Г., Коваленко Т.В. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЧЕК ПЛОДА ПРИ ЗАДЕРЖКЕ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ.....	62

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, СОЦИОЛОГИЯ И ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Гладкая В.С., Грицинская В.Л. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РЕПРОДУКТИВНОГО И ДЕМОГРАФИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА В РЕСПУБЛИКЕ ХАКАСИЯ.....	67
Зарипова Э.М., Ярулина З.И., Хафизов М.У., Зарипов И.Л., Теркулова Р.Р. СТАНДАРТ АНАЛИЗА И ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ КАК ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ УСЛУГ .....	73
Ситчихин П.В., Алексеев И.Р. ОПЫТ ВЫЯВЛЕНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У БОЛЬНЫХ КРУГЛОСУТОЧНОГО ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА В ГОРОДЕ КРАСНОДАРЕ.....	78

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Богомолов Д.В., Горностаев Д.В., Кузнецова Т.Р., Иевлев Ф.В., Джансуева А.С., Дорохина Г.В. ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТНО-ИНВОЛЮТИВНЫХ, СТРЕССОРНЫХ ФАКТОРОВ, НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЭКЗОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИФИЗА.....	83
Косарева Т.С., Хохлачева Н.А., Ким Г.С., Зеленин В.А. РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК СИНУСОИДАЛЬНЫХ СОСУДОВ ПЕЧЕНИ И ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В РАЗВИТИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	90
Макарова Н.А., Позолотина Л.А. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АСИММЕТРИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ .....	96
Стрелков Н.С., Разин М.П., Минаев С.В., Аксельров М.А., Леушина Е.С., Трошина А.Ю., Родионенко А.И., Шамадаев Э.З. ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО ГЕМАТОГЕННОГО ОСТЕОМИЕЛИТА (КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР) .....	100
Тен Ю.В., Метальников А.И., Фролкова К.Р. ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕФРОПТОЗА У ДЕТЕЙ.....	110
Трушин П.В., Разин М.П. ХРОНИЧЕСКИЙ ОСТЕОМИЕЛИТ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ .....	114

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Прокопьев Е.С., Злобин А.И., Ивонин В.Л. ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ СОЧЕТАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ БОЛЕЗНИ КРОНА В УРГЕНТНОЙ ХИРУРГИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ).....	119
--	-----



# CONTENTS

## CLINICAL MEDICINE

Akhmedzhanova N.I., Akhmedzhanov I.A., Akhmatova Yu.A., Pokhoden'ko I.V., Chaganova E.V., Mukhacheva E.A. CHRONIC TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS IN CHILDREN. INDICATORS OF ENDOGENOUS INTOXICATION .....	4
Grechkanov G.O., Uglanova N.P., Nikishov N.N. PATHOGENETIC TREATMENT OF GENITOURINARY MENOPAUSAL SYNDROME .....	10
Korablina S.S., Lavreshin P.M., Murav'ev A.V., Gobejshvili V.K., Vladimirova O.V., Gobezhishvili V.V., Abdokov A.D., Korkmazov I.Kh. TREATMENT OF PATIENTS WITH PILONIDAL SINUS COMPLICATED BY FISTULAE IN THE GLUTEAL REGION .....	14
Krasnov A.O., Anishchenko V.V., Krasnov K.A., Pach'gin I.V., Pel'ts V.A., Krasnov O.A., Pavlenko V.V. EFFICIENCY OF RADICAL ORGAN-PRESERVING SURGICAL METHODS IN TREATING LIVER HYDATIDOUS ECHINOCOCCOSIS.....	18
Peregoedova V.N., Bogomolova I.K., Emelyanova A.N., Kamaletdinova T.O., Cherenkova O.A., Dubrovina V.P. COVID-19 INFECTION IN CHILDREN: EPIDEMIOLOGY AND CLINIC .....	24
Shamik V.B., Binaliev I.O., Novoshinov G.V., Lukash Yu.V., Shamik P.V., Vlasov S.N. PREVENTING COMPLICATED ACUTE HEMATOGENIC OSTEOMYELITIS OF LONG BONES IN CHILDREN.....	29
Shardakov V.I., Nazarova E.L., Fokina E.S., Danilova I.N., Korobov S.O. IMMUNE STATUS FEATURES AND VIRAL INFECTION FREQUENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS .....	33

## EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS

Epifantseva N.V., Vitkovskiy Yu.A., Mudrov V.A. THE ROLE OF TLR-4 GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF INTESTINAL INFECTION.....	37
Pestrikova A.O., Poponina E.A., Butolina M.A., Isaeva N.V., Minaeva N.V., Zorina N.A., Fokina E.S. METHODS FOR ISOLATION OF BONE MARROW MONONUCLEAR CELLS FOR OBTAINING MESENCHYMAL STROMAL CELLS: COMPARATIVE ANALYSIS .....	41
Romanenko N.V., Tarasenko S.V., Suvorov A.Yu., Djidjavadze S.V., Derevyankin A.A. TEMPERATURE EFFECT OF 445±40 NM AND 810±10 NM LASER RADIATION ON THE ORAL MUCOSA .....	45
Til'chenko D.A. STUDY OF THE EFFECT OF A NEW PYRIDINE DERIVATIVE ON RATS' BLOOD PARAMETERS IN FOUR EXPERIMENTAL MODELS OF DIABETES MELLITUS.....	50
Shulepov A.V., Shperling N.V., Yurkevich Yu.V., Shperling M.I., Minaeva L.V. CORRECTION OF THE SYSTEMIC INFLAMMATORY REACTION IN COMPRESSION INJURY OF SOFT TISSUES IN RATS BY LOCAL INTRODUCTION OF HYALURONIC ACID .....	55
Yuditskiy A.D., Vasil'yev Yu.G., Kovalenko T.V. INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION. MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE KIDNEYS IN THE FETUS .....	62

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

Gladkaya V.S., Gritsinskaya V.L. THE CURRENT TRENDS IN REPRODUCTIVE AND DEMOGRAPHIC POTENTIAL IN THE REPUBLIC OF KHAKASSIA.....	68
Zaripova E.M., Yarulina Z.I., Khafizov M.U., Zaripov I.L., Terkulova R.R. STANDARD OF ANALYSIS AND INTERPRETATION OF X-RAY EXAMINATIONS AS A TOOL FOR QUALITY MANAGEMENT OF DENTAL SERVICES.....	74
Sitchikhin P.V., Alekseev I.R. ON THE EXPERIENCE OF DETECTING AND PREVENTING COVID-19 INFECTION IN PATIENTS OF KRASNODAR PSYCHIATRIC HOSPITAL .....	78

## REVIEWS

Bogomolov D.V., Gornostaev D.V., Kuznetsova T.R., Ievlev F.V., Dzhanusueva A.S., Dorokhina G.V. INFLUENCE OF AGE-INVOLUTION, STRESS FACTORS, NEURODEGENERATIVE DISEASES AND EXOGENOUS INTOXICATION ON MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE EPIPHYSIS .....	84
Kosareva T.S., Khokhlacheva N.A., Kim G.S., Zelenin V.A. THE ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL CELLS OF THE SINUSOIDAL VESSELS OF THE LIVER AND INTRAHEPATIC HEMODYNAMICS IN THE DEVELOPMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (LITERATURE REVIEW).....	90
Makarova N.A., Pozolotina L.A. FUNCTIONAL ASYMMETRY OF THE BRAIN. IMPACT OF ASSYMMETRY ON THE DEVELOPMENT OF DISEASES.....	96
Strelkov N.S., Razin M.P., Minaev S.V., Aksel'rov M.A., Leushina E.S., Troshina A.Yu., Rodionenko A.I., Shamadaev E.Z. EVOLUTION OF THE CONCEPTS ABOUT ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF ACUTE HEMATOGENIC OSTEOMYELITIS (CRITICAL REVIEW).....	100
Ten Yu.V., Metal'nikov A.I., Frolova K.R. SURGICAL TREATMENT OF NEPHROPTOSIS IN CHILDREN .....	110
Trushin P.V., Razin M.P. CHRONIC OSTEOMYELITIS OF TUBULAR BONES: MODERN VIEW ON THE PROBLEM.....	114

## CLINICAL CASE

Prokop'yev E.S., Zlobin A.I., Ivonin V.L. A TREATING METHOD FOR COMBINED COMPLICATIONS OF CROHN'S DISEASE IN URGENT SURGERY (CLINICAL OBSERVATION) .....	120
--	-----

**ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОМ НЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ**

<sup>1</sup>Ахмеджанова Н.И., <sup>1</sup>Ахмеджанов И.А., <sup>1</sup>Ахматова Ю.А., <sup>2</sup>Походенько И.В., <sup>2</sup>Чаганова Е.В., <sup>2</sup>Мухачева Е.А.

<sup>1</sup>Самаркандский государственный медицинский институт, г. Самарканд, Узбекистан (703000, г. Самарканд, улица Амира Темура, 18), e-mail: n\_ismailovna@mail.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: statkbb7iv@mail.ru

В статье представлены результаты исследования изменений показателей эндогенной интоксикации при хроническом тубулоинтерстициальном нефрите у детей (ХТИН). Целью исследования было выявить роль молекул, повреждающих почки и приводящих к канальцевым дисфункциям при ХТИН у детей (с учетом формы заболевания). В зависимости от клинической формы патологии все пациенты (120 детей) были разделены на 2 группы: 1-я – 52 ребенка (43,3%) с рецидивирующим ХТИН, 2-я – 68 (56,7%) детей с латентным ХТИН (все – в возрасте от 4 до 15 лет). Выделены варианты ТИН с хроническим течением: циркуляторный ТИН часто встречался на фоне аномалии почечных сосудов (7–13,4%), ротации почки, нефроптоза; дисметаболический ТИН (был характерен для пациентов со вторичной оксалатной кристаллурией (29–55,7%). Установлено, что до лечения у детей с ХТИН содержание белка в разовом количестве мочи составило до 1,05 г/л и превышало значения у здоровых детей (0,02 г/л) у 76,9% (40) пациентов, а у детей 2-й группы – у 82,5% (52) детей. Осмолярность мочи у пациентов 2-й группы была ниже уровня контроля на 31,8% (679,5±17,3 ммоль/л, p=0,001), а у здоровых детей этот показатель составил 1000±200 ммоль/л. У 98,4% больных ХТИН до лечения отмечались различные изменения в моче. У пациентов с ХТИН состояние дистальных канальцев характеризовалось преобладанием нарушений функции аммонιο-ацидогенеза, а проксимальных канальцев – повышением суточной протеинурии; отмечались более выраженные изменения показателей эндогенной интоксикации (ЭИ). Было установлено, что чем выше уровень МПП в моче, тем активнее асептический воспалительный процесс в почечной ткани. Это указывает на преобладающий тубулярный тип нарушений ренальных функций.

Ключевые слова: хронический тубулоинтерстициальный нефрит, эндогенная интоксикация, молекулы повреждения почек.

**CHRONIC TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS IN CHILDREN. INDICATORS OF ENDOGENOUS INTOXICATION**

<sup>1</sup>Akhmedzhanova N.I., <sup>1</sup>Akhmedzhanov I.A., <sup>1</sup>Akhmatova Yu.A., <sup>2</sup>Pokhoden'ko I.V., <sup>2</sup>Chaganova E.V., <sup>2</sup>Mukhacheva E.A.

<sup>1</sup>Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Uzbekistan (703000, Samarkand, Amir Temur St., 18), e-mail: n\_ismailovna@mail.ru

<sup>2</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: statkbb7iv@mail.ru

The article presents the results of studying changes in the indicators of endogenous intoxication in chronic tubulointerstitial nephritis in children (CTIN). The purpose is to reveal the pathogenetic role of molecules, damaging kidneys and leading to tubular dysfunctions in chronic tubulointerstitial nephritis in children due to the form of the disease. Depending on the clinical form of the pathology, all patients were divided into 2 groups (120 children: 1st – 52 (43,3%) children with recurrent chronic tubulointerstitial nephritis and 2nd – 68 (56,7%) patients with latent chronic tubulointerstitial nephritis aged 4 to 15 y.o. The following variants of TIN with a chronic course have been identified: circulatory TIN often occurred in the background of anomalies in the renal vessels (7 – 13.4%), rotation of the kidney, nephroptosis. Dysmetabolic TIN was characteristic of patients with secondary oxalate crystalluria (29 – 55.7%). When analyzing the results of biochemical studies before treatment, it was found out that children with CTIN, had the protein content in a single amount of urine up to 1.05 g/l exceeding the norm (0.02 g/l) in 76.9% (40) patients, and in children of the 2nd group in 82.5% (52) children. The osmolarity of urine in patients of the 2nd group was 31.8% lower than the control level (679.5±17.3 mmol/l, p=0,001), and in healthy children this figure was 1000±200 mmol/l. In 98.4% of CTIN patients before treatment there were changes in the urine. The condition of the distal tubules in patients with CTIN was characterized by a predominance of disorders in ammonio-acidogenesis. The proximal tubules got an increase in daily proteinuria, more pronounced changes in EI parameters were noted, which has been reflected in a decrease in EAC, ABC and a stable increase in the content of TI due to an increase in toxic KDM in the urine. All the above said determines the importance of this diagnosticum for detecting aseptic inflammation in the renal tissue.

Keywords: chronic tubulointerstitial nephritis, endogenous intoxication, kidney damage molecules.

## Введение

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении нефропатий, почти у 25% пациентов данная патология продолжает прогрессировать, что приводит к ухудшению качества жизни пациентов [1-3]. Развитие патологического процесса в тубулоинтерстициальной ткани (ТИТ) почек обусловлено гетерогенными специфическими и неспецифическими этиологическими факторами [4]. Центром воспалительных изменений при хроническом тубулоинтерстициальном нефрите (ХТИН) является интерстициальная ткань почек с вовлечением в патологический процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов почечной стромы [5, 6].

Выявление ведущей роли эндогенной интоксикации в типичных патологических процессах как ее биологически активных соединений определило цель изучения статуса этих мессенджеров в механизмах повреждения канальцев и интерстиция почек, в развитии и прогрессировании фиброзных процессов в интерстициальной ткани [7, 8]. Дальнейшие исследования доказали значительную роль в генезе ХТИН молекул почечного повреждения (МПП) [9, 10].

Тубулярные клетки приобретают способность экспрессировать хемокины, действующие как локальные медиаторы, образующиеся непосредственно в почечной ткани. Дисбаланс МПП определяет выраженность воспалительных процессов в почечной ткани, что позволяет рассматривать их как маркеры дисфункции регуляторных механизмов организма [11, 12].

Данные о сравнительной клинико-лабораторной оценке отдельных видов тубулоинтерстициального нефрита в специальной литературе отсутствуют, а патогенетическая роль взаимосвязи нарушений канальцевых функций у пациентов с различными формами ХТИН недостаточно изучена [13]. Была поставлена задача в нашей работе: определить важность метода определения показателей эндогенной интоксикации при ХТИН у детей, направленных на предупреждение ее прогрессирования и развития ХПН [14].

Целью данного исследования явилось: выявить роль молекул, повреждающих почки и приводящих к канальцевым дисфункциям при хроническом тубулоинтерстициальном нефрите у детей (с учетом формы заболевания).

## Материал и методы

В настоящем исследовании представлены результаты обследования и лечения 120 детей с ХТИН в возрасте 4–15 лет в фазе активного воспалительного процесса, находившихся в лечении нефрологии Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра в период с 2019 по 2021 год (главный врач – д.м.н. Азизов М.К.). В зависимости от клинической формы почечной патологии все пациенты (120 детей) были разделены на 2 группы: 1-я группа – 52 ребенка (43,3%) с рецидивирующим ХТИН, 2-я группа – 68 больных детей (56,7%) с латентным ХТИН. Длительность хронической формы заболевания колебалась от 1 года до 9 лет. Средняя продолжительность ХТИН составила  $4,2 \pm 0,5$  года. У детей с латентным ХТИН – определялась с момента выявления мочевого синдрома по форме № 112. Частота рецидивов составила 2–3 раза в год.

В начале исследования на кафедре педиатрии № 2 СамМИ (зав. каф. – д.м.н., доцент Н.И. Ахмед-

жанова) была составлена карта индивидуального наблюдения за больным, включающая данные анамнеза жизни и заболевания пациента, данные генеалогического и медико-биологического анамнеза, результаты клинико-параclinicalического, инструментального обследования ребенка.

Постановка клинического диагноза ХТИН проводилась по критериям диагностики, предложенным в классификации Н.А. Коровиной, И.Н. Захаровой (2003), где особое внимание уделялось характеристике наследственного анамнеза: определение ИМС, ТИН, МКБ, нарушений метаболизма в раннем возрасте, которые представляли собой симптомы атопического дерматита, дизурические расстройства на фоне кристаллурии.

Все больные с ХТИН характеризовались отсутствием жалоб и случайным выявлением мочевого синдрома при диспансеризации или обследовании в связи с заболеванием кого-либо из членов семьи. Особенности клинической характеристики латентного варианта ХТИН (85,2%–58/68) – случайное определение изолированного мочевого синдрома, в 88,2% (60/68) случаев – в комплексе с признаками эндогенной интоксикации, тенденция к гипотонии – в 58,8% случаев (40/68). Постоянная персистенция мочевого синдрома у этих пациентов не позволяла четко разграничить стадии ХТИН. При волнообразном течении ХТИН в 100% случаев преобладали симптомы эндогенной интоксикации, а также уменьшение веса, анорексия, утомляемость, артериальная гипотония. Дизурические симптомы встречались у 40,0% (20/52), боли в животе и поясничной области – у 78,8% (41/52), кожные высыпания – у 48,3% (5/52) пациентов, субфебрилитет – у 38,4% (20/52).

Мочевой синдром характеризовался лейкоцитурией (до 5–10 клеток в поле зрения, п/з), микрогематурией (до 25 и более эритроцитов в п/з). Цилиндрурия (54/120) в виде гиалиновых цилиндров (не более 2–3 в п/з). Протеинурия – до 1,05 г/л в разовом количестве мочи. У всех обследованных детей бактериурия в одноразовых порциях и трехкратный бактериологический посев мочи были отрицательными. В пробе по Нечипоренко среднее количество лейкоцитов – 4016,13 клеток в 1 мл, эритроцитурия – от 640,0 до 8450,0 клеток в 1 мл.

Мы отметили следующие варианты ТИН с хроническим течением: циркуляторный ТИН часто встречался на фоне аномалии почечных сосудов (7–13,4%), ротации почки, нефроптоза. Дисметаболический ТИН был характерен для пациентов со вторичной оксалатной кристаллурией (29–55,7%); на фоне дизэмбриогенеза (аномалии мочевого выделительной системы с нарушением уродинамики) – 6 (11,5%). У одного ребенка (1,9%) отмечен аутоиммунный характер болезни. Манифестное начало заболевания, установленное у 52 детей (43,0%), в последующем приняло волнообразный характер. Латентный вариант хронического течения имел место у 68 больных (57%). Среди них мальчиков было 65 (54%), девочек – 55 (46%).

Заслуживает внимания отягощенность семейного анамнеза в отношении заболеваний почек, обменных нарушений (мочекаменная болезнь, желчекаменная болезнь), составившая 82% случаев. У родителей 4 пациентов (3,3%) отмечено наличие профессиональных вредностей (химические факторы).

Неблагоприятный антенатальный анамнез был одним из факторов развития патологии в 57 случа-

ях (47,5%). Патологическое течение беременности с преобладанием ранних гестозов у матерей наблюдаемых детей (19), острым перинатальным гестозом (3) и внутриутробным инфицированием (1). Перинатальная энцефалопатия наблюдалась в 4,1% случаев (5 детей). Короткий период грудного вскармливания отмечен у 84 (70%) детей.

Нервно-артритический диатез составил наибольший процент встречаемости по сравнению с экссудативно-катаральным (27–22,5%). Интеркуррентные заболевания отмечены у 81 (67,5%) ребенка, в связи с которыми 24 пациента (46,1%) употребляли различные медикаментозные (антибактериальные) средства до нескольких курсов в год (5). Хронические очаги инфекции встречались у 71 (59,1%) пациента в виде кариозных зубов, аденоидов, тонзиллита.

Важно указать, что у 60 детей (50%) отмечен отягощенный аллергоанамнез (в виде атопического дерматита, острой крапивницы, аллергии на лекарственные и пищевые аллергены).

Показатели гломерулярной функции пациентов ХТИН указывали на отсутствие ее нарушения. Тубулярный отдел нефрона отличался относительным снижением реабсорбционной функции проксимальных канальцев. Параметры аминокислот в крови ( $6,66 \pm 0,36$  мг/%) соответствовали норме, но уровень аминокислот не приближался к отрицательным значениям. Суточная экскреция титруемых кислот  $45,3 \pm 0,45$  мкг/сут. и аммиака -  $41,0 \pm 0,52$  мкг/сут. при рецидивирующем ХТИН.

Не отмечено достоверных изменений показателей суточного диуреза. Суточный диурез составил от 710 мл/сут. до 1670 мл/сут. в зависимости от возраста. Из рассчитанных весовых коэффициентов наиболее значимыми в нарушении ренальной функции были показатели ацидо- и аммионогенеза, суточной протеинурии. У пациентов с рецидивирующим ХТИН в острой стадии были более выражены сдвиги функционального состояния почек по показателям суточной протеинурии, осмолярности мочи, тогда как уровень ацидо- и аммионогенеза был наиболее нарушен при латентном течении ХТИН, что мы связываем с более выраженной тенденцией к метаболическому ацидозу из-за несвоевременной диагностики и лечения латентного течения ХТИН.

Мы также выявили, что частой причиной обострения ТИН у наблюдаемых нами детей являлись побочные реакции и осложнения медикаментозной терапии, ОРВИ и бактериальные инфекции. Это связано с тем, что большинство препаратов и их метаболитов выводятся из организма почками. Поражение почек может быть обусловлено как прямым токсическим эффектом медикаментов, так и опосредованным – через иммунопатологические реакции.

При исследовании парциальной функции почек использовали ряд функциональных методов:

I группа – методы, позволяющие количественно охарактеризовать состояние отдельных функций почек:

а) СКФ (скорость клубочковой фильтрации), которую рассчитывали по формуле Van-Slyke, степень протеинурии оценивали по величине суточной экскреции белка, отнесенной к массе тела в килограммах;

б) состояние дистального отдела канальцев по функции осмотического концентрирования. При этом пользовались пробой Зимницкого для опреде-

ления концентрационной способности почек. Дополнительно исследовались величина аммионогенеза и способность к подкислению мочи (в суточной моче определяли титруемые кислоты и аммиак).

II группа – методы, основанные на исследовании определенных показателей крови, отражающих результаты суммарной работы обеих почек (мочевины, креатинина, электролиты – калий, натрий).

Определяли также показатели белкового обмена (общий белок сыворотки крови, белковые фракции, концентрация общего и эффективного альбумина, связывающая способность альбумина, измененный альбуминовый коэффициент и индекс токсичности, содержание токсических молекул повреждения почек). Величину общей и эффективной концентрации альбумина определяли с помощью набора «Альбумин – УТС» (производства ООО «Эйлитон» по заказу ЗАО «А/О «Юнимед») в кварцевых кюветках сечением 1x1 см. Связывающую способность альбумина и индекс токсичности рассчитывали по формулам:  $ССА = (ОКА/ЭКА) * 100\%$ ,  $ИГ = (ОКА/ЭКА) - 1$ , где ОКА – общая концентрация альбумина в г/л, ЭКА – эффективная концентрация альбумина, эквивалент «здорового» альбумина, измеренный люминесцентным методом с зондом К-35, в г/л. Содержание токсических МПП (МПП 254) в моче определяли по формуле Калкара.

Статистическую значимость полученных результатов оценивали с помощью параметрических критериев Стьюдента – Фишера с вычислением средних значений ( $M$ ), стандартного отклонения ( $\sigma$ ) и ошибки средней арифметической ( $m$ ). По таблицам с помощью критерия Стьюдента определяли вероятность ( $p$ ) возможной ошибки. Результат считали статистически значимым при  $p < 0,05$ . Коэффициент корреляции ( $r$ ) между данными функционального состояния почек и метаболическими изменениями определяли по Брауэ-Пирсону.

## Результаты и их обсуждение

Как показали результаты исследования, у 100% пациентов с ХТИН наблюдалась умеренно выраженная бактериальная лейкоцитурия: у 88,9% больных детей (56 человек) – не более 4016,13 клеток в 1 мл (при этом 2/3 лейкоцитов в моче составляли лимфоциты), а у здоровых детей лейкоцитурия не превышала 2000 клеток в 1 мл. Исследование показателей функции клубочков больных ХТИН показали недостоверные значения нарушения гломерулярной фильтрации (табл. 1).

У детей с ХТИН бактериурии не наблюдалось. Мы обнаружили у 90,5% пациентов обеих групп микрогематурию до 5–6 эритроцитов в 1 мл, макрогематурию – у 9,5% обследованных детей (как следствие, повреждения интерстициальной ткани и нестабильность базальной мембраны у детей с дисметаболическим вариантом ХТИН, при которой насчитывалось до 19–20 эритроцитов в 1 мл, в то время, как у здоровых детей количество эритроцитов в моче не превышает 0–1 кл. в 1 мл). Определение показателя титруемой кислотности мочи (АТ) дает более точное представление о выделении почками водородных ионов, чем рН мочи. Сопоставление с другими показателями (количество  $NH_3$  в моче, рН мочи, рН крови) имеет большое значение для оценки кислотно-щелочного равновесия в организме.



Таблица 1

## Показатели парциальной функции почек при ХТИН у детей при поступлении в остром периоде (M±m)

Показатели	Здоровые дети (n=30)	Рецидивирующий ХТИН (n=52)	Латентный ХТИН (n=68)
СКФ, мл/мин. на м <sup>2</sup>	88,6±7,8	82,0±0,25 p≥0,1	83,4±1,23 p≥0,1
Осмолярность мочи, ммоль/л	1000±200	646,7±9,9 p=0,001	679,5±17,3 p=0,001
Суточный диурез, л/сут.	1,7±0,036	1,06±0,015 p=0,03	1,42±0,034 p=0,01
Минутный диурез, мл/мин.	1,2±0,037	0,61±0,010 p=0,028	0,79±0,02 p=0,041
Суточная экскреция титруемых кислот (мкг/сут.)	51,0±2,8	45,3±0,45 p=0,01	42,3±0,52 p=0,001
Суточная экскреция аммиака (мкг/сут.)	46,8±1,2	41,0±0,52 p=0,01	39,67±0,58 p=0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий между показателями здоровых детей и детей с ХТИН

Установлено, что у пациентов с латентным ХТИН до лечения наблюдалось более достоверно низкое содержание NH<sub>3</sub>, АТ в моче 39,67±0,58 мкг/сут., 42,3±0,52 мкг/сут. (p=0,001), что свидетельствует о более высокой тенденции к появлению ацидоза по сравнению с рецидивирующим ХТИН 41,0±0,52 мкг/сут., 45,3±0,45 мкг/сут. (p=0,01).

Мы отметили при ХТИН снижение функции осмотического разведения. Осморегуляция (как процесс поддержания общей концентрации ионов и молекул в жидкостях организма и поддержания водно-ионного баланса) является одним из важных аспектов комплекса гомеостатических реакций организма. Осмолярность мочи у детей с латентным ХТИН была достоверно снижена по сравнению с уровнем у здоровых детей и составила 679,5±17,3 ммоль/л (p=0,001), а у больных рецидивирующим ХТИН этот показатель составил 646,7±9,9 ммоль/л (p=0,001) соответственно, что указывает на отсутствие достоверной зависимости уровня осмолярности мочи от формы течения ХТИН. Из рассчитанных весовых коэффициентов наиболее значимыми в нарушении ренальной функции были показатели ацидо- и аммионогенеза, а также суточной протеинурии.

При анализе результатов биохимических исследований до лечения установлено, что у детей с ХТИН содержание белка в разовом количестве мочи составило до 1,05 г/л и превышало значения у здоровых детей (0,02 г/л) у 76,9% (40) пациентов, а у детей 2-й группы – у 82,5% (52) детей.

В настоящее время установлено, что при развитии ХТИН в организме накапливаются продукты нарушенного обмена – эндотоксины. К эндотоксинам относятся продукты естественного метаболизма, накапливающиеся в организме в высоких концентрациях, МПП – промежуточные продукты протеолиза, переменные продукты, ингредиенты нежизнеспособных тканей, неоднородные по составу и накапливающиеся в организме при угнетении естественных механизмов детоксикации и нарушении обмена веществ. Существует прямая зависимость между степенью ЭИ и уровнем МПП в моче у детей с ХТИН.

Исследования функции почек и параметров эндогенной интоксикации важны для прогнозирования течения ХТИН и оценки эффективности лечения. Степень повреждения мембранных структур кле-

ток почек мы оценивали по уровню МПП в моче, а также по уровню показателей белкового метаболизма: ОКА, ЭКА, ССА, ИТ в крови. У 98,4% больных ХТИН до лечения отмечались изменения в моче (снижение уровня эффективной концентрации альбумина (ЭКА), связывающей способности альбумина (ССА), повышение индекса токсичности (ИТ) и молекул повреждения почек (МПП) в моче).

Данные оценивались по средним значениям, полученным у всех 120 пациентов. Имеются данные о возможности использования этих методов для ранней идентификации асептического поражения почечной ткани, характерной для ХТИН на уровне процессов, происходящих в клетках, что важно при дифференциальной диагностике и прогнозировании исходов заболевания.

Необходимость определения уровня МПП в моче у больных ХТИН обусловлена отсутствием явных признаков обострения воспалительного процесса в почках при ХТИН у детей. У всех обследованных пациентов не отмечалось достоверных различий в концентрации МПП в плазме крови, в отличие от уровня их в моче.

Результаты исследования показали, что в моче пациентов с рецидивирующим ХТИН в фазе обострения уровень МПП был в 16,3 раза выше, чем в контрольной группе (табл. 2), а у детей с латентным ХТИН в 8 раз превышал уровень этого значения у здоровых детей. Выявленные сдвиги биохимических показателей в моче отражают нарушение состояния клеточных мембран интерстициальной ткани почек.

Таким образом, у пациентов с ХТИН отмечались выраженные нарушения клеточных структур почечной ткани. Повышение уровня МПП в моче при ХТИН мы связываем с тем, что их низкая молекулярная масса позволяет им свободно проходить через мембраны проксимальных канальцев, где под воздействием асептического воспаления происходит повышение канальцевой проводимости (у здоровых детей в проксимальных канальцах они реабсорбируются на 99,9%). При воспалительно-деструктивных процессах тубулоинтерстициальной системы нарушается реабсорбция МПП и наблюдается их экскреция с мочой. Нарушение тубулоинтерстициальной ткани почек при ХТИН приводит к повышению МПП в моче, что приводит к атрофии канальцев и органическим структурным изменениям.



Установлена достоверная корреляционная взаимосвязь средней степени между уровнем МПП в моче и протеинурией, т.е. чем выше протеинурия, тем активнее патологический процесс и выше уровень МПП в моче ( $r=0,50$ ;  $p=0,03$ ). Прямая корреляционная зависимость высокой степени отмечена между уровнем МПП в моче и лейкоцитурией ( $r=0,70$ ;  $p=0,02$ ). Суточная протеинурия при изучаемой патологии состояла в обратных отношениях с лейкоцитозом ( $r=-0,709$ ;  $p=0,014$ ), что может свидетельствовать об асептическом генезе заболевания, но прямо коррелировала с длительностью заболевания ( $r=0,781$ ;  $p=0,005$ ).

Таким образом, чем выше уровень МПП в моче, тем активнее асептический воспалительный процесс в почечной ткани, что указывает на преобладающий тубулярный тип нарушений ренальных функций.

Изучение функции альбумина при эндотоксикозах, обусловленных метаболическими нарушениями при ХТИН, имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение для клинической практики. Были изучены следующие альбуминовые показатели: общая концентрация альбумина, эффективная концентрация альбумина, связывающая способность альбумина, индекс токсичности в плазме крови. Мы не обнаружили значимого снижения уровня общего белка (ОБ) сыворотки ( $67,6\pm 0,25$  г/л) и общей концентрации альбумина ( $49,23\pm 0,28$  г/л). При этом не-

значительные потери белка компенсируются белково-синтетической функцией печени. В связи с тем, что обострения ХТИН в современных условиях протекают преимущественно в виде малосимптомных вариантов, лихорадочные состояния встречались у детей этой группы редко. Термической инактивации ферментов печени не происходило, что позволило сохранить нормальный уровень синтеза белка.

Латентное течение ХТИН характеризуется, с одной стороны, менее выраженными, но стойкими изменениями со стороны белкового обмена: в этой группе детей впервые мы обратили внимание на снижение не только эффективной концентрации альбумина, но и общей (табл. 2). Полученные данные позволяют косвенно предполагать наличие у детей с вялотекущим процессом в почках нарушения белково-синтетической функции печени.

Период обострения характеризуется снижением эффективной концентрации альбумина, но в большей степени выраженности ( $23,4\pm 0,84$  г/л;  $24,3\pm 0,44$ ;  $p=0,001$ ). Выявлена средней степени отрицательная корреляционная взаимосвязь между ЭКА и гамма-глобулином ( $r=-0,54$ ;  $p=-0,50$ ), а также между изучаемым показателем и уровнем экскреции аммиака с мочой ( $r=-0,61$ ;  $p=-0,58$ ). Снижение этого показателя сопровождается уменьшением связывающей способности альбумина ( $64,8\pm 0,65\%$ ;  $p=0,001$ ;  $69,7\pm 0,72\%$ ;  $p=0,001$ ).

Таблица 2

Показатели эндогенной интоксикации при ХТИН у детей при поступлении (M $\pm$ m)

Показатели	Здоровые дети (n=30)	Рецидивирующий ХТИН (n=52)	Латентный ХТИН (n=68)
В крови			
МПП, ед.	0,136 $\pm$ 0,021	0,148 $\pm$ 0,040 $p>0,1$	0,107 $\pm$ 0,002 $p>0,1$
ОБ, г/л	67,5 $\pm$ 0,45	66,6 $\pm$ 0,25 $P>0,1$	64,7 $\pm$ 0,37 $P>0,1$
ОКА, г/л	52,5 $\pm$ 0,55	49,23 $\pm$ 0,28 $p>0,1$	44,9 $\pm$ 0,24 $p=0,01$
ЭКА, г/л	40,4 $\pm$ 3,7	23,4 $\pm$ 0,84 $p=0,001$	24,3 $\pm$ 0,44 $p=0,001$
ССА (ЭКА/ОКА), %	93 $\pm$ 0,9	64,8 $\pm$ 0,65 $p=0,001$	69,7 $\pm$ 0,72 $p=0,001$
ИТ (ед.)	0,12 $\pm$ 0,01	0,29 $\pm$ 0,006 $p=0,04$	0,28 $\pm$ 0,007 $p=0,03$
В моче			
МПП, ед.	0,136 $\pm$ 0,021	2,23 $\pm$ 0,08 $p=0,001$	1,12 $\pm$ 0,07 $p=0,001$

Примечание:  $p$  – статистическая значимость различий между показателями здоровых детей и детей с ХТИН

Выявленные изменения, по всей видимости, связаны с более выраженным и сохраняющимся длительное время асептическим воспалением. В организме происходит избыточное накопление токсических МПП, вызывающих состояние эндотоксикоза и нарушение гомеостаза. Известно, что характер интоксикации, ее интенсивность при той или иной патологии определяют скорость распада белковых структур.

Интоксикация организма является фактором, способным поддерживать первую фазу метаболической реакции, сопровождающуюся катаболическим сдвигом в белковом обмене. Вероятно, интоксикация способствует сенсibilизации. Это увеличивает проницаемость мембран для токсинов. Наличие интоксика-

ции МПП подтверждает высокий уровень индекса токсичности, определяющийся во все периоды болезни. Следует отметить, что у пациентов с ХТИН выявлены более значительные нарушения показателей ацидо- и аммиогенеза, суточной протеинурии по сравнению с гломерулярной функцией (СКФ), суточным диурезом, что подтверждает роль асептического воспалительно-го процесса канальцевого происхождения.

Следовательно, у пациентов с ХТИН может наблюдаться обострение асептического воспалительного процесса без видимых лабораторных проявлений, что может быть одной из причин поздней диагностики и усугубления латентного течения заболевания.

Печень в условиях постоянного воспаления в организме, интоксикации, иммунных нарушений не в состоянии обеспечить компенсацию катаболического обмена белка. При латентном течении эффективная концентрация альбумина оставалась сниженной в меньшей степени, чем при рецидивирующем процессе. Это свидетельствует о наличии компенсаторных процессов в печени, когда альбумина синтезируется меньше, но он качественно более полноценен, что является, по всей видимости, приспособительной реакцией организма в условиях постоянного воспалительного процесса. Уровень «модифицированного», конформационно измененного альбумина в крови в этом случае ниже, что позволяет в большей степени, чем при других вариантах течения процесса, сохранить его функцию.

Компенсаторные процессы в организме отражаются и динамикой такого показателя, как связывающая способность альбумина. Оставаясь более низким, чем в условиях нормы, уровень этого показателя выше (при латентном ХТИН), чем при более активном течении асептического воспаления.

Более высокая связывающая способность альбумина обеспечивает реакции связывания гидрофобных лигандов не только за счет гидрофобных связей, водородных мостиков (вовлекаются во взаимодействие слабые кислоты, амины), но и электростатических взаимодействий (связываются органические и неорганические электролиты). Этот механизм позволяет, по всей видимости, поддерживать менее высокий уровень токсичных МПП, что отражает такой показатель, как индекс токсичности.

Таким образом, проведенные исследования показали, что в развитии ХТИН важным механизмом поражения интерстициальной ткани почек, развития клинических симптомов являются токсичные МПП, которые приводят к нарушению функционального состояния почек. Это обосновывает необходимость определения изучаемых параметров эндогенной интоксикации у пациентов с ХТИН с целью ранней диагностики, что позволит предотвратить развитие вторичного рубцевания почек у детей.

## Выводы

1. Состояние дистальных канальцев у больных ХТИН характеризовалось преобладанием нарушений функции амонио-ацидогенеза, а проксимальных канальцев – повышением суточной протеинурии.

2. У пациентов с ХТИН отмечаются выраженные изменения показателей эндогенной интоксикации, что отражается в снижении ЭКА, ССА и стабильном повышении содержания ИТ, обусловленном повышением токсичных МПП в моче, что определяет важность данного диагностикума для раннего выявления асептического воспаления в ткани почек. Таким образом, чем выше уровень МПП в моче, тем активнее асептический воспалительный процесс в почечной ткани, что указывает на преобладающий тубулярный тип нарушений ренальных функций.

3. Установлена корреляционная связь между показателями эндогенной интоксикации и функциональным состоянием почек при ХТИН у детей. Выявлена высокая прямая корреляция между количеством экскреции МПП с мочой и суточной протеинурией, лейкоцитурией. Суточная протеинурия при изучаемой патологии состояла в обратных отношениях с лейкоцитозом ( $r=-0,709$ ;  $p=0,014$ ), что свидетельствует

об асептическом генезе заболевания, но она же прямо коррелировала с длительностью заболевания ( $r=0,781$ ;  $p=0,005$ ).

4. Кроме того, выявлена средняя степень отрицательной корреляционной взаимосвязи между ЭКА и  $\gamma$ -глобулином ( $r=-0,54$ ;  $p=-0,50$ ), а также между изучаемым показателем и уровнем экскреции аммиака с мочой ( $r=-0,61$ ;  $p=-0,58$ ), что связано с выраженным и сохраняющимся длительное время асептическим воспалением.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Иллек Я.Ю., Разин М.П., Зайцева Г.А., Галанина А.В., Сизова О.Г. Хронический пиелонефрит в детском возрасте. Киров, 2009. 148 с. [Illek Ya.Yu., Razin M.P., Zaitseva G.A., Galanina A.V., Sizova O.G. Khronicheskii pielonefrit v detskom vozraste. Kirov, 2009. 148 p. (In Russ.)]

2. Разин М.П., Кулыгина Е.С., Лукаш Ю.В., Смирнов А.В., Мищенко И.Ю. Эволюция представлений о механизмах развития и лечения вторичного пиелонефрита у детей // Вятский медицинский вестник. 2017. №3. С. 78-88. [Razin M.P., Kulygina E.S., Lukash YU.V., Smirnov A.V., Mishchenko I.Yu. Evolution of ideas about the mechanisms of development and treatment of secondary pyelonephritis in children. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2017;3:78-88. (In Russ.)]

3. Сигитова О.Н., Архипов Е.В. Тубулоинтерстициальный нефрит // Вестник современной клинической медицины. 2010. Т.3. №3. С. 44-49. [Sigitova O.N., Arkhipov E.V. Tubulointerstitial nephritis. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2010; 3(3): 44-49. (In Russ.)]

4. Ахмеджанова Н.И., Ахмеджанов И.А. Способ лечения хронического пиелонефрита у детей. Рига: Лап-Ламберт. 2018. 175 с. [Akhmedzhanova N.I., Akhmedzhanov I.A. *Sposob lecheniya khronicheskogo piyelonefrita u detei*. Riga: Lap-Lambert; 2018. 175 p. (In Russ.)]

5. Батюшин М.М., Пасечник Д.Г. Гематурия: понятие, причины и основы дифференциальной диагностики // *Consilium Medicum*. 2012. №1. С.12-18. [Batyushin M.M., Pasechnik D.G. Hematuria: concept, causes and bases of differential diagnosis. *Consilium Medicum*. 2012;1:12-18. (In Russ.)]

6. Алексеев А.В., Гильманов А.Ж., Гатиятуллина Р.С., Ракипов И.Г. Современные биомаркеры острого повреждения почек // Практическая медицина. 2014. Т.12. № 79. С.22-27. [Alekseev A.V., Gil'manov A.Z., Gatiyatullina R.S., Rakipov I.G. Modern biomarkers of acute kidney injury. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; 12(79): 22-27. (In Russ.)]

7. Галкина О.В. Специфические белки мочи в диагностике повреждения почек. //Ремедиум Приволжье. 2016. № 4(144). С. 36-39. [Galkina O.V. Specific urineproteins in the diagnosis of kidney damage. *Remedium Privolzh'e*. 2016;4(144):36-39. (In Russ.)]

8. Хлебовец Н.И. Тубулоинтерстициальный нефрит у детей // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2014. №1(14). С.92-97. [Khlebovets N.I. Tubulointerstitial nephritis in children. *Jurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2014; 1(14):92-97. (In Russ.)]

9. Зорин И.В. Оценка эффективности медикаментозной реабилитации подростков с тубулоинтерстициальным поражением почек, перенесших рецидив ренальной инфек-

ции // Лечащий врач. 2016. №6. С.8–11. [Zorin I.V. Evaluation of the effectiveness of medical rehabilitation of adolescents with tubulointerstitial kidney disease who had a relapse of renal infection. *Lechaschi vrach*. 2016;6:8–11. (In Russ.)]

10. Вялкова А.А. Оптимизация диагностики вторичного тубулоинтерстициального поражения почек у детей // Педиатр. 2011. № Т.2. №1. С.8. [Vyalkova A.A. Optimization of the diagnosis of secondary tubulointerstitial kidney damage in children. *Pediatr*. 2011; 2(1):8. (In Russ.)]

11. Батюшин М.М., Пасечник Д.Г. Протеинурия: вопросы дифференциальной диагностики. *Consilium Medicum*. 2013. №7. С.48-56. [Batyushin M.M., Pasechnik D.G. Proteinuria: issues of differential diagnosis. *Consilium Medicum*. 2013;7:48-56. (In Russ.)]

12. Рычкова С.В. Обменные нефропатии и тубулоинтерстициальный нефрит в педиатрической практике. Санкт-

Петербург: РусБланк. 2013. 50 с. [Rychkova S.V. *Obmennyye nefropatii i tubulointerstitsial'nyy nefrit v pediatricheskoj praktike*. St. Petersburg: RusBlank; 2013. 50 p. (In Russ.)]

13. Шутов А.М. Хроническая болезнь почек – глобальная проблема XXI века // Клиническая медицина. 2014. Т.92. №5. С.5–10. [Shutov A.M. Chronic kidney disease is a global problem of the XXI century. *Klinicheskaya meditsina*. 2014;92 (5): 5–10. (In Russ.)]

14. Смирнова Н.Н., Галкина О.В., Новикова В.П., Прокопьева Н.Э. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии // Нефрология. 2019. Т. 23. №4. С. 112-118. [Smirnova N.N., Galkina O.V., Novikova V.P., Prokop'yeva N.E. Modern biomarkers of kidney damage in pediatrics. *Nephrologiya*. 2019; 23(4): 112-118. (In Russ.)] DOI:org/10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118.

УДК 618.173-085.849.19

DOI 10.24412/2220-7880-2023-1-10-14

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕНИТОУРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА

<sup>1</sup>Гречканев Г.О., <sup>1</sup>Углонова Н.П., <sup>2</sup>Никишов Н.Н.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия (603000, г. Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1), e-mail: ggrechkanev@mail.ru

<sup>2</sup>Медицинский институт ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Россия (236016, г. Калининград, ул. А. Невского, 14), e-mail: post@kantiana.ru

**Цель исследования:** оказать патогенетическое влияние на избыточную липопероксидацию, свойственную генитоуринарному менопаузальному синдрому (ГУМС), путем стимуляции эндогенных антиоксидантов через воздействие медицинского озона и снизить степень атрофических изменений влагалища. В исследование были включены 80 женщин, средний возраст которых составил 50,5±2,8 года. Продолжительность постменопаузы в среднем была 2,6±1,5 года. У 60 пациенток был установлен диагноз ГУМС, 20 женщин без признаков ГУМС составляли контрольную группу. Лечение ГУМС предусматривало использование вагинальных свечей, содержащих эстриол. Пациенткам I группы (30 человек) дополнительно на стенки влагалища наносилось насыщенное озоном оливковое масло и проводились ректальные инсуффляции озоно-кислородной смеси. Концентрация озона в озоно-кислородной смеси на выходе из озонатора составляла 2000 мкг/л. Оба варианта озонотерапии проводились параллельно курсом 10 процедур. II группа больных ГУМС получала только топическую озонотерапию озонированным оливковым маслом. Условно здоровые женщины (без симптомов ГУМС) составили III группу. Для контроля за эффективностью лечения наряду со стандартными клиническими методами проводились биохемилинометрическое исследование и определение уровней продуктов липопероксидации, а также исследовалась активность ферментного звена антиоксидантной защиты. Клинически сочетанная озонотерапия показала максимальный эффект, что проявилось в купировании жалоб, повышении индекса здоровья влагалища. Под влиянием сочетанной озонотерапии I тах уменьшился на 29%, S – на 37% (p<0,05), tg 2 α – на 38,2% (p<0,05), уровень диеновых конъюгатов понизился на 50%, оснований Шиффа – на 57,8%. Системная озонотерапия способствовала усилению антирадикальной защиты, активность каталазы возросла на 28,6%, супероксиддисмутазы – на 31,9%. У пациенток, получавших только топическую озонотерапию, клинический эффект оказался меньше, изменений в интенсивности показателей перекисного стресса не выявлено.

**Ключевые слова:** генитоуринарный менопаузальный синдром, озонотерапия, перекисный стресс, антиоксидантная недостаточность.

## PATHOGENETIC TREATMENT OF GENITOURINARY MENOPAUSAL SYNDROME

<sup>1</sup>Grechkanev G.O., <sup>1</sup>Uglanova N.P., <sup>2</sup>Nikishov N.N.

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, (603000, Minin and Pozharsky Square, 10/1), e-mail: ggrechkanev@mail.ru

<sup>2</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia (236016, Kaliningrad, A. Nevsky St., 14), e-mail: post@kantiana.ru



The aim of the study was to provide a pathogenetic effect on excessive lipoperoxidation characteristic of genitourinary menopausal syndrome (GUMS) by stimulating endogenous antioxidants through exposure to medical ozone and to reduce the degree of atrophic changes in the vagina. The study included 80 women whose average age was  $50.5 \pm 2.8$  years. The average duration of postmenopause was  $2.6 \pm 1.5$  years. 60 patients were diagnosed with GUMS, 20 women without signs of GUMS took part as a control group. Treatment of GUMS involved the use of vaginal candles containing estriol. In group I patients (30 people), ozone-saturated olive oil was additionally applied to the vaginal walls and rectal insufflations of an ozone-oxygen mixture were performed. The concentration of ozone in the ozone-oxygen mixture in the outlet of the ozonator was 2000 mcg/l. Both variants of ozone therapy were carried out in parallel with a course of 10 procedures. Group II of GUMS patients received only topical ozone therapy with ozonated olive oil. Conditionally healthy women (without GUMS symptoms) formed group III. To monitor the effectiveness of the treatment, along with standard clinical methods, a biochemiluminometric study and determination of the levels of lipoperoxidation products, as well as the activity of the enzyme link of antioxidant protection were used. Clinically combined ozone therapy showed the maximum effect, which was manifested in the relief of complaints, an increase in the index of vaginal health. Under the influence of combined ozone therapy, I max decreased by 29%, S by 37% ( $p < 0.05$ ), tg 2 – by 38.2% ( $p < 0.05$ ), the level of diene conjugates decreased by 50%, Schiff bases by 57.8%. Systemic ozone therapy enhanced antiradical protection, catalase activity increased by 28.6%, superoxide dismutase – by 31.9%. In patients who received only topical ozone therapy, the clinical effect was less, and there were no changes in the intensity of peroxide stress at all.

Keywords: genitourinary menopausal syndrome, ozone therapy, peroxide stress, antioxidant deficiency.

### Введение

Увеличение продолжительности жизни населения в последние десятилетия приводит к неуклонной актуализации возраст-ассоциированной патологии. В женской популяции это разнообразное проявления климактерического синдрома, вариантом которого является генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС). Сложный патогенез ГУМС не исчерпывается дефицитом эстрогенов и связанной с ним атрофией влагалища, он включает интенсификацию перекисного окисления липидов и антиоксидантную недостаточность [1]. Морфологическим субстратом ГУМС является атрофия мочепоолового тракта, преимущественно его дистальной части [2–5], что вызывает комплекс проблем, включающий нарушения мочеиспускания, болезненность при половом акте. На фоне истончения слизистой влагалища и утраты лактобациллярной нормофлоры возрастает риск воспалительных процессов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами [6, 7]. Все это в целом приводит к снижению качества жизни и социальной дезадаптации пациенток, в т.ч. позднего трудового возраста. Эндокринные нарушения, способствующие ГУМС (возрастная физиологическая гипострогения) [8–11], очевидны. Однако патогенез заболевания ими не исчерпывается. Так, в наших ранних исследованиях были установлены значения дефицита компонентов антиокислительной защиты и реализация на этом фоне избыточной липопероксидации [12], что соотносится с выводами других исследователей [13] и нацеливает на поиск новых путей коррекции [14, 15]. Учитывая многообразные известные эффекты озона, мы предположили возможность его использования в комплексном лечении ГУМС.

Цель работы: оказать патогенетическое влияние на избыточную липопероксидацию, свойственную ГУМС, путем стимуляции эндогенных антиоксидантов через системное воздействие медицинского озона и снизить степень атрофических изменений влагалища путем топической озонотерапии.

### Материал и методы

В исследование были включены 80 женщин, средний возраст которых составил  $50,5 \pm 2,8$  года, продолжительность постменопаузы в среднем была

$2,6 \pm 1,5$  года. У 60 пациенток был установлен диагноз ГУМС, 20 женщин без признаков ГУМС служили контролем. Лечение ГУМС предусматривало использование вагинальных свечей, содержащих эстриол. Пациенткам I группы (30 человек) дополнительно на стенки влагалища наносилось насыщенное озоном оливковое масло и проводились ректальные инсуффляции озоно-кислородной смеси. Концентрация озона в озоно-кислородной смеси на выходе из озонатора составляла 2000 мкг/л. Оба варианта озонотерапии проводились параллельно курсом 10 процедур. II группа больных ГУМС получала только топическую озонотерапию озонированным оливковым маслом. 20 условно здоровых женщин (без симптомов ГУМС) составили III группу. Для контроля за эффективностью лечения наряду со стандартными клиническими методами использовалось биохемилюминметрическое исследование, определение уровней продуктов липопероксидации и активности ферментного звена антиокислительной защиты.

Клинические методы включали опрос, гинекологический осмотр с определением степени атрофии (вычислялся индекс здоровья влагалища). Больные I и II групп жаловались на жжение и ощущение сухости влагалища, болезненность во время полового акта.

Интенсивность липопероксидации определяли биохемилюминметрически по показателям I max в mv/сек, S в mv/сек., tg 2  $\acute{a}$ , на аппарате БХЛ-06.

Флуориметрическим методом изучали содержание в крови диеновых конъюгатов (ДК) и оснований Шиффа (ОШ) молекулярных продуктов липопероксидации. При помощи спектрофотометра определяли уровень в крови антиокислительных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы. Весь комплекс исследований проводили перед лечением и через 30 дней по окончании терапии.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета Statistica 10. Для сравнения групп по количественным признакам применяли непараметрический тест Манна – Уитни (U-тест) для независимых совокупностей. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### Результаты и их обсуждение

Исходный индекс здоровья влагалища у всех женщин с ГУМС соответствовал проявлениям умеренной атрофии и равнялся в I группе 14,1±1,9 балла, во II группе 14,0±1,4 балла. Оба вида терапии озоном показали себя как технически несложные, побочных действий или осложнений зафиксировано не было. Пациентки отмечали быстрое купирование ощущений жжения, которые их ранее беспокоили. Характерно, что при использовании сочетанной терапии озоном (I группа пациенток) клинический эффект

наступал через неделю от начала лечения, во II группе ликвидация жалоб была отмечена на 3-4 дня позже. Этому соответствовал и более высокий индекс здоровья влагалища, который по завершении курса терапии составил 21,0±1,0 балла. У пациенток, не получавших системную озонотерапию, данный показатель оказался на 23% ниже ( $p<0,05$ ).

Показатели липопероксидации и антиоксидантного потенциала исходно существенно отличались в I и III группах пациенток (табл.).

Таблица

**Показатели липопероксидации и антиоксидантного потенциала на фоне сочетанной озонотерапии (I группа) и в норме (III группа)**

Показатель	I группа (n=30)		III группа (n=20)
	До лечения	После лечения	
I max, mv/сек.	1,62±0,03	1,15±0,02*	0,98±0,06
S, mv/сек.	14,4±0,01	9,12±0,05*	9,11±0,02
tg 2 альфа	0,47±0,02	0,29±0,04*	0,28±0,03
ДК, ед. опт. плотн./мг ОЛ	0,48±0,03	0,24±0,02*	0,18±0,03
ОШ, усл. ед./мг ОЛ	26,3±0,5	11,1±0,5*	11,0±0,3
Каталаза, ед./г Нв в мин.	375,1±18,2	525,2±11,4*	528,4±14,2
СОД, ед./г Нв в мин.	498,3±19,8	657,8±14,9*	657,2±9,0

Примечание: \* – различия между показателями до и после лечения статистически значимы (тест Манна – Уитни,  $p<0,05$ ).

По нашим данным, характеризующий степень перекисного стресса I max исходно 1,62±0,03mv/сек. в I группе не отличался от показателя во II группе, где он составил 1,59±0,08 mv/сек. ( $p>0,05$ ). У женщин III группы он был достоверно ниже 0,98±0,06 mv/сек. ( $p<0,05$ ). Показатель S в I группе оказался на уровне 14,4±0,01 mv/сек., что не отличалось от пациенток во II группе, где он составил 13,8±0,06 mv/сек. ( $p>0,05$ ), в III группе S оказался достоверно меньше и составил 9,11±0,02 mv/сек. ( $p<0,05$ ). tg 2 альфа в I группе был 0,47±0,02, во II группе – 0,45±0,03( $p>0,05$ ), что существенно больше, чем в группе контроля ( $p<0,05$ ), там он составил 0,28±0,03.

ДК в I группе достигали 0,48±0,03 ед. опт. пл./мг ОЛ, во II – 0,46±0,04 ед. опт. пл./мг ОЛ ( $p>0,05$ ), что достоверно больше, чем у здоровых женщин, в группе которых они составили 0,18±0,03 ед. опт. пл./мг ОЛ. Уровни оснований Шиффа в I группе (26,3±0,5 усл.ед./мг ОЛ), как и во II группе (27,4±0,7 усл.ед./мг), были выше по сравнению с женщинами из III группы (12,2±0,6 отн. ед./мг общ. липидов) ( $p<0,05$ ).

Очевидно, что предпосылкой избыточной липопероксидации была выявленная нами антиоксидантная недостаточность. Активность Кат в I группе оказалась на уровне 375,1±18,2 ед./г Нв в мин., что достоверно не отличалось от II группы (369,8±12,9 ед./г Нв в мин.) ( $p>0,05$ ). Женщины группы контроля показали достоверно более высокую активность этого фермента, она составила 528,4±14,2 ед./г Нв в мин.

Активность СОД в I группе находилась на уровне 498,3±19,8 ед./г Нв в мин., во II группе она составила 485,7±15,9 ед./г Нв в мин., ( $p>0,05$ ). В группе здоровых женщин активность СОД была больше (657,2±9,0 ед./г Нв в мин.) ( $p<0,05$ ).

Влияние терапии на исследуемые показатели было различным, при условии топической озонотерапии показатели липопероксидации не изменялись и не были включены в соответствующую таблицу. Сочетанная озонотерапия с использованием инсуффляций озono-кислородной смеси в прямую кишку

способствовала коррекции перекисного стресса – I max уменьшился до 1,15±0,02 mv/сек. ( $p<0,05$ ), т.е. на 29%, S снизился до 9,12±0,05 mv/сек., т.е. на 37% ( $p<0,05$ ), tg 2 α сократился до 0,29±0,04, т.е. на 38,2% ( $p<0,05$ ).

Уровень диеновых конъюгатов понизился в результате сочетанной озонотерапии на 50% – до 0,24±0,02 ед. опт. пл./мг ОЛ ( $p<0,05$ ), ОШ на 57,8% – до 11,1±0,5 усл. ед./мг ОЛ (рис. 1).

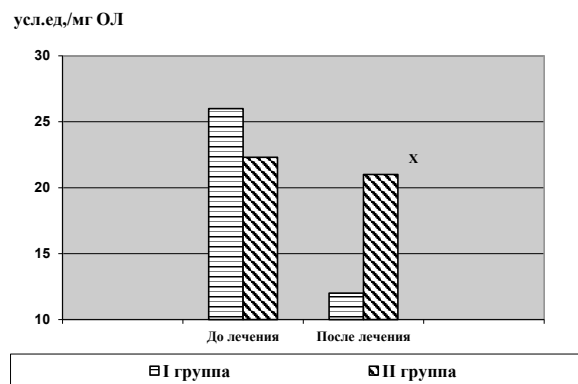


Рис. 1. Воздействие сочетанной (I группа) и топической (II группа) озонотерапии на уровень оснований Шиффа у пациенток с ГУМС (x – статистическая значимость различий ( $p<0,05$ ) показателя II группы по отношению к показателю I группы)

Динамики всех вышеперечисленных показателей у пациенток с топической озонотерапией выявлено не было.

Системная озонотерапия способствовала и усилению антирадикальной защиты, во всяком случае таких ее компонентов, как каталаза, возросшая (рис. 2) в I группе Кат на 28,6% – до 525,2±11,4 ед./г Нв в мин. ( $p<0,05$ ).



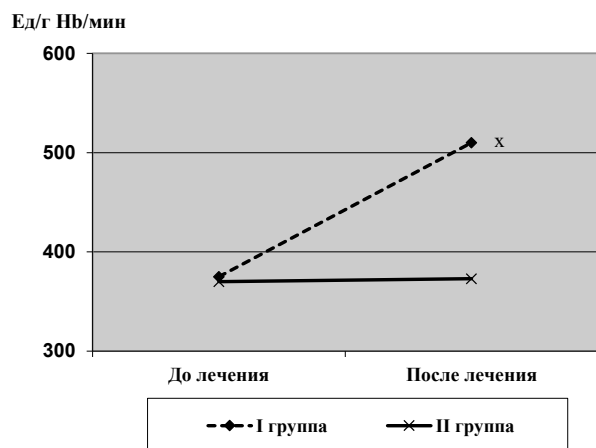


Рис. 2. Воздействие сочетанной (I группа) и топической (II группа) озонотерапии на уровень каталазы у пациенток с ГУМС (x – статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) показателя II группы по отношению к показателю I группы)

Аналогично активность СОД возросла (рис. 2) – на 31,9%, до  $657,8 \pm 14,9$  ед./г Нв в мин. ( $p < 0,05$ ).

Во II группе антиоксидантные ферменты не меняли свою активность.

В результате сочетанной озонотерапии все исследуемые параметры пришли к нормативным значениям, пациентки отмечали стойкий клинический эффект, проявившийся в существенном снижении ощущения сухости влагалища, улучшении качества сексуальной жизни (исчезновении диспареунии), при этом контроль состояния через 3 месяца после завершения курса озонотерапии показал отсутствие рецидива ГУМС у всех женщин I группы и его наличие у 20% больных группы II. Данное обстоятельство подтверждает значимость коррекции перекисного стресса для достижения долговременного патогенетического эффекта озонотерапии ГУМС. Наши наблюдения соответствуют выводам тех публикаций, которые описывают многочисленные и разнонаправленные эффекты озонотерапии [16–20], которые являются ценным инструментом коррекции атрофических процессов, в том числе ассоциированных с менопаузой.

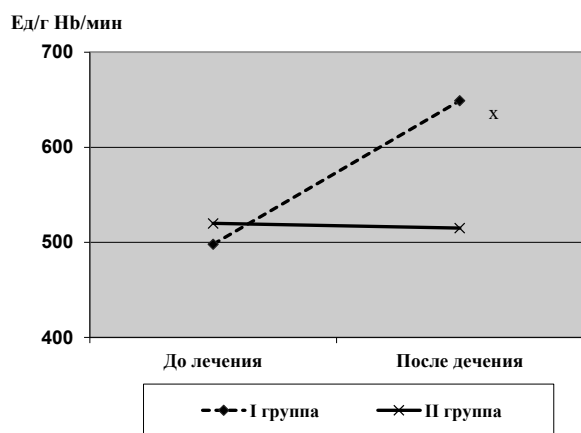


Рис. 3. Воздействие сочетанной (I группа) и топической (II группа) озонотерапии на уровень супероксиддисмутазы у пациенток с ГУМС (x – статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) показателя II группы по отношению к показателю I группы)

## Выводы

1. Озонированное оливковое масло, наносимое на стенки влагалища, способствует ликвидации трофических изменений.

2. Системное воздействие озона, реализуемое путем инсуффляций озono-кислородной смеси в прямую кишку, корригирует важное звено патогенеза ГУМС – перекисный стресс и антиоксидантную недостаточность.

3. Оптимальным дополнением к терапии генитоуринарного менопаузального синдрома суппозиториями, содержащими эстриол, является сочетанная озонотерапия.

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

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Литература/References

1. McNeil M.A., Merriam S.B. Menopause. *Ann Intern Med.* 2021;174(7):ITC97-ITC112. <https://doi.org/10.7326/AITC202107200>.
2. Phillips N.A., Bachmann G.A. Genitourinary syndrome of menopause: common problem, effective treatments. *Cleve Clin. J. Med.* 2018; 85:390–398. <https://doi.org/10.3949/ccjm.85a.15081>.
3. Mitchell C.M., Waetjen L.E. Genitourinary changes with aging. *Obstet Gynecol. Clin. North. Am.* 2018; 45:737–750. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.010>.
4. Shifren J.L. Genitourinary Syndrome of Menopause. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2018;61(3):508-516. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000380>.
5. Calleja-Agius J., Brincat M.P. The urogenital system and the menopause. *Climacteric.* 2015;18 Suppl. 1:18-22. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1078206>.
6. Palacios S., Nappi R.E., Bruyniks N., Particco M., Panay N. EVES Study Investigators. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric.* 2018; 21:286–291. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>.
7. Palacios S., Combalia J., Emsellem C., Gaslain Y., Khorsandi D. Therapies for the management of genitourinary syndrome of menopause. *Post. Reprod. Health.* 2020; 26(1):32-42. <https://doi.org/10.1177/2053369119866341>.
8. Kagan R., Kellogg-Spadt S., Parish S.J. Practical Treatment Considerations in the Management of Genitourinary Syndrome of Menopause. *Drugs Aging.* 2019; 36(10):897-908. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00700-w>.
9. Paciu J. Hormone Therapy in Menopause. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1242:89-120. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-38474-6\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-030-38474-6_6).
10. Minkin M.J. Menopause: Hormones, Lifestyle, and Optimizing Aging. *Obstet Gynecol. Clin. North. Am.* 2019; 46(3):501-514. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.04.008.
11. Monteleone P., Mascagni G., Giannini A., Genazzani A.R., Simoncini T. Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018; 14:199–215. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017>.
12. Гречканев Г.О., Котова Т.В., Райкова А.А. Качалина Т.С., Мотовилова Т.М., Углонова Н.П., Никишов Н.Н. Новые аспекты патогенеза генитоуринарного менопаузального синдрома // Российский вестник акушера-гинеколога. 2021;21(6):27-31. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212106127>. [Grechkanev G.O., Kotova T.V.,

Raikova A.A., Kachalina T.S., Motovilova T.M., Uglanova N.P., Nikishov N.N. New aspects of the pathogenesis of genitourinary menopausal syndrome. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2021;21(6):27-31. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/rosakush20212106127>.

13. Zacarías-Flores M., Sánchez-Rodríguez M.A., Correa-Muñoz E., Arronte-Rosales A., Mendoza-Núñez V.M. La severidad de los síntomas posmenopáusicos incrementa el estrés oxidativo en mujeres con síndrome metabólico [Postmenopausal symptoms severity enhancement oxidative stress in women with metabolic syndrome]. *Ginecol. Obstet. Mex.* 2014;82(12):796-806. PMID: 25826964.

14. Calleja-Agius J., Brincat M.P. The urogenital system and the menopause. *Climacteric*. 2015;18 Suppl. 1:18-22. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1078206>.

15. Gandhi J., Chen A., Dagur G., Suh Y., Smith N., Cali B., Khan S.A. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016;215(6):704-711. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.045>.

16. Tara F., Zand-Kargar Z., Rajabi O., Berenji F., Akhlaghi F., Shakeri M.T., Azizi H. The Effects of Ozonated

Olive Oil and Clotrimazole Cream for Treatment of Vulvovaginal Candidiasis. *Altern. Ther. Health Med.* 2016; 22(4):44-9. PMID: 27548492.

17. Zeng J., Lu J. Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. *Int. Immunopharmacol.* 2018;56:235-241. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.01.040>.

18. Cho K.H., Kang D.J., Nam H.S., Kim J.H., Kim S.Y., Lee J.O., Kim B.J. Ozonated Sunflower Oil Exerted Protective Effect for Embryo and Cell Survival via Potent Reduction Power and Antioxidant Activity in HDL with Strong Antimicrobial Activity. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(11):1651. Published 2021 Oct. 21. DOI: 10.3390/antiox10111651.

19. Zeng J., Dou J., Gao L., Xiang Y., Huang J., Ding S., Chen J., Zeng Q., Luo Z., Tan W., Lu J. Topical ozone therapy restores microbiome diversity in atopic dermatitis. *Int Immunopharmacol.* 2020;80:106191. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106191>.

20. Lu J., Li M., Huang J., Gao L., Pan Y., Fu Z., Dou J., Huang J., Xiang Y. Effect of ozone on *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic dermatitis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2018;43(2):157-162. Chinese. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.009>.

УДК 616.711.8.748.14-08

DOI 10.24412/2220-7880-2023-1-14-18

## СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМ КОПЧИКОВЫМ ХОДОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ПЕРВИЧНЫМИ СВИЩАМИ ЯГОДИЧНО-КРЕСТЦОВО-КОПЧИКОВОЙ ОБЛАСТИ

<sup>1,2</sup>Кораблина С.С., <sup>1,2</sup>Лаврешин П.М., <sup>1,2</sup>Муравьев А.В., <sup>1,2</sup>Гобеджишвили В.К., <sup>1,2</sup>Владимирова О.В., <sup>3</sup>Гобеджишвили В.В., <sup>1,4</sup>Абдоков А.Д., <sup>5</sup>Коркмазов И.Х.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310), e-mail: postmaster@stgmu.ru

<sup>2</sup>ГБУЗ СК «Городская клиническая больница № 2», г. Ставрополь, Россия (355018, г. Ставрополь, ул. Балакирева, 5)

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2)

<sup>4</sup>ГБУЗ СК «Краевая клиническая больница», Ставрополь, Россия (355029, г. Ставрополь, ул. Семашко, 1)

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия» Минздрава России, Черкесск, Россия (369001, Карачаево-Черкесская Республика, г. Черкесск, ул. Ставропольская, 36)

В большинстве случаев больным с эпителиальным копчиковым ходом (ЭКХ) выполняется его иссечение с ушиванием раны наглухо. Исходы заболевания остаются неудовлетворительными: у 13–24% больных наблюдаются гнойно-воспалительные осложнения в ране, у 13–17% – гипертрофические рубцы, у 6–30% – рецидив заболевания. Цель исследования – улучшить результаты лечения больных ЭКХ, осложненным первичными свищами путем разработки новых методов оперативного лечения, прогнозирования и профилактики патологического рубцевания. При выборе способа лечения 63 больных ЭКХ, осложненным первичными свищами, учитывали выраженность и распространенность воспалительного процесса, топографо-анатомическое соотношение структур, составляющих ягодично-крестцово-копчиковую область. Путем изучения концентрации изониазида в моче, белков острой фазы воспаления в периферической крови прогнозировали склонность к патологическому рубцеобразованию. Авторами предложены новый метод операции и лечебные мероприятия, направленные на предупреждение патологического рубцевания. Это способствовало, в сравнении с литературными данными, улучшению результатов лечения данной патологии: ранние послеоперационные осложнения наблюдались у 11,1% больных, рецидивы заболевания – у 3,2% пациентов, гипертрофические рубцы – у 7,9% оперированных. Срок лечения в стационаре составил  $9,7 \pm 0,34$  койко-дня.

Ключевые слова: эпителиальный копчиковый ход, патологическое рубцевание, протеины крови, первичные свищи ягодично-крестцово-копчиковой области.

## TREATMENT OF PATIENTS WITH PILONIDAL SINUS COMPLICATED BY FISTULAE IN THE GLUTEAL REGION

<sup>1,2</sup>Korablina S.S., <sup>1,2</sup>Lavreshin P.M., <sup>1,2</sup>Murav'ev A.V., <sup>1,2</sup>Gobejishvili V.K., <sup>1,2</sup>Vladimirova O.V., <sup>3</sup>Gobedzhishvili V.V., <sup>1</sup>Abdokov A.D., <sup>4</sup>Korkmazov I.Kh.

<sup>1</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia (355017, Stavropol, Mira St., 310), e-mail: postmaster@stgmu.ru

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №2, Stavropol, Russia (355018, Stavropol, Balakirev St., 5)

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia (119991, Moscow, Trubetskaya St., 8, building 2)

<sup>4</sup>Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia (355029, Stavropol, Semashko St., 1)

<sup>5</sup>North Caucasian State Academy, Cherkessk, Russia (369001, KCHR, Cherkessk, Stavropol'skaya St., 36)

**In most cases, patients with pilonidal sinus (PS) are treated with sinus excision and complete closure methods. The outcomes of the disease are often poor: 13-24% of patients have wound infection, 13-17% have esthetical problems and 6-30% have a disease recurrence. The purpose of the study was to improve the treatment outcome in patients with complicated PS using new methods of surgical treatment, prediction and prevention of excessive scarring. When choosing the treatment option for 63 PS patients, we took into consideration the severity of inflammation and anatomical features of the patient's gluteal and sacrococcygeal regions. The authors suggest a new surgical treatment and preventive measures for excessive scarring which allowed to improve the outcome of the disease treatment. Early postoperative complications were observed in 11.1% of the patients. 3.2% of the patients had the disease recurrence and 7.9% of the operated patients had excessive scars. The hospital treatment lasted for 9.7±0.34 bed-days.**

Keywords: epithelial coccygeal passage, pathological scarring, blood proteins, fistulae at the gluteal region.

### Введение

Кожная аномалия в межъягодичной складке, по данным большинства авторов, встречается у 3% людей. В структуре колопроктологических заболеваний эта аномалия занимает 4-е место после геморроя, парапроктита и трещины ануса и составляет 1–2% от других хирургических патологий. В 86% случаев большие с копчиковым втяжением оперируются врачами-хирургами, не имеющими глубоких знаний, касающихся опыта лечения этих пациентов. Ими выполняются однотипные операции. Чаще всего после иссечения кожной аномалии рану ушивают наглухо одиночными вертикальными П-образными швами Мак-Миллана – Донати. Подобный подход к лечению дает множество неудовлетворительных результатов.

Сегодня предлагаются различные методы операций, но большинство из них не получают массового распространения и выполняются в основном авторами [1–6]. Даже с учетом последних достижений в лечении ЭКХ, отраженных в периодической печати, исходы заболевания остаются неудовлетворительными. У 13–24% больных наблюдаются гнойно-воспалительные осложнения в ране, у 6–30% – рецидив заболевания, у 13–17% – гипертрофические рубцы [1–7]. Поэтому поиск новых, современных методов лечения больных является актуальным исследованием.

Цель: улучшить результаты лечения больных ЭКХ, осложненным первичными свищами ягодично-крестцово-копчиковой области, путем разработки новых методов оперативного лечения, прогнозирования (определение белковых профилей и типа ацетилирования) и профилактики патологического рубцевания.

### Материал и методы

В работе представлены результаты лечения 63 больных ЭКХ, осложненным свищами в области ягодич, в условиях колопроктологического отделения ГБУЗ «2-я городская клиническая больница» г. Ставрополя. Мужчин было 39, женщин – 24. Подавляющее большинство больных оперировано в возрасте

до 30 лет – 56 (88,9%). Связи заболевания с выполняемой работой не выявлено. Критерий включения в исследование – кожная аномалия, осложненная первичными свищами ягодично-крестцово-копчиковой области.

При обследовании больных использовали клинические, инструментальные, лабораторные методы исследования. Клинически определяли по ходу межъягодичной складки кожные втяжения, расхождение самого низкого из них от ануса, наличие свищей как в межъягодичной складке, так и в области ягодич, воспалительные проявления на коже и в подкожной клетчатке. Для исключения связи свища с просветом прямой кишки у всех больных выполняли пальцевое исследование прямой кишки с одновременным зондированием свищевого хода. Во всех случаях свищевой ход с прямой кишкой не сообщался. Фистулографию выполнили 19 (30,2%) больным, при которой свищевой ход с прямой кишкой так же, как и при зондировании, не сообщался. При изучении топографо-анатомического строения ягодично-крестцово-копчиковой области у 20 (31,7%) больных диагностирована низкая (плоская), у 35 (55,6%) – средняя и у 8 (12,7%) – высокая конфигурация ягодич. Путем изучения концентрации изониазида в моче, белков острой фазы воспаления в периферической крови прогнозировали развитие патологического рубца. Определение уровня аутоантител к антигенному рубцовому комплексу, выделенному из патологических рубцов и иммобилизованного на магнитоимносорбентной тест-системе, проводили в иммуноферментном анализе с детекцией на автоматическом счетчике частиц ТС 10ТМ [8].

Предоперационная подготовка больных включала санацию кожи, свищей и копчикового хода растворами антисептиков, которая дополнялась ультрафиолетовым облучением (УФО) зоны операции в течение трех дней до хирургического вмешательства. При наличии воспалительной инфильтрации мягких тканей вокруг свищевого хода выполняли чере-

скожную кавитацию этой области среднечастотным ультразвуком. За 10–15 минут до операции проводили УФО кожи в зоне предполагаемого оперативного вмешательства. За 30 минут до операции осуществлялась непрягая эндолимфатическая антибиотико-профилактика (на стопе в первом межпальцевом промежутке внутрикожно).

Операцию выполняли по следующей методике. Под спинномозговой анестезией электроножом «Сургитрон» иссекали копчиковый ход в едином блоке с кожей и подкожной клетчаткой. В последующем через наружное отверстие первичного свища вводили пуговчатый зонд, который затем проводили в рану. Свищевой ход по зонду иссекали в подкожной клетчатке в пределах здоровых тканей до основания раны методом туннелизации. Затем ушивали подкожную клетчатку отдельными узловыми швами из рассасывающего материала при низкой конфигурации ягодиц на 1/3 глубины раны, при средней – на 1/2, при высокой – на 2/3. Длинные концы нитей через один узел отсекали. Оставшимися длинными концами нитей внутрикожно фиксировали края раны и без натяжения низводили их к ее дну. Между внутрикожными швами образовывались открытые участки раны в форме ромба, обеспечивающие отток раневого отделяемого. В послеоперационном периоде рекомендовали активный режим – 6 часов вне кровати при адекватном обезболивании в течение суток после оперативного вмешательства, рана обрабатывалась антисептиками, в качестве покрытия использовались средства, содержащие хитозан, диоксидин, хлоргексидин. Для улучшения микроциркуляции крови в краях раны выполнялась чрескожная кавитация краев раны среднечастотным ультразвуком № 5. Пациентам с высоким риском образования патологического рубца проводилось превентивное лечение с использованием поликомпонентной схемы: электрофорез с карипазимом № 5; поликомпонентная мазь с коллагеназой 1 раз в день местно через 7 дней после операции одновременно с назначением десенсибилизирующей терапии; после завершения эпителизации

раны ультрафорез с мазью триамцинолона ацетонида № 5; через 2 недели после операции – инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) в процессе заживления послеоперационной раны 1 раз в день № 2 [6].

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных и многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

### Результаты и их обсуждение

В раннем послеоперационном периоде наблюдали 7 (11,1%) осложнений. У 2 больных имело место отхождение края раны с одной стороны в области 1 узла, у 3 больных – частичное нагноение раны, у 2 пациентов наблюдали инфильтрат с одной из сторон раны, который под воздействием «кавитации» среднечастотным ультразвуком рассосался. Сроки лечения больных в стационаре составили 9,7–0,34 к/дня.

Отдаленные результаты лечения прослеживались в срок от 6 месяцев до 5 лет.

Для выявления у пациентов с ЭКХ склонности к формированию патологического рубца изучены динамика белков острой фазы воспаления в периферической крови и скорость метаболизации изониазида. В середине катаболической фазы послеоперационного периода (на 5-е сутки) у 43 (68,2%) больных ЭКХ наблюдалось умеренное повышение концентрации СРБ – в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) и, соответственно, гаптоглобина – в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ). У этой же группы пациентов произошло понижение на 14% уровня основного белка сыворотки крови – альбумина. В анаболической фазе (11-е сутки после операции), характеризующейся усиленным синтезом белка, показатели уровней протеинов крови у исследуемых больных ЭКХ восстановились до уровня дооперационного периода (табл.).

Таблица

Динамика уровней протеинов крови у больных в послеоперационном периоде (n=63)

Показатель	Сроки исследования			
	Количество больных (n)	До операции	После операции	
			5-е сутки	11-е сутки
СРБ, мг/мл	20	96,5±14,3	152,7±21,8*	241,33±3,11**
	43	85,0± 8,7	103,2± 7,4*	88,1± 8,2**
Гаптоглобин, г/л	20	1,27±0,15	1,52±0,14*	1,83±0,13**
	43	1,14±0,11	1,32±1,17*	1,19±0,94**
Альбумин, г/л	20	39,42± 2,08	32,12± 1,78*	31,05± 1,82
	43	42,28± 1,44	36,32±0,83*	41,03± 0,50**

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с дооперационным уровнем

\*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с 5-ми сутками

У 20 (31,8%) пациентов в раннем послеоперационном периоде наблюдалось повышение в 1,6 раза СРБ ( $p < 0,05$ ), гаптоглобина – в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) и снижение уровня альбумина – на 18%. Катаболическая фаза раннего послеоперационного периода у данной группы пациентов характеризовалась повышенным распадом белков с их значительной суммарной потерей. Это наблюдалось на 11-е сутки после иссечения ЭКХ. Дооперационное значение СРБ было больше, соответственно, в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ), гапто-

глобина – в 1,4 ( $p < 0,05$ ) раза. Концентрация альбумина сыворотки крови снизилась на 21%. Данные показатели протеинов крови характерны при затягивании воспалительного процесса, а, следовательно, избыточном рубцобразовании.

Из 63 больных с ЭКХ высокая скорость метаболизации изониазида была у 23 (36,5%) человек со средним процентом ацетилирования 7,2±0,24%. Существенно большая концентрация тест-препарата в моче обнаружена у 40 (63,5%) пациентов со сред-



ним процентом ацетиляции 53,4±2,12%, что соответствует медленной ацетиляторной активности. Соотношение больных с быстрым и медленным фенотипом ацетиляции составило 1,6:1, т.е. почти у 1/3 больных с ЭКХ определен быстрый тип ацетиляции, наличие которого свидетельствует о склонности к росту патологического рубца. Таким образом, предрасположенность к развитию патологических рубцов выявлена у 20 (31,8%) больных.

На 15-е сутки мы выявили снижение количества реакций аутоантител сыворотки крови больных ЭКХ в диагностическом разведении 1:80, вступающих в реакцию агглютинации с рубцовым антигеном, фиксированном в магнимоносорбентной тест-системе. К 30-м суткам после операции реакции аутоантител, вступающих в реакцию агглютинации с рубцовым антигеном, зафиксированы только у 4 (6,3%) пациентов с ЭКХ в больших разведениях (1:160–1:640). Таким образом, проведенная противорубцовая терапия у 20 (31,8%) пациентов с ЭКХ с целью предотвращения патологического избыточного рубцевания в послеоперационном периоде показала следующие результаты: у 16 (25,4%) пациентов удалось предупредить избыточное рубцевание, у 4 (6,3%) – все же возникли гипертрофические рубцы.

Рецидив заболевания возник у 2 (3,2%) больных из группы пациентов с предрасположенностью к образованию патологического рубца.

Сопоставление полученных результатов лечения больных с ЭКХ с литературными данными свидетельствует о том, что кроме общепринятых методов диагностики необходимо изучать предрасположенность больных к образованию патологического рубца. Необходимо выделять группу больных с предрасположенностью к формированию патологического рубца с учетом динамики острофазных белков периферической крови, ацетиляторной активности и проводить им комплекс противорубцовых мероприятий, эффективность которых оценивается по динамике количества аутоантител к антигенному рубцовому комплексу. При выборе метода хирургического пособия необходимо учитывать клинические данные, топографо-анатомическое строение ягодично-крестцово-копчиковой области, предрасположенность к развитию патологического рубцевания. Предлагаемая методика операции с использованием внутрикожного шва в сочетании с активной тактикой ведения больных в послеоперационном периоде способствуют улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с ЭКХ, осложненным первичными свищами ягодично-крестцово-копчиковой области.

## Выводы

1. При выборе метода лечения больных с ЭКХ, осложненным первичными свищами, необходимо учитывать расположение свища, интенсивность и распространенность воспалительного процесса, высоту ягодич, предрасположенность к развитию патологического рубца.

2. Предложенный метод операции позволяет значительно уменьшить размеры послеоперационной раны, сформировать межъягодичную складку, обеспечить отток раневого отделяемого. Внутрикожный шов не нарушает кровоснабжение в краях раны.

3. Пациентам с предрасположенностью к росту патологического рубца (25,4%) необходимо проводить профилактику, предупреждающую его развитие.

4. Предлагаемый метод лечения позволил, в сравнении с литературными данными, снизить количество ранних послеоперационных осложнений, рецидивов заболевания и частоту формирования патологического рубца в зоне хирургического вмешательства.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Брежнев С.Г., Жданов А.И., Коротких Н.Н., Коротких К.Н. Статистический анализ факторов риска несостоятельности раны после иссечения эпителиального копчикового хода // Колопроктология. 2018. Т.2. №64. С. 12-13. [Brezhnev S.G., Zhdanov A.I., Korotkikh N.N., Korotkikh K.N. Statistical analysis of risk factors for wound failure after pilonidal sinus excision. *Koloproktologia*. 2018; 2 (64):12-13 (In Russ.)]

2. Нечай И.А., Мальцев Н.П., Афанасьева Е.П. Оперативное лечение пилонидальной болезни с использованием «закрытых» методик / Российский колопроктологический форум: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием; Октябрь 10-12, 2019. Самара. [Nechai I.A., Mal'tsev N.P., Afanas'ev E.P. Operativnoe lechenie pilonidalnoi bolezni s ispolzovaniem «zakrytykh» metodik. (Conference proceedigs) Rossiiskii koloproktologicheskii forum: materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhduнародnym uchastiem. 2019 oct. 10-12; Samara. (In Russ.)]

3. Хубезов Д.А., Луканин Р.В., Огорельцев А.Ю., Пучков Д.К., Серебрянский П.В., Юдина Е.А. и др. Выбор метода хирургического лечения пилонидальной болезни без абсцедирования // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2019. Т.8. №2. С.24-31. [Khubezov D.A., Lukanin R.V., Ogorel'tsev A.Yu., Puchkov D.K., Serebryanskiy P.V., Yudina E.A. et al. Choice of surgical treatment for pylonide disease without abscission. *Khirurgia. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2019;8(2): 24-31. (In Russ)] doi:10.17116/hirurgia 201908224.

4. Куцай Н.В., Гавриленко С.П., Древетняк А.А. Сравнительная характеристика способов хирургического лечения эпителиального копчикового хода на основе мета-анализа // Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей «StudNet». 2021. Т.4. №6. С.1388-1395. [Kutsay N.V., Gavrilenko S.P., Drevetnyak A.A. Comparative characteristics of methods of surgical treatment of sacrococcygial pilonidal sinus based on a meta-analysis. *Nauchno-obrazovatelnyi zhurnal dlia studentov i prepodavatelei «StudNet»*. 2021;4(6):1388-1395. (In Russ.)]

5. Грошин В.С., Магомедова З.К., Чернышова Е.В. Анализ эффективности использования оригинального способа хирургического лечения рецидивных эпителиальных копчиковых ходов // Колопроктология. 2016. № 1. С. 22-22. [Groshilin V.S., Magomedova Z.K., Chernyshova E.V. Use effectiveness analysis of an original method of a recurrent pilonidal sinuses surgical treatment. *Koloproktologiya*. 2016;1: 22-22. (In Russ.)]

6. Doll D., M.M. Luedi. *New Attempt to Reach a Common Sense in Pilonidal Sinus Therapy. Dis. Colon Rectum*. 2019;62(6):36-38. doi: 10.1097/DCR.0000000000001393.

7. Vladimirova O.V., Lavreshin P.M., Vladimirov V.I., Pechenkin E.V., Korablina S.S., Grigorova A.N. et al. Evaluating the effectiveness of glucocorticosteroid monotherapy for the



treatment of keloid and hypertrophic scars. *Surgery. Medical News of North Caucasus*. 2022;17(2):126-130. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17031

8. Владимирова О.В. Опыт первичной и вторичной профилактики избыточного рубцобразования // Меди-

цинский вестник Северного Кавказа. 2009. № 1. С. 30-31. [Vladimirova O.V. Experience in primary and secondary prevention of excessive scarring. *Medical News of North Caucasus*. 2009; 1: 30-31 (In Russ.)]

УДК 616.36-002.951.21-089.168

DOI 10.24412/2220-7880-2023-1-18-23

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИКАЛЬНЫХ ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩИХ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ГИДАТИДОЗНОГО ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

<sup>1</sup>Краснов А.О., <sup>2,3</sup>Анищенко В.В., <sup>1,4</sup>Краснов К.А., <sup>1</sup>Пачгин И.В., <sup>1,4</sup>Пельц В.А., <sup>4,5</sup>Краснов О.А., <sup>1,4</sup>Павленко В.В.

<sup>1</sup>ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой помощи им. М.А. Подгорбунского», Кемерово, Россия (650000, г. Кемерово, ул. Н. Островского, 22), e-mail: aokrasnov@mail.ru

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

<sup>3</sup>Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя», Новосибирск, Россия (630132, Новосибирск, пр. Димитрова, 7)

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», Кемерово, Россия (650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а)

<sup>5</sup>ГАУЗ «Клинический консультативный диагностический центр имени И.А. Колпинского», поликлиника № 1, Кемерово, Россия (650066, Кемерово, Октябрьский пр., 53/1)

**Цель:** представить и оценить эффективность применения радикальных органосохраняющих хирургических методов лечения эхинококкоза печени. В статье представлены результаты хирургического лечения пациентов, оперированных по поводу эхинококкоза печени в хирургическом отделении № 2 ГАУЗ «ККБСМП им. М.А. Подгорбунского» (г. Кемерово). В исследование включены пациенты, которым были выполнены органосберегающие хирургические вмешательства (n=129) в период с 2006 по 2022 год. Для проведения сравнительного анализа на непосредственные и отдаленные результаты лечения группу пациентов, которым выполняли атипичные резекционные вмешательства/перицистэктомии обозначили как «Группа 1» (n=103), а группу пациентов, которым выполняли малые анатомические резекции, – «Группа 2» (n=26). Проведены исследования и анализ интраоперационных показателей, непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с применением полостного и лапароскопического вариантов оперативных вмешательств. При анализе специфических и неспецифических осложнений, показателя послеоперационного койко-дня, летальности и рецидива статистически значимых различий при сравнении не выявлено (p>0,05). Летальных случаев не отмечено ни в одной из групп. 2 (1,6%) случая рецидива диагностированы в течение года после первичного хирургического лечения при динамическом наблюдении в 1-й группе (первичная операция была в объеме полостной перицистэктомии в обоих случаях). Пациенты были вновь обследованы и оперированы: выполнены обширные долевые резекции печени (ПГЭ и ЛГЭ). В последующем выписаны с выздоровлением. Определено, что органосохраняющие хирургические методики лечения эхинококкоза печени высокоэффективны и безопасны. А лапароскопические варианты операций не уступают в эффективности и радикальности полостным хирургическим вмешательствам, менее травматичны и могут быть рекомендованы для выполнения при лечении эхинококкоза печени.

**Ключевые слова:** эхинококкоз печени, органосохраняющие хирургические методики, лапароскопические технологии.

## EFFICIENCY OF RADICAL ORGAN-PRESERVING SURGICAL METHODS IN TREATING LIVER HYDATIDOUS ECHINOCOCCOSIS

<sup>1</sup>Krasnov A.O., <sup>2,3</sup>Anishchenko V.V., <sup>1,4</sup>Krasnov K.A., <sup>1</sup>Pach'gin I.V., <sup>1,4</sup>Pel'ts V.A., <sup>4,5</sup>Krasnov O.A., <sup>1,4</sup>Pavlenko V.V.

<sup>1</sup>Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunskiy, Kemerovo, Russia (650000, Kemerovo, Ostrovsky St., 22), e-mail: aokrasnov@mail.ru

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia (630091, Novosibirsk, Krasny Prospect, 52)

<sup>3</sup>Clinical hospital «Avicenna» of the group of companies «Mother and Child», Novosibirsk, Russia (630132, Novosibirsk, Dimitrova av., 7)

<sup>4</sup>«Kemerovo State Medical University», Kemerovo, Russia (650056, Kemerovo, Voroshilov St., 22a)

<sup>5</sup>Clinical Consultative Diagnostic Center named after I.A. Kolpinskiy, Kemerovo, Russia (650066, Kemerovo, Oktyabrsky Prospect, 53/1)

The objective is to present and evaluate the effectiveness of the use of radical organ-preserving surgical methods for the treatment of liver echinococcosis. The article presents the results of surgical treatment of patients operated on for liver echinococcosis in the surgical department No.2 in Kuzbass clinical hospital named after M.A. Podgorbunskiy, Kemerovo. The study included patients who underwent organ-preserving surgical interventions (n=129) in the period from 2006 to 2022. For a comparative analysis of the immediate and long-term results of treatment, the group of patients who underwent atypical resection interventions / pericystectomy was designated as «Group 1» (n=103), and the group of patients who underwent minor anatomical resections was designated as «Group 2» (n=26). Research and analysis of intraoperative parameters, immediate and long-term results of treating patients with the use of abdominal and laparoscopic variants of surgical interventions were carried out. When analyzing specific and non-specific complications, the index of postoperative bed-day, mortality and recurrence, no statistically significant differences were found during comparison ( $p>0.05$ ). No deaths were noted in any of the groups. 2 (1.6%) cases of recurrence were diagnosed within a year after the primary surgical treatment during dynamic observation in the 1st group (the primary operation was an abdominal pericystectomy in both cases). The patients were re-examined and operated on: extensive lobar resections of the liver (PHGE and LHGE) were performed. Subsequently, they were discharged for recovery. It was determined that organ-preserving surgical techniques for treating liver echinococcosis can be highly effective and safe. And laparoscopic variants of operations are not inferior in efficiency and radicality to abdominal surgical interventions, are less traumatic and can be recommended for treating liver echinococcosis.

Keywords: liver echinococcosis, organ-preserving surgical techniques, laparoscopic technologies.

## Введение

Гидатидозный эхинококкоз – тяжелое, потенциально летальное заболевание, вызываемое личинками *Echinococcus granulosus*, которое является серьезной социально-медицинской проблемой [1]. Эхинококкозом заражаются все возрастные категории, но в основном болеют в самом трудоспособном возрасте – от 20 до 50 лет [2]. Эхинококковая киста возникает при случайном инфицировании человека яйцами *Echinococcus granulosus*, а затем развитием личинок, чаще всего в печени (50–70% случаев), реже в легких, селезенке, почках и головном мозге [3–5]. В настоящее время классификация ВОЗ, основанная на УЗ картине, определяет стадию эхинококковых кист печени и предусматривает рекомендательный характер по выбору методики лечения в зависимости от стадии [6]. Существуют следующие категории лечения патологии: медикаментозное лечение, хирургическое лечение (в том числе малоинвазивные методики), эндоскопическое интервенционное лечение. Летальность при использовании классического хирургического лечения составляет около 0,9–3,6%, а частота рецидивов достигает 11,3% в течение первых 5 лет [7]. Классические хирургические операции, используемые для лечения эхинококковых кист печени, можно условно разделить на две категории: радикальные хирургические вмешательства (перикистэктомия/атипичная резекция печени, анатомическая резекция печени) и паллиативные вмешательства (эхинококкэктомия с обработкой остаточной полости, эхинококкэктомия с частичной перикистэктомией, малоинвазивные вмешательства под УЗ контролем). Также следует упомянуть, что трансплантация печени может быть вариантом лечения при поражении паренхимы более 70–75% либо в случае развившегося цирроза печени на фоне паразитарной инвазии [8].

Лапароскопические вмешательства в первую очередь подходят для кист, расположенных поверхностно и не имеющих сообщения с билиарным деревом [9]. Они также могут быть приняты в случае множественных кист (но не более трех). Лапароскопические операции могут выполняться в следующем объеме: эхинококкэктомия, радикальная перикистэктомия/атипичная резекция печени, анатомическая резекция печени. Следует уточнить, что лапароскопические операции при эхинококкозе до сих пор при-

меняются сдержанно, по причине их технической сложности и вероятности обсеменения брюшной полости [7]. Летальность при лапароскопических вмешательствах составляет около 1% [10].

Haitao et al. рекомендуют выполнять органосохраняющие методики лапароскопическим доступом. Авторы считают, что лапароскопическое вмешательство технически значительно проще выполнять при небольших кистах (менее 6 см) с поверхностной локализацией [11, 12]. Относительным противопоказанием к выполнению операции лапароскопическим доступом авторы считают разрыв кисты, цистобилиарный свищ, центральную локализацию кисты, кистозные размеры более 15 см, утолщенные или кальцифицированные стенки кисты [7].

В данной статье мы представляем сравнение результатов лечения с применением различных радикальных хирургических методик, выполненных посредством лапаротомного и лапароскопического доступа.

Цель исследования: представить и оценить эффективность применения радикальных органосохраняющих хирургических методов лечения гидатидозного эхинококкоза печени.

## Материал и методы

В статье представлены результаты хирургического лечения пациентов, оперированных по поводу гидатидозного эхинококкоза печени в хирургическом отделении № 2 ГАУЗ «ККБСМП им. М.А. Подгорбунского» (г. Кемерово). В исследование включены пациенты, которым были выполнены органосохраняющие хирургические вмешательства (n=129) в период с 2006 по 2022 год.

Диагноз эхинококкоза печени устанавливали на основании комплекса клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования. Иммуноферментный анализ на наличие IgG к эхинококкозу выполнялся всем пациентам. Для определения локализации, размеров паразитарного поражения и отношения к сосудисто-секреторным элементам выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) с дуплексным сканированием, мультиспиральную компьютерную томографию (КТ) с болюсным контрастированием. В ряде случаев выполнялась магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ).

При резекционных вмешательствах диссекцию паренхимы выполняли с применением следующих методик:

1. Crash clamp + дигитоклазия – техника раздавливания паренхимы с применением инструмента по типу «мягкого» зажима Бильрот в комбинации с пальцевым раздавливанием в сочетании с клипированием и лигированием трубчатых структур (полостные операции).

2. Диссекция при помощи моно- и биполярной коагуляции, реализуемая посредством электрохирургических генераторов Bowa ARC 400 с блоком подачи аргона ARC Plus (Германия) и Valleylab Force EZ – C series с блоком подачи аргона Force Argon II (США) (полостные и лапароскопические).

3. Диссекция с применением ультразвукового хирургического скальпеля Harmonic GEN 11 (Ethicon, США) (полостные и лапароскопические).

С целью окончательного гемостаза при выполнении лапароскопических вмешательств в ряде случаев, помимо коагуляционного гемостаза, применяли гемостатическую матрицу Floseal, при полостных вмешательствах применялись: коагуляционный гемостаз, прошивание, аргон-усиленная коагуляция и в ряде случаев – фибриновая коллагеновая гемостатическая субстанция «Тахокомб» (Takeda, Япония). С целью уменьшения интраоперационной кровопотери при выполнении лапароскопических и полостных вмешательств в ряде случаев использовался интритирующий маневр Прингла.

Для статистической обработки данных исследования использовалась программа Statistica 10, StatSoft Inc. Этап описания данных заключался в расчете описательных статистик (среднее значение, стандартное отклонение) для показателей, измеренных в количественных шкалах. Результаты исследования фикси-

ровались в виде таблиц, с указанием  $M \pm \sigma$  (min-max), где  $M$  – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение, min – минимальное значение, max – максимальное значение. Для показателей, измеренных в качественных шкалах, проводился процентный анализ: указывалось число больных, имеющих данное значение показателя и соответствующий этому значению процент (%). Для выявления различий в средних значениях количественных показателей использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. При сравнительном анализе процентов использовался многофункциональный критерий Фишера. За уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

В нашем исследовании понятия «атипичная резекция» и «перицистэктомия» объединены в одну категорию оперативных вмешательств, поскольку техника выполнения тотальной радикальной перицистэктомии предполагает, по сути, выполнение атипичной резекции печени с эхинококковой кистой без ее вскрытия с достаточным абластичным отступом к интактной паренхиме. Атипичные резекции выполняли без предварительного выделения и лигирования сосудисто-секреторных элементов задействованных сегментов печени.

### Результаты и их обсуждение

Анализ данных показал (табл. 1), что в группе анатомических резекций средний размер эхинококковых кист был достоверно больше ( $p < 0,05$ ). В группе малых анатомических резекций в 1-м случае пациент был прооперирован по поводу рецидивного эхинококкоза печени (лапароскопическая кавальная лобэктомия). По этому показателю выявлены статистически значимые различия при групповом сравнении ( $p = 0,047$ ).

Таблица 1

Сравнительный анализ предоперационных показателей в группах с применением органосохраняющих резекционных хирургических методик

Показатель	Значение			
	Группа 1 (n=103)	Группа 2 (n=26)	Всего (n=129)	$P_{1-2}$
Возраст, годы, $M \pm \sigma$ (min-max)	46,9 $\pm$ 11,2 (19-75)	44,7 $\pm$ 12,6 (25-73)	46,4 $\pm$ 11,5 (19-75)	0,208
<b>Демография, n (%):</b>				
Городские жители	68 (34%)	18 (69,2%)	86 (66,7%)	0,0011
Сельские жители	35 (66%)	8 (30,8%)	43 (33,3%)	
<b>Пол, n (%):</b>				
Мужской	51 (49,6%)	8 (30,8%)	59 (45,7%)	0,0856
Женский	52 (50,4%)	18 (69,2%)	70 (54,3%)	
<b>Классификация кист (ВОЗ), n (%):</b>				
СЕ1	6 (5,8%)	4 (15,5%)	10 (7,8%)	0,099
СЕ2	54 (52,4%)	13 (50%)	67 (51,9%)	0,827
СЕ3	32 (31,1%)	7 (26,9%)	39 (30,2%)	0,677
СЕ4	8 (7,8%)	1 (3,8%)	9 (7%)	0,475
СЕ5	3 (2,9%)	1 (3,8%)	4 (3,1%)	0,812
<b>Локализация поражения, n (%):</b>				
Левая доля печени	17 (16,5%)	6 (23,1%)	23 (17,7%)	0,432
Правая доля печени	82 (79,5%)	20 (76,9%)	102 (79,1%)	0,771
Билобарное поражение	1 (1%)	0	1 (0,8%)	-
Левая доля печени + другие органы брюшной полости	1 (1%)	0	1 (0,8%)	-

Правая доля печени + другие органы брюшной полости	2(2%)	0	2 (1,6%)	-
<b>Характер поражения, n (%):</b>				
Солитарные	74 (71,8%)	22 (84,6%)	96 (74,4%)	0,181
Множественные	29 (28,2%)	4 (15,4%)	33 (25,6%)	
Размер наибольшей кисты, мм, M±σ (min-max)	60±14,8 (32-114)	70±20,8 (45-114)	62±16,6 (32-114)	0,016
<b>Распределение по размерности наибольшей кисты, n (%):</b>				
Малые (до 50 мм)	15 (14,6%)	2 (7,7%)	17 (13,2%)	0,353
Средние (50-100 мм)	83 (80,6%)	19 (73,1%)	102 (79,1%)	0,4008
Большие (более 100 мм)	5 (4,9%)	5 (19,2%)	10 (7,7%)	0,015
<b>Характер поражения, n (%):</b>				
Первичное	103 (100%)	25 (96,2%)	128 (99,2%)	0,047
Рецидивное	0	1 (3,8%)	1 (0,8%)	-
+ ИФА, n (%)	85 (82,5%)	23 (88,5%)	108 (83,7%)	0,4591

Проведен сравнительный анализ интраоперационных показателей в группах с примененными органосохраняющими резекционными методиками (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнительный анализ интраоперационных показателей в группах с применением органосохраняющих резекционных хирургических методик**

Показатель	Значение			
	Группа 1 (n=103)	Группа 2 (n=26)	Всего (n=129)	P <sub>1-2</sub>
Длительность операции, мин, M±σ (min-max)	131,8±44,4 (75-310)	170,4±40 (115-280)	139,6±46,1 (75-310)	0,000007
Кровопотеря, мл, M±σ (min-max)	315±113 (50-700)	326,9±142,2 (100-700)	317,4±119 (50-700)	0,891
<b>Метод диссекции, n (%):</b>				
УЗ скальпель	19 (18,4%)	8 (30,8%)	27 (20,9%)	0,165
Моно+биполяр	70 (68%)	13 (50%)	83 (64,3%)	0,087
Crash clamp + дигитоклазия	14 (13,6%)	5 (19,2%)	19 (14,7%)	0,471
Время диссекции, мин., M±σ (min-max)	48,2±31,2 (10-160)	67,1±36,8 (30-165)	52±33,1 (10-165)	0,005
<b>Гемостатическая субстанция, n (%)</b>				
Тахокомб	9 (8,7%)	5 (19,2%)	14 (10,9%)	0,124
Flo seal	7 (6,8%)	3 (11,5%)	10 (7,7%)	0,423
Не использовалась	87 (84,5%)	18 (69,3%)	105(81,4%)	0,075
Время гемостаза, мин., M±σ (min-max)	7,1±3,5 (2-20)	8,7±4,2 (3-20)	7,4±3,7 (2-20)	0,063
Маневр Прингла, n (%):	22 (21,4%)	8 (30,8%)	30 (23,6%)	0,311
Длительность маневра Прингла, мин., M±σ (min-max)	14,6±7,1 (5-30)	10±2,7 (5-15)	7,4±3,7 (2-20)	0,112

Показатели длительности операции и продолжительности диссекции паренхимы достоверно были выше в группе анатомических резекций (p<0,05). Методики, направленные на уменьшение времени гемостаза и объема кровопотери, применялись в исследуемых группах сопоставимо часто (p>0,05), что также отразилось на отсутствии статистически достоверной разницы на непосредственных результатах применения этих методик в группах (p>0,05).

Вся группа с выполненными атипичными ре-

зекциями/перицистэктомиями (n=103) для сравнительного анализа была разделена на 2 подгруппы:

- 1-я подгруппа с выполненными вмешательствами посредством лапаротомного доступа (n=84);
- 2-я подгруппа с выполненными вмешательствами посредством лапароскопических технологий (n=19).

Основные интраоперационные показатели в подгруппах были подвержены сравнительному анализу (табл. 3).

Таблица 3

**Интраоперационные показатели 1-й и 2-й подгрупп**

Показатель	Значение		
	1-я подгруппа (n=84)	2-я подгруппа (n=19)	p
Длительность операции, мин., M±σ (min-max)	122,4±34,4 (75-230)	173,4±59,1 (90-310)	0,00005
Кровопотеря, мл, M±σ (min-max)	308,3±108,6 (50-700)	344,7±130,1 (150-650)	0,331



<b>Метод диссекции, n (%)</b>			
УЗ скальпель	10 (11,9%)	9 (47,4%)	0,0003
Моно+биполяр	60 (71,4%)	10 (52,6%)	0,112
Crash clamp + дигитоклазия	14 (16,7%)	0	-
Время диссекции, мин, M±σ (min-max)	38,5±19,8 (10-110)	91,1±36,5 (25-160)	0,0000001
Гемостатическая субстанция, n (%)	Тахокомб: 9 (10,7%)	Floseal: 7 (36,8%)	0,0045
Время гемостаза, мин, M±σ (min-max):	7,3±3,5 (3-20)	6,1±3,3 (2-15)	0,073
Маневр Прингла, n (%)	8 (9,5%)	14 (73,7%)	0,00001
Длительность маневра Прингла, мин., M±σ (min-max)	10,3±3,5 (5-15)	17,1±7,5 (10-30)	0,032

При анализе интраоперационных данных выявлены следующие достоверные различия в показателях:

– Большая длительность лапароскопических операций (p=0,00005), связанная с большим временем диссекции паренхимы (p=0,0000001);

– При выполнении лапароскопических операций УЗ скальпель использовался для диссекции паренхимы достоверно чаще (p=0,0003);

– Во время выполнения лапароскопических вмешательств маневр Прингла использовался чаще (p=0,00001) и с большей длительностью применения (p=0,032) при сопоставимом уровне интраоперационной кровопотери (p=0,33);

– Гемостатическая матрица Floseal при лапароскопических вмешательствах использовалась чаще (p=0,0045), чем «Тахокомб» при полостных вмешательствах;

– Средний показатель времени гемостаза при лапароскопических вмешательствах меньше, но статистически значимых различий при межгрупповом сравнении не выявлено (p=0,073).

Вся группа с выполненными малыми анатомическими резекциями (n=26) для сравнительного анализа была разделена на 2 подгруппы:

– 1-я подгруппа с выполненными вмешательствами посредством лапаротомного доступа (n=19);

– 2-я подгруппа с выполненными вмешательствами посредством лапароскопических технологий (n=7).

Основные интраоперационные показатели в подгруппах были подвержены сравнительному анализу (табл. 4).

Таблица 4

**Интраоперационные показатели 1-й и 2-й подгрупп**

Показатель	Значение		
	1-я подгруппа (n=19)	2-я подгруппа (n=7)	p
Длительность операции, мин., M±σ (min-max)	151,6±23 (115-215)	221,4±30,2 (190-280)	0,0003
Кровопотеря, мл, M±σ (min-max)	302,6±119,6 (100-550)	392,9±185,8 (200-700)	0,394
<b>Удаляемые сегменты n (%)</b>			
S2, S3	2 (10,5%)	4 (57,1%)	0,012
S6, S7	10 (52,6%)	2 (28,6%)	0,277
S5, S6	7 (36,9%)	1 (14,3%)	0,268
<b>Метод диссекции, n (%)</b>			
УЗ скальпель	4 (21,1%)	4 (57,1%)	0,077
Моно+биполяр	10 (52,6%)	3 (42,9%)	0,6608
Crash clamp + дигитоклазия	5 (26,3%)	0	-
Время диссекции, мин., M±σ (min-max)	49,5±20 (30-100)	115±28 (80-150)	0,0003
Гемостатическая субстанция, n (%)	Тахокомб: 5 (26,3%)	Floseal: 3 (42,9%)	0,416
Время гемостаза, мин., M±σ (min-max)	9,1±4,4 (5-20)	7,9±4 (3-15)	0,584
Маневр Прингла, n (%)	3 (15,8%)	5 (71,4%)	0,0064
Длительность маневра Прингла, мин., M±σ (min-max)	8,3±2,9 (5-10)	11±2,2 (10-15)	0,376

При анализе интраоперационных показателей выявлены следующие различия:

– Большая длительность лапароскопических операций (p=0,0003), связанная с большим временем диссекции паренхимы (p=0,0003);

– Во время выполнения лапароскопических вмешательств маневр Прингла использовался достоверно чаще (p=0,0064);

– Левосторонняя кавальная лобэктомия (S2, S3) достоверно чаще выполнялась во 2-й подгруппе



(лапароскопическим доступом) ( $p=0,012$ ). Для сравнения непосредственных результатов лечения в груп-

пах в таблице 5 отражены данные о послеоперационных показателях и осложнениях.

Таблица 5

**Сравнительный анализ послеоперационных показателей в группах с применением органосохраняющих резекционных хирургических методик**

Показатель	Значение			
	Группа 1 (n=103)	Группа 2 (n=26)	Всего (n=129)	$P_{1-2}$
<b>Clavien-Dindo, n (%):</b>				
I	2 (1,9%)	1 (3,8%)	3 (2,3%)	0,562
IIA	4 (3,9%)	1 (3,8%)	5 (3,9%)	0,981
IIIB	1 (1%)	0	1 (0,8%)	-
<b>ISGLS, n (%)</b>				
A	1 (1%)	0	1 (0,8%)	-
B	1 (1%)	0	1 (0,8%)	-
П/о к/д, $M\pm\sigma$ (min-max)	7,3 $\pm$ 2,7 (3-14)	6,5 $\pm$ 2,1 (3-11)	7 $\pm$ 2,6 (3-14)	0,098
Летальность, n (%)	0	0	0	-
Рецидив, n (%)	2 (1,9%)	0	2 (1,6%)	-

При анализе специфических и неспецифических осложнений, показателя послеоперационного койко-дня, летальности и рецидива, статистически значимых различий при сравнении не выявлено ( $p>0,05$ ). Летальных случаев не отмечено ни в одной из групп. 2 (1,6%) случая рецидива диагностированы в течение года после первичного хирургического лечения при динамическом наблюдении в 1-й группе (первичная операция была в объеме полостной перицистэктомии в обоих случаях). Пациенты были вновь обследованы и оперированы: выполнены обширные долевые резекции печени (ПГГЭ и ЛГГЭ). В последующем выписаны с выздоровлением.

### Выводы

1. Органосохраняющие хирургические методики лечения гидатидозного эхинококкоза печени высокоэффективны и безопасны.

2. Лапароскопические варианты операций не уступают в эффективности и радикальности полостным хирургическим вмешательствам, менее травматичны и могут быть рекомендованы для выполнения при лечении гидатидозного эхинококкоза печени.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Lightowler M.W. Vaccines against cysticercosis and hydatidosis: foundations in taeniid cestode immunology. *Parasitol Int.* 2006;55:S39–43.

2. Eckert J., Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(1):107–35. DOI: 10.1128/cmr.17.1.107-135.2004.

3. Moro P., Schantz PM.: Echinococcosis – a review. *International Journal of Infectious Diseases* (2009) 13, 125–133.

4. Nunnari G., Pinzone M R., Gruttadauria S. et al.: Hepatic echinococcosis – clinical and therapeutic aspects. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(13): 1448–1458.

5. Khanfar N.: Hydatid disease: a review and update. *Current Anaesthesia & Critical Care.* (2004) 15, 173–183.

6. Agudelo Higueta N.I., Brunetti E., McCloskey C.: Cystic Echinococcosis. *J. Clin. Microbiol.* 2016 Mar;54(3):518–23. DOI: 10.1128/JCM.02420-15. Epub 2015 Dec 16.

7. Fethi Derbel, Mohamed Ben Mabrouk, Mehdi Ben Hadj Hamida, Jaafar Mazhoud, Sabri Youssef, Ali Ben Ali, Hela Jemni, Nadia Mama, Hasni Ibtissem, Arifa Nadia, Chedia El Ouni, Walid Naija, Moncef Mokni and Ridha Ben Hadj Hamida (2012): Hydatid Cysts of the Liver – Diagnosis, Complications and Treatment, *Abdominal Surgery*, Prof. Fethi Derbel (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/48433.

8. Brațucu E.: Manual de Chirurgie pentru student,i. Editura Universitară Carol Davila: București; 2009.

9. Baker Q., Aldoori M. *Clinical Surgery: A Practical Guide.* Hodder Arnold: London;2009.

10. Zyromski N.: *Handbook of Hepato-Pancreato-Surgery.* Wolters Kluwer: Philadelphia; 2015.

11. Haitao Li, Yingmei Shao, Tuerganaili Aji, Jinhui Zhang, Kafayat Kashif, Qinglong Ma, Bo Ran, Hao Wen.: Laparoscopic approach for total cystectomy in treating hepatic cystic echinococcosis. *Parasite.* 2014; 21: 65.

12. Minaev S.V., Razin M.P., Aksel'rov M.A., Aydemirov A.N., Shamsiev A.M., Poluxov R.Sh.O., Tarakanov V.A., Shamsiev Ja.A., Vafin A.Z., Mashchenko A.N., Tadibe A.V., Gerasimenko I.N., Barova N.K. Hydatid cyst morbidity in endemic regions of the community of independent states: a multicenter study. *Medical News of North Caucasus.* 2018;13(3):453-458. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13076.

## НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА

<sup>1</sup>Перегоедова В.Н., <sup>1</sup>Богомолова И.К., <sup>1</sup>Емельянова А.Н., <sup>1</sup>Камалетдинова Т.О., <sup>2</sup>Черенкова О.А., <sup>3</sup>Дубровина В.П.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия (672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а), e-mail: v.peregoedova@mail.ru

<sup>2</sup>Клиника ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия (672012, г. Чита, ул. Новобульварная, 163)

<sup>3</sup>ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы», Чита, Россия (672007, г. Чита, ул. Шилова, 49)

**Цель:** проанализировать эпидемиологию и клинические проявления новой коронавирусной инфекции у детей. Изучены эпидемиологические и клинические характеристики 176 случаев COVID-19 у детей (в возрасте от 0 до 17 лет), госпитализированных в период с 1 апреля по 31 июля 2020 г. Пациенты разделены на группы: 1-я группа, состоящая из детей, которые прошли тест ПЦР только из-за контакта в анамнезе и не предъявляли никаких жалоб (бессимптомные); 2-я группа – легкая форма тяжести, пациенты с симптомами поражения верхних дыхательных путей, и 3-я группа – средняя степень, пациенты с подтвержденной пневмонией без потребности в кислороде. Лабораторное подтверждение SARS-CoV-2 проведено методом ПЦР. Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета IBM SPSS Statistics Version 25.0. Для сравнения двух независимых групп использовался  $\chi^2$  Пирсона. Статистически значимым считался уровень критерия  $p < 0,05$ . Медиана возраста всех пациентов составила 8,0 [4,0; 8,0] года, 98 (55,68%) мальчиков. COVID-19 чаще регистрировался у лиц подросткового возраста (12–17 лет) – в 33,52% случаев. Дети заражались коронавирусной инфекцией в основном (84,66%) внутри семьи. Медиана инкубационного периода составила 3,0 [1,0; 7,0] дня. Свыше 72% всех пациентов имели бессимптомные или легкие случаи. Лихорадка, кашель, слабость, насморк, боль в горле были распространенными симптомами. Дети всех возрастов оказались восприимчивыми к COVID-19, при этом число случаев заболевания увеличивалось пропорционально возрасту ребенка, преимущественно у лиц мужского пола. Среди клинических проявлений преобладали синдром интоксикации, поражение верхних дыхательных путей, в 24% случаев диагностирована пневмония.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, дети, клиника, эпидемиология.

## COVID-19 INFECTION IN CHILDREN: EPIDEMIOLOGY AND CLINIC

<sup>1</sup>Peregoedova V.N., <sup>1</sup>Bogomolova I.K., <sup>1</sup>Emelyanova A.N., <sup>2</sup>Kamaletdinova T.O., <sup>2</sup>Cherenkova O.A., <sup>3</sup>Dubrovina V.P.

<sup>1</sup>Chita State Medical Academy, Chita, Russia (672000, Chita, Gorky St., 39a), e-mail: v.peregoedova@mail.ru

<sup>2</sup>Clinic of Chita State Medical Academy, Chita, Russia (672012, Chita, Novobulvarnaya St., 163)

<sup>3</sup>Children's Clinical Medical Center of Chita, Chita, Russia (672007, Chita, Shilov St., 49)

The objective of the study was to analyze the epidemiology and clinical features of COVID-19 in children. The epidemiological and clinical features of 176 COVID-19 cases in children (aged 0-17) admitted to a hospital between April 1st and July 31st 2020 were studied. The patients were divided into three clinical groups: asymptomatic children with positive PCR (that was conducted because of the history of contact with infected patients), patients with a mild form and symptoms in the upper respiratory tract, and children with a moderate form of COVID-19 and pneumonia without the necessity of oxygen. SARS-CoV-2 was diagnosed by PCR. A statistical analysis of the data was performed using the IBM SPSS Statistics Version 25.0 package. Pearson's  $\chi^2$  was used to compare two independent groups. The criterion level of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. The average age of all patients was 8.0 [4.0; 8.0] years. There were 98 (55.68%) boys. In 33.52% of cases, COVID-19 was found in teenagers (12-17 y.o.). Children were mainly (84.66%) contracted within the family circle. The incubation period was 3.0 [1.0; 7.0] days. 72% of patients had asymptomatic or mild forms of COVID-19. Fever, cough, weakness, runny nose, and sore throat were the most common symptoms. Children of all ages were sensitive to COVID-19; nonetheless, the number of cases was increasing proportionally to the child's age, generally in younger males. Intoxication and symptoms from the upper respiratory tract were prevalent. Pneumonia was identified in 24% patients.

Keywords: COVID-19, coronavirus infection, SARS-CoV-2, children, clinic, epidemiology.

### Введение

В конце декабря 2019 г. Всемирная организация здравоохранения уведомила о необычной группе случаев пневмонии в Ухане, Китай. [1]. 20 января 2020 г. получено оповещение о возникновении инфицирования коронавирусом SARS-CoV-2 первого ребенка. 11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила, что заболеванию, вызванному

новым коронавирусом, присвоено название: новая коронавирусная инфекция – COVID-19 (corona virus disease 2019 (заболевание, вызванное коронавирусом 2019 г.). В марте 2020 г. непрерывное распространение по всему миру побудило Всемирную организацию здравоохранения объявить COVID-19 пандемией [2]. Первый летальный случай ребенка зарегистрирован в Германии 9 апреля. Начиная с конца апреля 2020 года

у растущего числа детей Великобритании регистрируется гипервоспалительный синдром, связанный с COVID-19 [3], позднее названный мультисистемным воспалительным синдромом у детей.

Случаи новой коронавирусной инфекции с момента начала пандемии регистрировали на всех континентах. На 1 ноября 2022 года заболеваемость COVID-19 превышала 629 млн случаев во всем мире, включая более 11 млн детей [4]. В России за время пандемии официально зарегистрировано 21 429 506 инфицированных [4]. Среди случаев заболевания коронавирусной инфекцией в РФ 12% приходятся на детей, при этом более 65% от их числа – школьники в возрасте от 7 до 17 лет. В Забайкальском крае новая коронавирусная инфекция установлена у 187 348 взрослых и 35 186 детей (на 28.10.2022) [5].

Все дети уязвимы к COVID-19, но у подавляющего числа из них новая коронавирусная инфекция протекает бессимптомно или в легкой форме, тяжелое течение встречается в 0,1–1,9% всех случаев заболевания у детей [6, 7].

Литературные данные разных стран публикуют информацию об отличительных клинических особенностях COVID-19 у детей по сравнению со взрослыми лицами [7–9].

Дети заражаются гораздо реже взрослых, в связи с чем эпидемиологические характеристики и клинические особенности COVID-19 в педиатрической практике представляют интерес. Из-за близких семейных контактов и восприимчивости к перекрестной инфекции дети представляют особую группу и могут быть потенциально опасными в распространении инфекции [10].

Цель: проанализировать эпидемиологию и клинические проявления новой коронавирусной инфекции у детей.

## Материал и методы

Дизайн исследования: одномоментное исследование.

Длительность исследования: с 1 апреля по 31 июля 2020 г.

Объект исследования: 176 детей с новой коронавирусной инфекцией в возрасте от 0 до 17 лет.

Условия проведения: первый на территории Забайкальского края моностационар для оказания медицинской помощи больным с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) – ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы.

Критерии включения: сплошная выборка детей в возрасте от 0 до 17 лет с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией методом полимеразной цепной реакции мазков, взятых из ротоглотки и носоглотки; подписанное информированное добровольное согласие родителей ребенка и пациентов, достигших 15-летнего возраста и старше, на участие в исследовании.

Критерии невключения: отсутствие лабораторной верификации SARS-CoV-2; отказ родителей ре-

бенка и пациентов, достигших 15-летнего возраста и старше, от участия в исследовании.

Пациенты классифицированы как бессимптомные (28%, 1-я группа), имеющие легкую (48%, 2-я группа) или среднетяжелую форму COVID-19 (24%, 3-я группа) на основании методических рекомендаций «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (Версия 2 от 03.07.2020) в зависимости от степени тяжести заболевания [11].

В течение периода исследования Министерство здравоохранения Российской Федерации рекомендовало госпитализацию всех детей с COVID-19 для мониторинга и карантина, даже если не наблюдалось клинических проявлений, поэтому треть пациентов в нашей работе не имели симптомов заболевания.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 101 от 15 апреля 2020 г.).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США). Качественные различия описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Описательная статистика представлена в виде медианы (Me) с указанием 25-го и 75-го перцентилей, статистически значимым считался уровень критерия  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Медиана возраста детей, включенных в исследование, составила 8,0 [4,0; 8,0] года. Подростки 12–17 лет в три раза, а дети в возрасте 4–7 и 8–11 лет – в 2 раза чаще заражались SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами раннего возраста и детьми до 1 года (рис.).

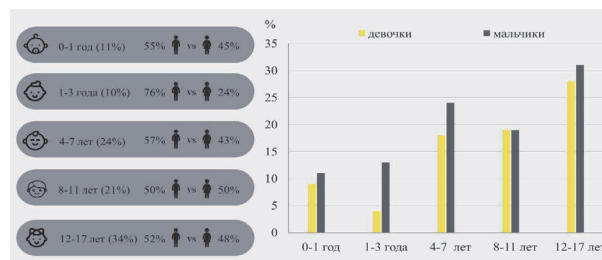


Рис. Половозрастная характеристика детей с коронавирусной инфекцией

При анализе распределения по полу (рис.) отмечалось статистически значимое преобладание мальчиков над девочками ( $p = 0,034$ ).

Как представлено в табл. 1, большинство случаев контактировали с инфицированными членами семьи. Точную дату контакта с лицами с подтвержденным или подозреваемым случаем COVID-19 мог сообщить каждый пятый пациент.

Таблица 1

## Эпидемиологическая характеристика новой коронавирусной инфекции у детей

Эпидемиологические характеристики	Дети с COVID-19							
	1-я группа (n=49)		2-я группа (n=84)		3-я группа (n=43)		Всего (n=176)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тесный контакт с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз COVID-19	44	89,80	69	82,14	36	83,73	149	84,66

Точная дата контакта	15	30,61 <sup>1</sup>	13	15,48	11	25,58	39	22,16
Прибытие больного из эпидемиологически неблагополучной страны в течение 14 дней	1	2,04	0	0	1	2,33	2	1,14
Не имели определенных эпидемиологических особенностей	5	10,20	15	17,86	7	16,28	27	15,34
Вакцинация против сезонного гриппа	4	8,16	13	15,48	12	27,91	29	16,48
Средний инкубационный период	4,0 [1,0; 8,0]		2,5 [2,0; 7,0]		2,0 [1,0; 5,0]		3,0 [1,0; 7,0]	
Среднее время от появления симптомов до госпитализации	1,0 [1,0; 4,0]		3,0 [1,5; 4,0]		3,0 [2,0; 6,0]		3,0 [1,0; 4,0]	

Примечание: *n* – количество наблюдений; *p*<sup>1</sup> – статистическая значимость различий (*p*<0,05) между 1-й и 2-й группами (критерий  $\chi^2$  Пирсона).

Международные поездки в эпидемиологически неблагополучные страны за две недели до начала болезни совершили 2 ребенка. Не отметили отличительных эпидемиологических особенностей 27 больных.

Средний инкубационный период составил 3,0 [1,0; 7,0] дня, средний интервал между появлением

симптомов COVID-19 и госпитализацией – 3,0 [1,0; 4,0] дня.

Вакцинированными против сезонного гриппа в текущем году оказались лишь 29 (16,5%) детей, в то время как доля непривитых составила 147 (83,5%).

Таблица 2

**Клиническая характеристика новой коронавирусной инфекции у детей**

Характеристика	Группы больных		1-я группа (n=49)		2-я группа (n=84)		3-я группа (n=43)		Всего (n=176)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Повышение температуры тела	-	-	63	75	35	81,4	98	55,68		
Кашель	-	-	36	42,86	30 <sup>3</sup>	69,77	66	37,50		
Слабость	-	-	22	26,19	23 <sup>3</sup>	53,49	45	25,57		
Насморк	-	-	20	23,81	8	18,60	28	15,91		
Боль в горле	-	-	19	22,62	7	16,28	26	14,77		
Затруднение носового дыхания	-	-	12	14,29	6	13,95	18	10,23		
Аносмия/ гипосмия	-	-	8	9,52	8	18,60	16	9,09		
Утомляемость	-	-	3	3,57	8 <sup>3</sup>	18,60	11	6,25		
Миалгия	-	-	4	4,76	7 <sup>3</sup>	16,28	11	6,25		
Снижение аппетита	-	-	3	3,57	5	11,63	8	4,55		
Разжижение стула	-	-	3	3,57	1	2,33	4	2,27		
Головная боль	-	-	2	2,38	3	6,98	5	2,84		
Сонливость	-	-	2	2,38	-	-	2	1,14		
Боли в животе	-	-	1	1,19	4 <sup>3</sup>	9,30	5	2,84		
Дисгевзия	-	-	1	1,19	3	6,98	4	2,27		
Суставные боли	-	-	1	1,19	2	4,65	3	1,70		
Тошнота	-	-	1	1,19	1	2,33	2	1,14		
Одышка	-	-	0	0	1	2,33	1	0,57		
Головокружение	-	-	0	0	2 <sup>3</sup>	4,65	2	1,14		
Озноб	-	-	0	0	1	2,33	1	0,57		
<b>ОБЪЕКТИВНЫЙ ОСМОТР</b>										
Кожные покровы	бледные	3	6,12	6	7,14	12 <sup>2,3</sup>	27,91	21	11,93	
	бледно-розовые	44	89,80	78	92,86	31 <sup>2,3</sup>	72,09	153	86,93	
	мраморные	2	4,08	0	0	0	0	2	1,14	
Ротоглотка	чистая	49 <sup>1</sup>	100	1	1,19	14 <sup>2,3</sup>	32,56	64	36,36	
	гиперемия	0 <sup>1</sup>	0	83	98,81	29 <sup>2,3</sup>	67,44	112	63,64	
Носовое дыхание	свободное	49 <sup>1,2</sup>	100	69	82,14	36	83,72	154	87,5	
	затрудненное	0 <sup>1,2</sup>	0	15	17,86	7	16,28	22	12,5	

Примечание: *n* – количество наблюдений; *p*<sup>1</sup> – статистическая значимость различий (*p*<0,05) между 1-й и 2-й группами; *p*<sup>2</sup> – статистическая значимость различий между 1-й и 3-й группами; *p*<sup>3</sup> – статистическая значимость различий между 2-й и 3-й группами (критерий  $\chi^2$  Пирсона).



Лихорадка – наиболее частый симптом при коронавирусной инфекции у детей, наблюдаемый при поступлении (табл. 2). При детальном анализе температурной реакции выявлено, что субфебрилитет отмечен у 63 (64%) детей, повышение температуры тела до фебрильных цифр – у 29 (30%), пиретическая лихорадка регистрировалась в 6 (6%) случаях.

Наиболее часто сообщаемыми симптомами поражения верхних дыхательных путей служили кашель, насморк, боль в горле, заложенность носа.

При инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в детском возрасте отмечено ухудшение общего состояния в виде слабости, утомляемости, снижения аппетита и головной боли. Дизосмия и дисгевзия при коронавирусной инфекции зарегистрированы в единичных случаях.

Зафиксировано вовлечение пищеварительной системы, среди желудочно-кишечных симптомов наиболее распространены диарея, боль в животе, потеря аппетита и тошнота.

У нескольких пациентов развились артралгия, сонливость, головокружение.

Во время осмотра детей выявлена гиперемия зева, отмечена бледность кожных покровов.

Второй этап исследования включал анализ эпидемиологических и клинических данных у детей в зависимости от тяжести течения COVID-19 (табл. 1, 2).

Подтвержденная инфекция SARS-CoV-2 у членов семьи присутствовала у 90% детей первой, 82% – второй и 84% пациентов третьей группы (соответственно  $p=0,234$ ,  $p=0,389$ ,  $p=0,825$ ).

При выяснении данных эпидемиологического анамнеза выявлено, что пациенты с бессимптомной формой COVID-19 статистически значимо в 2 раза чаще могли уточнить дату контакта с членами семьи, имеющими лабораторную верификацию SARS-CoV-2, по сравнению с детьми с легким течением болезни ( $p=0,039$ ).

Не получено статистически значимой разницы между числом детей в изучаемых группах, которые сообщали о поездках за границу за 14 дней до начала заболевания.

Не отмечено статистически значимой разницы в средних сроках инкубационного периода между группами ( $p>0,05$ ), несмотря на тенденцию к его укорочению по мере утяжеления COVID-19.

Среднее время от появления клинических симптомов до госпитализации в моностационар не зависело от степени тяжести коронавирусной инфекции у детей ( $p>0,05$ ).

Мы не получили статистически значимых различий по частоте лихорадки (табл. 2) среди пациентов с легкой и среднетяжелой формами заболевания ( $p=0,610$ ).

Кашель статистически значимо более распространен в группе детей со среднетяжелой формой COVID-19, чем среди пациентов с легкими формами ( $p=0,005$ ).

В третьей группе пациенты статистически значимо ощущали слабость в 2 раза чаще, чем во второй группе ( $p=0,003$ ).

Катаральные симптомы в виде насморка ( $p=0,504$ ), боли в горле ( $p=0,403$ ) и затруднения носового дыхания ( $p=0,960$ ) регистрировались с одинаковой частотой как при легкой, так и при среднетяжелой форме COVID-19 у детей.

Утомляемость и миалгии преимущественно представлены у больных третьей группы по сравнению со второй (соответственно  $p=0,005$  и  $p=0,029$ ).

Жалобы на боли в животе и головокружение, связанные с COVID-19, статистически значимо встречались в основном при среднетяжелой форме ( $p=0,027$  и  $p=0,047$ ).

Среди пациентов 3-й группы распространенность бледности кожных покровов (табл. 2) оказалась статистически значимо выше 2-й группы ( $p=0,002$ ). При этом гиперемия задней стенки глотки статистически значимо чаще отмечена у детей с легкой формой заболевания ( $p<0,001$ ).

Встречаемость других клинических симптомов статистически не различалась между группами ( $p>0,05$ ).

## Обсуждение

Проведенный анализ дает представление о демографических, эпидемиологических и клинических характеристиках детей, перенесших COVID-19 в Забайкальском крае. Средний возраст всех детей с COVID-19 составил 8,0 [4,0; 8,0] года, но колебания варьировали от 1 дня до 17 лет. Это свидетельствует о том, что дети всех возрастов восприимчивы к коронавирусной инфекции. При этом подростки 12–17 лет имеют более высокие показатели заболеваемости, чем дети младшего возраста [12], что согласуется с нашими данными.

По данным других исследований [8, 13, 14], отмечается наибольшее распространение коронавирусной инфекции среди лиц мужского пола. Мы также отметили преобладание мальчиков. Это объясняется тем, что двойные X-хромосомы у женщин являются своего рода защитой от нового коронавируса. У женщин имеется несколько генов, расположенных на X-хромосоме и участвующих в воспалении, связанных с иммунитетом, ответственных за врожденный и адаптивный иммунный ответ на инфекцию [15]. Успешное проникновение SARS-CoV-2 в клетку зависит от рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и трансмембранной протеазы серина 2 (TMPRSS2). Обнаружено, что более высокая экспрессия и активность ACE2 – у мужчин, чем у женщин, что способствует половым различиям в заражении SARS-CoV-2 [13]. Таким образом, гендерное неравенство в экспрессии рецептора ACE2 и TMPRSS2 объясняет различия в уязвимости к COVID-19.

Как и в нашем наблюдении, большинство детей с SARS-CoV-2 в предыдущих исследованиях [16, 17, 18] выявлены путем наблюдения за семейными контактами, где взрослые члены семьи явились первичным источником инфекции. Бытовая передача и повышенная частота инфицирования в семье связаны с воздействием вируса SARS-CoV-2 в помещении, повышенной вирусной нагрузкой от больных на других членов семьи, а также с повышенной плотностью проживающих на одной площади [19].

Voban M. в своей работе описывает инкубационный период в среднем от 3 до 5 дней с интервалом от 2 дней до 2 недель [20], что совпадает с полученными нами результатами.

У подавляющего числа детей диагностированы бессимптомное течение и легкие симптомы, соответствующие клинике инфекции дыхательных путей. Исследование 2143 детей в Китайском центре контроля и профилактики заболеваний показало, что в 94,1% случаев их можно классифицировать как бессимптомные, легкие или умеренные [7]. В Турции 70,5% детей классифицированы как бессимптом-

ные (25,5%) или легкие (45%) [21]. В Южной Корее 22% участников исследования с положительным результатом на COVID-19 оставались бессимптомными в течение 3-недельного периода наблюдения [22].

Проведенное нами исследование показало высокую частоту выявления (55%) лихорадки у детей, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции. Согласно литературным данным, это значение варьирует от 36% до 73% [16, 23].

Кашель и слабость, согласно нашему наблюдению, оказались преобладающими клиническими признаками при поступлении (присутствовали у 37,5% и 26% пациентов соответственно), аналогично показателям в исследовании, проведенном в Италии [8].

Поражение желудочно-кишечного тракта у пациентов с COVID-19 широко распространено и варьирует от тошноты, рвоты и потери аппетита до острых тяжелых проявлений, таких как аппендицит, мезаденит, гепатит и асцит [24]. Рецептор SARS-CoV-2, ACE2, в высокой степени экспрессируется в эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта, что способствует возникновению симптомов со стороны пищеварительной системы. Небольшое многоцентровое исследование, проведенное в Испании, показало, что более половины детей испытывают симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, что повышает риск госпитализации в отделение интенсивной терапии [25]. Во многих работах [23, 25] сообщалось о том, что симптомы поражения пищеварительной системы являются наиболее частой жалобой у детей с COVID-19, наше исследование показало, что желудочно-кишечные проявления встречались редко.

## Выводы

1. Передача SARS-CoV-2 детям в основном связана с домашними контактами, а взрослые члены семьи являются наиболее частым первичным источником инфекции.
2. Среднее время от появления симптомов до момента госпитализации в большинстве случаев не превышало 3 дней.
3. Дети всех возрастов оказались восприимчивыми к COVID-19, особенно мальчики.
4. Треть пациентов (27,84%) не имели симптомов.
5. У детей при среднетяжелой форме коронавирусной инфекции чаще встречались клинические симптомы: кашель, слабость, утомляемость, боль в животе, головокружение, бледность кожных покровов.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. WHO Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report 5. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200125-sitrep-5-2019-ncov.pdf?sfvrsn=429b143d\\_8](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200125-sitrep-5-2019-ncov.pdf?sfvrsn=429b143d_8) [Ref list].
2. Cucinotta D., Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91:157–160. DOI: 10.23750/abm.v91i1.9397.
3. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M. et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *New Engl. J. Med.* 2020;383(4):334–346.

4. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей. [Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelei. (In Russ.)] Доступно по: URL:[https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news\\_time/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=13566](https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news_time/news_details.php?ELEMENT_ID=13566) Ссылка активна на 01.11.2022.

5. Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Забайкальскому краю. [Upravlenie federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelei i blagopoluchiya cheloveka po Zabaikal'skomu kraju. Доступно по: URL: <https://75.rosпотребнадзор.ru/activities/22832/> Ссылка активна на 28.10.2022.

6. Badal S., Thapa Bajgain K., Badal S. et al. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Virol.* 2021;135:104715. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104715

7. Dong Y., Mo X., Hu Y. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *J. Emerg. Med.* 2020;58(4):712–713. DOI: 10.1016/j.jemermed.2020.04.006.

8. Parri N., Lenge M., Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:187–90.

9. Tagarro A., Epalza C., Santos M. et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2020;174:1009.

10. Перегодова В.Н., Богомолова И.К., Рацина Е.В. Коронавирусная инфекция у детей: эпидемиологическая и клиническая. *Якутский медицинский журнал.* 2022. №2(78). С.64–68. [Peregoedova V.N., Bogomolova I.K., Ratsina E.V. Coronavirus infection in children: epidemiological and clinical characteristics. *Yakutskii meditsinskii zhurnal.* 2022;2(78):64–68. (In Russ.)] DOI: 10.25789/YMJ.2022.78.17.

11. Методические рекомендации: особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей; версия 2 (утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации 03.07.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. [Osobennosti klinicheskikh proyavlenii i lecheniya zabolevaniya, vyzvannogo novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) u detei: Methodological recommendations. Version 2. 2020. (In Russ.)] [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020\\_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8\\_COVID-19\\_v2.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf). Ссылка активна на 16.09.2022.

12. Bailey L.C., Razzaghi H., Burrows E.K. et al. Assessment of 135 794 pediatric patients tested for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 across the United States. *JAMA Pediatr.* 2021;175(2):176–184. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.5052.

13. Mukherjee S., Pahan K. Is COVID-19 Gender-sensitive? *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2021 Mar;16(1):38–47. DOI: 10.1007/s11481-020-09974-z.

14. Dong Y., Mo X., Hu Y. et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020;145:e20200702.

15. Gemmati D., Bramanti B., Serino M.L. et al. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: Role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males? *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (10): 3474. DOI: 10.3390/ijms21103474.

16. Katsuta T., Shimizu N., Okada K. et al. The clinical characteristics of pediatric coronavirus disease 2019 in 2020

in Japan. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e14912. DOI: 10.1111/ped.14912.

17. Liguoro I., Pilotto C., Bonanni M. et al. SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur. J. Pediatr.* 2020; 179(7): 1029–46.

18. Lu X., Zhang L., Du H. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(17): 1663–5.

19. Sebastian T., Carlson J.J., Gaensbauer J., Podewils L.J. Epidemiology and Transmission Dynamics of COVID-19 in an Urban Pediatric US Population. *Public. Health Rep.* 2022 Sep-Oct;137(5):1013-1022. DOI: 10.1177/00333549221105232.

20. Boban M. Novel coronavirus disease (COVID-19) update on epidemiology, pathogenicity, clinical course and treatments. *Int. J. ClinPract.* 2021;75:e13868. DOI: 10.1111/ijcp.13868.

21. Cura Yayla B.C., Ozsurekci Y., Aykac K. et al. Characteristics and management of children with COVID-19 in Turkey. *Balkan Med. J.* 2020;37(6):341-347.

22. Han M.S., Choi E.H., Chang S.H. et al. Clinical characteristics and viral RNA detection in children With

coronavirus disease 2019 in the Republic of Korea [published online ahead of print August 28, 2020]. *JAMA Pediatr.* 2021;175:73. 10.1001/jamapediatrics.2020.3988.

23. Götzinger F., Santiago-García B., Noguera-Julian A. et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020 Sep;4(9):653-661. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2.

24. Sayed I.A., Bhalala U., Strom L. et al. Gastrointestinal Manifestations in Hospitalized Children With Acute SARS-CoV-2 Infection and Multisystem Inflammatory Condition: An Analysis of the VIRUS COVID-19 Registry. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2022 Sep 1;41(9):751-758. DOI: 10.1097/INF.0000000000003589.

25. Gonzalez Jimenez D., Velasco Rodríguez-Belvis M., Ferrer Gonzalez P, et al. COVID-19 gastrointestinal manifestations are independent predictors of PICU admission in hospitalized pediatric patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020;39:e459–e462.

УДК616.71-018.46-00-06084(053.2)

DOI 10.24412/2220-7880-2023-1-29-33

## ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ГЕМАТОГЕННОГО ОСТЕОМИЕЛИТА ДЛИННЫХ КОСТЕЙ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Шамик В.Б., <sup>1</sup>Биналиев И.О., <sup>2</sup>Новошинов Г.В., <sup>1</sup>Лукаш Ю.В., <sup>1</sup>Шамик П.В., <sup>1</sup>Власов С.Н.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29), e-mail: prof.shamik@gmail.com

<sup>2</sup>ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», г. Ростов-на-Дону, Россия (344056, г. Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой дивизии, 14), e-mail: rsg87@yandex.ru

**Цель:** Поиск оптимального алгоритма ранней диагностики и лечения острого гематогенного остеомиелита (ОГО) длинных костей у детей. Под наблюдением находились 158 детей с ОГО длинных костей в возрасте от 3 до 16 лет. Исследовали 120 (76%) больных, соответствующих критериям отбора. Пациенты были разделены на 2 группы, 72 и 48 детей соответственно. Рентгенография выполнена всем больным, у части пациентов – посев крови. УЗИ мягких тканей и суставов пораженной конечности в I группе (пролечены в 2012–2018 гг.) выполнили в 22 наблюдениях, а во II (пролечены в 2019–2021 гг.) – у 35 пациентов. Спиральную компьютерную томографию применили соответственно у 28 и 14 детей. У 23 больных I группы проведена проба Вальдмана. У пациентов II группы проводили микробиологическое исследование костного фрагмента и у 26 из них – магниторезонансную томографию пораженной конечности. Оперативные вмешательства (остеоперфорация с дренированием) выполнены у всех пациентов. В I группе переход в хроническую форму отмечен у 14 (19,4%) детей, а во II группе – у 5 (10,4%). В I группе у 9 человек первичный очаг определялся в метафизарной зоне кости. Рентгенографическое исследование и спиральная компьютерная томография изменений не выявили. При ультразвуковом исследовании обнаружили изменения у 4 пациентов в метафизарной зоне кости. Во II группе высеяны патологические бактерии во всех наблюдениях и обнаружены изменения при магниторезонансной томографии. Наиболее эффективными методами ранней диагностики ОГО длинных костей авторы считают магниторезонансную томографию и микробиологическое исследование костного фрагмента. Рентгенография, спиральная компьютерная томография, ультразвуковое исследование конечности и проба Вальдмана менее значимы. Использование разработанного алгоритма уменьшает переход ОГО в хроническую форму до 10%, а количество пациентов с хроническим остеомиелитом с метафизарной локализацией процесса снизилось в 3 раза.

**Ключевые слова:** дети, острый гематогенный остеомиелит, алгоритм диагностики, лечение.

## PREVENTING COMPLICATED ACUTE HEMATOGENIC OSTEOMYELITIS OF LONG BONES IN CHILDREN

<sup>1</sup>Shamik V.B., <sup>1</sup>Binaliev I.O., <sup>2</sup>Novoshinov G.V., <sup>1</sup>Lukash Yu.V., <sup>1</sup>Shamik P.V., <sup>1</sup>Vlasov S.N.

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia (344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29), e-mail: prof.shamik@gmail.com

<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia (344056, Rostov-on-Don, 339 Infantry Division St., 14), e-mail: rsg87@yandex.ru



The aim is to discover an optimal algorithm for early diagnosis and treatment for acute hematogenous osteomyelitis (HOO) of long bones in children. 158 children with CSO of long bones aged from 3 to 16 years were under observation. We studied 120 (76%) patients meeting the selection criteria divided into 2 groups, 72 and 48 children respectively. Radiography was performed in all cases, in some patients – blood cultures have been done. Ultrasound of soft tissues and joints of the affected limb in group I was performed in 22 cases, and in group II – in 35 patients. SCT was used in 28 and 14 children, respectively. In 23 patients of group I, the Waldman test was performed. In patients of group II, a microbiological study (MBI) of the bone fragment was performed, and in 26 of them, MRI of the affected limb was performed. Surgical interventions (osteoperforation with drainage) were performed in all patients. In group I, the transition to the chronic form was noted in 14 (19.4%) children, and in group II – in 5 (10.4%). In group I, in 9 people, the primary focus was determined in the metaphyseal zone of the bone. X-ray examination and CT scan did not reveal any changes. Ultrasonography revealed changes in the metaphyseal zone of the bone in 4 patients. In group II, pathological bacteria were seeded in all cases and changes were found during MRI. We consider MRI and MBI of a bone fragment to be the most effective methods for early diagnosis of CSOs in long bones. X-ray, CT scan, ultrasound of the extremity and the Waldman test are of little significance. The use of the algorithm reduces the transition of CSO to the chronic form by up to 10%, and the number of «chronics» with metaphyseal localization of the process has decreased by 3 times.

Keywords: children, acute hematogenous osteomyelitis, diagnostic algorithm, treatment.

### Введение

Острый гематогенный остеомиелит (ОГО) представляет собой тяжелое гнойно-септическое заболевание, сопровождающееся осложненным течением с переходом в хронические формы, развитием различной ортопедической патологии и септического состояния с летальными исходами [1, 2]. По мере оптимизации и совершенствования диагностики и лечения ОГО септические осложнения и летальность снизились до 0,5–2,7% [3, 4]. В то же время хронизация процесса продолжает встречаться достаточно часто: от 5 до 40%, по данным различных источников [5–8]. Причиной осложненного течения ОГО можно считать нарушение алгоритма ранней диагностики, затрудняющего процесс оказания своевременной адекватной специализированной помощи [9, 10]. Диагностическим золотым стандартом ОГО является выделение микроорганизма, вызывающего причину заболевания, и широкое использование МРТ с контрастированием [8, 11]. Но, к сожалению, данные исследования на раннем этапе диагностики используются всего в 4% случаев [12]. При лечении больных ОГО также допускаются отклонения от оптимальных алгоритмов, что приводит к переходу болезни в более тяжелую форму, хронизации процесса, развитию различных осложнений [10–12]. Поэтому профилактика перехода острого гематогенного остеомиелита у детей в хроническую форму является актуальной и своевременной.

Целью исследования является поиск оптимального алгоритма ранней диагностики и лечения острого гематогенного остеомиелита длинных костей у детей для предотвращения осложненного затяжного течения заболевания.

### Материал и методы

В хирургическом отделении областной детской клинической больницы г. Ростова-на-Дону с 2012 года по 2021 год находились на лечении 398 детей с гематогенным остеомиелитом. Из наблюдения мы исключили детей в возрасте до 2 лет включительно с метаэпифизарным остеомиелитом, пациентов с ОГО плоских костей, костей стопы и кисти и больных с хроническим течением заболевания.

После проведенной выборки в исследовании оказалось 158 детей с острым гематогенным остеомиелитом, по половому признаку преобладали мальчики в соотношении 1:2. В первые трое суток от начала манифестации заболевания поступили

120 (76%) больных. Остальные 38 пациентов поступали в нашу клинику в различные сроки – от 4 до 10 дней от начала заболевания. Критерий позднего обращения однозначно, по мнению большинства авторов [1, 2, 4, 8–10], положительно влияет на хронизацию остеомиелита длинных костей у детей в возрасте от 3 до 16 лет. Поэтому таких больных также не включили в группу наблюдения. Таким образом, нами проведен анализ современных возможностей ранней диагностики и оптимального лечения острого гематогенного остеомиелита длинных костей в условиях областного специализированного клинического учреждения у 120 пациентов в возрасте от 3 до 16 лет.

Эти субъекты разделены нами на 2 группы по временному принципу обращения в областную детскую клиническую больницу: в первую группу вошли дети, поступившие на лечение в нашу клинику в период с 2012 по 2018 год (72 ребенка), а во вторую – с 2019 по 2021 год (48 больных) (табл.).

Патологический очаг в большинстве случаев обнаружен в длинных костях нижних конечностей: в бедренной кости у 50 (42%) больных, в большеберцовой кости – у 35 (29%) детей, в малоберцовой – у 7(6%). В длинных костях верхних конечностей диагностировано остеомиелитическое поражение у 28 наблюдений – плечевой кости у 17 (14%) детей и локтевой и лучевой костей – у 11 (9%) пациентов. Принципиального влияния на течение заболевания локализация патологического очага в нашем исследовании не оказывала. Поэтому уточнение групповой принадлежности данного показателя мы посчитали нецелесообразным.

Таблица

**Количественное распределение пациентов по группам в зависимости от методов обследования (n)**

Группы пациентов с ОГО	Контрольная 1-я группа (n)	Основная 2-я группа (n)
Методы обследования		
Клиническое обследование	72 (100%)	48 (100%)
Рентгенография костей	72 (100%)	48 (100%)
Лабораторное обследование	72 (100%)	48 (100%)
Посев крови на стерильность	41 (57%)	28 (58%)



УЗИ конечности	22 (30,5%)	35 (73%)
СКТ конечности	28 (39 %)	14 (29%)
МРТ конечности	—	26 (54,2%)
Измерение внутрикостного давления	23 (32%)	—
Посев внутрикостного содержимого	72 (100%)	48 (100%)
Микробиологическое исследование фрагмента кости	—	48 (100%)

**Примечание:**

контрольная группа – больные, поступившие в первые 3 суток в 2012–2018 гг.;  
основная группа – больные, поступившие в первые 3 суток в 2019–2021 гг.;  
n – количество пациентов;  
% применения методов обследования в группе.

Диагностика острого гематогенного остеомиелита проводилась на основе алгоритма, который включал в себя учет жалоб больного, данных анамнеза, достоверных клинических параметров, а также оценку результатов рентгенологического исследования, использование данных лабораторного и инструментального обследования.

Среди клинических признаков наиболее существенными для диагностики мы считаем жалобы на разной интенсивности боли в конечности, ограничение ее функции, наличие болевой контрактуры суставов, болезненности при осевой нагрузке на сегмент конечности и при поколачивании по кости. У части больных (59 (49%)) страдало общее состояние, температура тела поднималась до фебрильных цифр. Клиническое обследование проводили у всех пациентов обеих групп (табл.).

Несмотря на то, что достоверные рентгенологические признаки ОГО длинных трубчатых костей появляются на 3-й неделе от начала заболевания, мы согласны с мнением Тараканова В.А. и соавт. [10] о необходимости проведения рентгенографии пораженной конечности при первом обращении пациента для исключения переломов, костных опухолей, туберкулезного остита и т.п. Поэтому всем без исключения пациентам с подозрением на ОГО длинных костей была выполнена рентгенография пораженной кости по стандартной методике в 2 проекциях с захватом близлежащих суставов.

Лабораторное обследование включало общий анализ крови с обязательным исследованием СОЭ и тромбоцитов, СРБ, общий белок и белковые фракции, а также некоторые другие общеклинические исследования. Диагностику проводили у больных обеих групп при поступлении и в динамике. У части больных в обеих группах выполнен бактериальный посев крови на стерильность. УЗИ мягких тканей и суставов пораженной конечности с доплер-эффектом в первой группе выполнили в 22 наблюдениях, а во второй – у 35 пациентов. Проводили обследование линейным датчиком в первые часы поступления субъекта в клинику больницу. МРТ конечности в первой группе не выполняли, а во второй – у 26 детей. СКТ пораженного сегмента конечности проводили у 42 больных, причем в первой группе у 28 детей, а во второй – у 14.

Оперативные вмешательства, заключающиеся в проведении остеоперфорации пораженной кости,

выполнены у всех пациентов обеих групп. Во время вмешательства у 23 детей первой группы проводили измерение внутрикостного давления и у всех пациентов – бактериальный посев внутрикостного содержимого и определение чувствительности микрофлоры к антибиотикам. У всех больных 2-й группы проводили микробиологическое исследование костного фрагмента из пораженного сегмента конечности.

Всем пациентам проводили антибиотикотерапию остеотропными препаратами широкого спектра действия до получения результата бактериальных исследований, индивидуальную посиндромную терапию.

Исследования в группах больных проведены в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации и одобрены локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все пациенты, которых госпитализировали в клинику больницу, подписывали согласие на участие в клиническом исследовании, организованных на ее базе. Статистический анализ осуществлялся путем использования специализированной программы Statistica 10.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Соответствие нормальному распределению в группах проверяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные данные описывали с помощью среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Значимость различий между количественными показателями в группах определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Изучение корреляционных связей между признаками проводили с использованием критериев корреляции Спирмена и Пирсона. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение**

У больных первой группы переход в хроническую форму заболевания отмечен у 14 (19,4%) детей, а во второй группе – у 5 (10,4%). Интересным, с нашей точки зрения, является локализация патологического очага при хронизации процесса (в основном в метафизарной части кости). В первой группе из 14 пациентов с осложненным течением ОГО у 9 человек первичный очаг определялся в метафизарной зоне длинной кости или на границе метафиза и диафиза, что составило 2/3 всех больных с затяжным течением заболевания. У всех пациентов этой группы диагноз ставился на основе клинического обследования, изменений со стороны общего анализа крови в виде повышения количества лейкоцитов, сдвига формулы белой крови влево и повышения СОЭ, а также увеличения СРБ выше 10 мг/л. Рентгенографическое исследование никаких изменений в длинных костях не выявило. Скептическое отношение сложилось у нас и к СКТ. В интрамедуллярной фазе воспалительного процесса на начальном этапе ОГО значимых и достоверных изменений мы не обнаружили, несмотря на положительные оценки метода со стороны других авторов [9]. Посев крови на стерильность выполняли однократно у больных с высокой температурой и другими общими проявлениями заболевания. Но, к сожалению, ни в одном наблюдении патологические микроорганизмы в крови не были верифицированы. Из 22 проведенных УЗИ длинных трубчатых костей патологические изменения в первые 3 дня от начала заболевания обнаружены у 4 пациентов в метафизарной зоне кости в виде нечеткости, утолщения надкостницы метафиза, повышенной васкуляризации. Эти же

симптомы при сонографическом исследовании у детей с ОГО в раннем периоде описаны и другими авторами [13–15]. Хотя мы согласны с мнением немецких ученых [8], которые обращают внимание на значение субъективного мнения врача, проводящего ультразвуковое исследование. В этой группе у 23 больных проведено измерение внутрикостного давления в первые несколько суток от начала заболевания. Перфорация кости проводилась в диафизарной части кости или на границе метафиза и диафиза. Не во всех наблюдениях проба Вальдмана была положительной. Причин, на наш взгляд, может быть несколько: преобладание патологического процесса в метафизарной части кости; медленное развитие патологического процесса в интрамедуллярной фазе, вследствие которого количество внутрикостной воспалительной жидкости не образовалось в достаточном количестве; погрешности в проведении исследования. Так или иначе, данное исследование проводится под общим обезболиванием в условиях операционной, когда клинический диагноз уже поставлен и требуется хирургическое вмешательство. С целью дифференциальной диагностики ОГО длинных костей измерение внутрикостного давления как самостоятельный метод в условиях нашей больницы мы не проводили. Мы не согласны с мнением некоторых авторов [10], считающих метод Вальдмана ключом к успешной диагностике ОГО. Наоборот, считаем измерение внутрикостного давления исторической вехой в диагностике ОГО. Посев отделяемого из перфорационного отверстия в кости позволил в большинстве случаев определить рост золотистого стафилококка. У 13 (18%) больных первой группы роста микроорганизмов на питательной среде не было. Метициллинрезистентные штаммы золотистого стафилококка были диагностированы только в 3 (4,2%) наблюдениях. В остальных случаях высевались ассоциации микроорганизмов, эпидермальный стафилококк и некоторые другие бактерии.

Нами были учтены результаты анализа диагностических мероприятий в создании диагностического алгоритма для пациентов 2-й группы. У 26 больных старше 10 лет выполнено МРТ исследование пораженной конечности. Детям этой возрастной группы можно было выполнить данное исследование без использования наркоза. Некоторым из них требовалось пребывание одного из родителей в спецпомещении. Считаем МРТ очень эффективным методом исследования ОГО на ранних этапах. Диагностируется утолщение надкостницы, наличие патологической гидратации (трабекулярный отек при метафизарной локализации, увеличение объема внутрикостной жидкости, отек мягких тканей, синовит близлежащих суставов, появление жидкости в межмышечных пространствах) на T1-взвешенных и T2-взвешенных изображениях. Все это указывает на наличие воспалительных изменений в мягких тканях. У половины пациентов, которым выполнялось ультразвуковое исследование, обнаружены признаки, свидетельствующие о воспалительном процессе в костной ткани [15, 16]. При выполнении остеоперфорации пораженного участка кости у всех больных второй группы нами, кроме мазка содержимого костномозгового канала, был взят небольшой участок пораженной костной ткани с места предполагаемого патологического процесса и отправлен на микробиологическое исследование. Это позволило высевать патологические бактерии во всех наблюдениях, в т.ч. метициллин-

резистентные штаммы золотистого стафилококка у 10 (20,8%) больных.

Введение представленного алгоритма с 2019 года в работу отделения хирургии областной детской клинической больницы позволило уменьшить осложненное течение острого гематогенного остеомиелита в виде перехода в хроническую форму до 10%, а количество пациентов с хроническим остеомиелитом с метафизарной локализацией патологического процесса в длинных костях – снизить в 3 раза. Во второй группе только у 2 больных из 5 с хроническим течением гематогенного остеомиелита первичный очаг был выявлен в зоне метафиза.

## Выводы

1. Использование предложенного алгоритма диагностики позволило уменьшить осложненное течение ОГО в виде перехода в хроническую форму до 10%, а количество пациентов с хроническим остеомиелитом с метафизарной локализацией процесса снизить в 3 раза.
2. Наиболее эффективными методами ранней диагностики ОГО длинных костей является МРТ, особенно у детей с метафизарной локализацией патологического процесса, и МБИ костного фрагмента.
3. Рентгенография, СКТ, УЗИ конечности и проба Вальдмана менее значимы и в ранний период заболевания малоэффективны.
4. Основными методами лечения ОГО длинных костей являются ранняя остеоперфорация и дренирование кости, а также правильно подобранная и адекватная по срокам антибиотикотерапия.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки*

## Литература/References

1. Разин М.П., Минаев С.В., Скобелев В.А., Стрелков Н.С. Неотложная хирургия детского возраста: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015. 332 с. [Razin M.P., Minaev S.V., Skobelev V.A., Strelkov N.S. Neotlozhnaya khirurgiya detskogo vozrasta: Textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 332p. (In Russ.)]
2. Барская М.А., Кузьмин А.И., Терехина М.И., Мунин А.Г., Зброва Т.А., Осипов Н.Л. Острый гематогенный остеомиелит у детей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. Т.12. №7. С.1217-1219. [Barskaya M.A., Kuzmin A.I., Terekhina M.I., Munin A.G., Zbrova T.A., Osipov N.L. Acute hematogenous osteomyelitis in children. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;12(7):1217-1219. (In Russ.)]
3. Акберов Р.Ф., Лыуров Д.А., Сварич В.Г. Острый гематогенный остеомиелит у детей // Детская хирургия. 2016. Т.20. №4. С. 200–203. [Akberov R.F., Lyurov D.A., Svarich V.G. Acute hematogenous osteomyelitis in children. *Pediatric Surgery*. 2016;20(4):200–203. (In Russ.)]
4. Dartnell J., Ramachandran M., Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: a systematic review of the literature. *J. Bone Joint Surg. Br*. 2012;94(5):584-595. DOI: 10.1302/0301-620X.94B5.28523.
5. Peltola H., Pääkkönen M. Acute osteomyelitis in children. *N. Engl. J. Med*. 2014;370(4):352–360.
6. Jansson A., Jansson V., von Liebe A. Pediatric osteomyelitis. *Orthopäde*. 2012; 38(3): 283–294.

7. Chiappini E., Krzysztofak A., Bozzola E. et al. Risk factors associated with complications/sequelae of acute and subacute haematogenous osteomyelitis: an Italian multicenter study. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2018;16(4):351-358. DOI:10.1080/14787210.2018.1453357.

8. Willegger M., Kolb A., Windhager R., Chiari C. Acute haematogenous osteomyelitis in children: Diagnostic algorithm and treatment strategies. *Orthopäde.* 2017;46(6):541-556. DOI: 10.1007/s00132-017-3431-5.

9. Гисак С.Н., Шестаков А.А., Вечеркин В.А. и др. Ранняя диагностика острого гематогенного остеомиелита у детей с целью оптимизации его лечения // Детская хирургия. 2014. №5. С.28-32. [Gisak S.N., Shestakov A.A., Vecherkin V.A. et al. Early diagnosis of acute hematogenous osteomyelitis in children in order to optimize its treatment. *Children's surgery.* 2014;5:28-32. (In Russ.)]

10. Тараканов В.А., Надгериев В.М., Старченко В.М., и др. Оптимальные критерии ранней диагностики и лечения острого гематогенного остеомиелита у детей // Кубанский научный медицинский вестник. 2013;7(142):118-120. [Tarakanov V.A., Nadgeriev V.M., Starchenko V.M. et al. Optimal criteria for early diagnosis and treatment of acute hematogenous osteomyelitis in children. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2013;7(142):118-120. (In Russ.)]

11. Стрелков Н.С., Разин М.П. Гематогенный остеомиелит у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 160 с. [Strelkov N.S., Razin M.P. Gematogennyi osteomielit u detei. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 160 p. (In Russ.)]

12. Разин М.П., Аксельров М.А., Минаев С.В. и др. Клинико-микробиологические аспекты острого гемато-

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

13. De Ronde K.J., Giroto J.E., Nicolau D.P. Management of Pediatric Acute Hematogenous Osteomyelitis, Part I: Antimicrobial Stewardship Approach and Review of Therapies for Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, and *Kingella kingae*. *Pharmacotherapy.* 2018;38(9):947-966. DOI:10.1002/phar.2160.

14. Martin A.C., Anderson D., Lucey J., Guttinger R., Jacoby P.A., Mok T.J. et al. Predictors of outcome in pediatric osteomyelitis: five years experience in a single tertiary center. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016;35(4):387-391.

15. Эшонова Т.Д. Острый гематогенный остеомиелит у детей // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2016. №2. С. 146-152. [Eshonova T.D. Acute hematogenous osteomyelitis in children. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2016;2:146-152. (In Russ.)]

16. Razin M.P., Yusupov Sh.A., Shamsiyev J.A., Minaev S.V., Aksel'rov M.A., Agalakova T.B., Semakin A.S., Timofeev S.I. Peculiarities of the course of purulent-septic diseases in children of the Community of Independent States: a multicenter study. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2021;4(72):18-22. DOI 10.24412/2220-2021-4-18-22.

УДК:616-006.441:616.9:613.017.1

DOI 10.24412/2220-7880-2023-1-33-37

## ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО СТАТУСА И ЧАСТОТА ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Шардаков В.И., Назарова Е.Л., Фокина Е.С., Данилова И.Н., Коробов С.О.

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России», Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72), e-mail: vic-shardakov@mail.ru

**Цель работы:** оценить особенности иммунного статуса и частоту активации вирусов у пациентов с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями (ХЛПЗ). **Объект исследования:** 90 больных ХЛПЗ (65 – с хроническим лимфолейкозом и 25 – с неходжкинской лимфомой), у которых изучено состояние противовирусного иммунитета, а также определена частота встречаемости некоторых видов вирусных инфекций. Исследование концентрации цитокинов проводили в сыворотке крови. Анализировали взаимосвязь их уровней с количественными характеристиками клеточного и гуморального звеньев иммунитета. В качестве группы сравнения использовали данные, полученные у 50 здоровых людей – доноров крови и её компонентов. У больных выявлено снижение относительного числа CD3+, CD4+, CD8+ и CD16+-лимфоцитов, а также уровень некоторых цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИФН $\gamma$ ). На фоне ослабления иммунного ответа у пациентов наблюдалась реактивация преимущественно герпесвирусов, среди которых по своей частоте лидировали цитомегаловирус (16,3%) и в меньшей степени – вирусы простого герпеса I и II типов (8,3%), а также вирус Эпштейна – Барр (7,3%). В основе выраженной иммуносупрессии у больных ХЛПЗ, приводящей к инфекционным осложнениям вирусной природы, лежит совокупность факторов: снижение количественных показателей Т-звена иммунитета, ослабление цитокинсекретирующей функции иммунокомпетентных клеток и процессов антителообразования.

**Ключевые слова:** лимфопролиферативные заболевания, клеточный иммунитет, цитокины, иммуноглобулины, герпесвирусы.

## IMMUNE STATUS FEATURES AND VIRAL INFECTION FREQUENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS

Shardakov V.I., Nazarova E.L., Fokina E.S., Danilova I.N., Korobov S.O.



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

**The aim of the current research is to assess the immune status and frequency of virus activation in patients with chronic lymphoproliferative disorders (CLPD). 90 patients with CLPD (65 – with chronic lymphocytic leukemia and 25 – with non-Hodgkin's lymphoma) took part in the research. The patients' antiviral immunity was studied, and the frequency of certain types of viral infection occurrence was determined. The cytokine level in the blood serum was evaluated. The relationship between the cytokine levels and quantitative characteristics of the cellular and humoral immunity was analyzed. As a comparison group, data obtained from 50 healthy people – donors of blood and its components – were used. A decrease in the relative count of CD3+, CD4+, CD8+ and CD16+ lymphocytes, as well as levels of cytokines TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IFN $\gamma$  was revealed. On the background of weakened immunity, the patients experienced reactivation mainly of herpesviruses, among which cytomegalovirus was the most common (16.3%), and to a lesser degree herpes simplex virus types 1 and 2 (8.3%), as well as Epstein-Barr virus (7.3%). The following factors result in pronounced immunosuppression in patients with CLPD, leading to viral infection complications: a decrease in the quantitative features of the cellular immunity, weakening of the immunocompetent cells' function to produce cytokines and weakening of antibody formation processes.**

Keywords: lymphoproliferative disorders, cellular immunity, cytokines, immunoglobulins, herpesviruses.

### Введение

Среди заболеваний системы крови по своей частоте преобладают хронические лимфопролиферативные заболевания (ХЛПЗ) [1, 2]. Особенностью клинического течения данных гемобластозов является высокий процент инфекционных осложнений, которые связаны с формированием вторичной иммунной недостаточности уже на ранних этапах заболевания. Причиной столь быстрого ослабления иммунитета является появление клона малоактивных В-лимфоидных клеток, которые в процентном отношении начинают доминировать и вытеснять пул здоровых лимфоидных элементов [3, 4]. Кроме этого, опухолевые клетки, наряду с другими моноклеарами, секретируют ряд иммуносупрессивных пептидов, подавляющих нормальное функционирование иммунной системы и способствующих прогрессированию опухолевого роста [5, 6]. Совокупность этих факторов приводит к развитию вторичной иммунной недостаточности и возникновению у больных ХЛПЗ инфекционной патологии. Авторы [3, 7, 8] акцентируют внимание на увеличении числа случаев вирусных осложнений у таких пациентов, в частности реактивации прежде всего латентных вирусных инфекций семейства *Herpesviridae*, а также возможное обострение хронических вирусных гепатитов В и С [7, 9]. К сожалению, механизмы формирования иммунной недостаточности у больных ХЛПЗ в зависимости от вида патологии остаются до конца не изученными. Приводятся данные, что дисбаланс системного и локального цитокинового статуса лежит в основе тяжести и прогноза возможных инфекционных осложнений [10], однако каковы уровни цитокинов при отдельных формах заболевания и как сопряжена с ними частота вирусных инфекций – эти вопросы до конца не раскрыты.

Цель исследования – оценить особенности иммунного статуса и частоту активации вирусов у пациентов с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями.

### Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 90 больных ХЛПЗ, из них у 65 диагностирован хронический

лимфолейкоз (ХЛЛ), а у 25 пациентов выявлена диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома или лимфома из клеток мантии (НХЛ). Среди обследованных мужчин было 47 (52%), женщин – 43 (48%). Возраст больных варьировал от 43 до 61 года (медиана возраста составила 56 лет).

В лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии ФГБУН КНИИГиПК у наблюдаемых больных при поступлении в клинику, до проведения химиотерапии, определяли количественный состав основных субпопуляций лимфоцитов в лимфоцитотоксическом тесте с использованием моноклональных антител к CD3-, CD4-, CD8-, CD16-антигенам лимфоцитов (ООО «Вектор-Бест»). С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке периферической крови пациентов оценивали уровни иммуноглобулинов классов А, М, G, а также ряда цитокинов: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ .

В 2021 году для выявления в крови молекулярно-генетических маркеров вирусов герпеса (ДНК герпеса I и II типов – HSV1/2), цитомегаловируса (ДНК CMV), вируса Эпштейна – Барр (ДНК EBV), а также вирусов гепатита В (ДНК HBV) и С (РНК HCV) использовали полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени (ПЦР-РВ), что позволяло оценить число копий ДНК и РНК количественно, тогда как данные 2016 года были получены лишь при качественной ПЦР.

Группу сравнения составили 50 практически здоровых жителей Кировской области – доноров крови и ее компонентов, сопоставимых с больными по возрасту и полу.

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента с помощью пакета программ Microsoft Excel.

### Результаты и их обсуждение

При оценке состояния иммунореактивности у наблюдаемых больных прежде всего было обращено внимание на показатели клеточного иммунитета и содержание CD16+-клеток, которые составляют основу противовирусной резистентности (табл. 1).

Таблица 1

**Характеристика показателей клеточного иммунитета у больных ХЛПЗ (M $\pm$ m)**

Содержание лимфоцитов, %	Больные ХЛЛ (n=65)	Больные НХЛ (n=25)	Здоровые лица (n=50)	p
CD3+	43,0 $\pm$ 1,12*	44,7 $\pm$ 1,82*	64,5 $\pm$ 1,77	p<0,05



CD4+	24,1±0,86	25,5±1,22	38,2±2,84	p<0,05
CD8+	16,2±0,78	17,2±0,84	22,0±2,71	p<0,05
CD4/CD8	1,59±0,09	1,44±0,08	1,90±1,40	p=0,05
CD16+	18,1±1,15**	20,3±1,20	24,4±3,26	p<0,05

Примечание: различия статистически значимы при  $p<0,05$ ; \* – между показателями групп пациентов и здоровых лиц, \*\* – между показателями 1 группы и здоровых лиц.

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о том, что в обеих группах больных наблюдалось снижение относительного содержания CD3+-лимфоцитов, а также процента CD16+-клеток у пациентов ХЛЛ, оказавшихся ниже аналогичных показателей группы сравнения. Комплексная дисфункция адаптивного иммунитета у больных хроническим лимфолейкозом выявлена и другими авторами [11, 12].

У пациентов проведена оценка состояния

гуморального иммунитета, в частности, в периферической крови исследовались концентрации иммуноглобулинов G, A и M (табл. 2). Необходимо отметить, что относительное и абсолютное содержание В-лимфоцитов у пациентов, как правило, было выше показателей группы сравнения, поскольку лейкозные клетки несли иммунологические маркеры нормальных зрелых В-лимфоцитов, и, как результат, суммарный пул В-клеток был повышен.

Таблица 2

#### Характеристика концентрации иммуноглобулинов у больных ХЛЛЗ (M±m)

Показатель	Больные ХЛЛ (n = 65)	Больные НХЛ (n=25)	Здоровые лица (n = 50)	p
Иммуноглобулины, г/л				
– G	11,5±1,54	9,9±1,48	11,0±0,15	p>0,05
– A	2,1±0,31**	0,7±0,06	2,2±0,04	p>0,05
– M	1,2±0,16*	0,5±0,34*	1,56±0,04	p<0,05

Примечание: различия статистически значимы при  $p<0,05$ ; \* – между показателями групп пациентов и здоровых лиц, \*\* – между показателями групп больных.

На основании данных таблицы можно заключить, что у больных НХЛ наблюдались наиболее низкие показатели иммуноглобулинов A и M, в то же время концентрация IgG у пациентов ХМЛЗ значимых

отличий от показателей группы сравнения не имела.

Исследования включали анализ уровней спонтанной продукции цитокинов у обследуемых больных (табл. 3).

Таблица 3

#### Характеристика концентрации цитокинов в периферической крови больных ХЛЛЗ (M±m)

Исследуемые цитокины, пкг/мл	Больные ХЛЛ (n=65)	Больные НХЛ (n=25)	Здоровые лица (n=50)	p
ФНО-α	265,2±37,05*	239,7±33,52*	495,5±17,67	p<0,05
ИЛ-1β	310,5±52,12*	263,1±44,12*	575,4±15,34	p<0,05
ИЛ-2	14,4±1,21	24,8±1,66**	8,6±0,89	p>0,05
ИЛ-4	11,6±1,08	9,4±0,87	14,9±0,20	p>0,05
ИЛ-6	926,4±88,01	767,3±56,42	899,4±7,41	p>0,05
ИЛ-8	594,6±27,22	508,4±28,60	700,9±6,39	p=0,05
ИЛ-10	108,1±13,32*	68,4±7,02*	558,2±82,84	p<0,001
ИФН-α	12,7±1,41	16,6±1,38	18,8±0,21	p>0,05
ИФН-γ	26,2±6,48*	5,4±0,61**	69,5±9,03	p<0,001

Примечание: различия статистически значимы при  $p<0,05$ ; \* – между показателями групп пациентов и здоровых лиц, \*\* – между показателями групп больных.

Анализ уровней цитокинов с учетом характера заболевания показал, что у больных НХЛ наблюдалось существенное снижение концентрации ИФН-γ. Можно считать компенсаторным фактором увеличение у них уровня ИЛ-2, основного регулятора Т-клеточного иммунитета. В целом для больных ХЛЛЗ характерно снижение основных регулирующих цитокинов: ФНО-α, ИЛ-1β и ИФН-γ. Низкая концентрация последнего, скорее всего, связана со снижением числа CD3+-лимфоцитов – основных продуцентов данного цитокина. Общеизвестно, что ИФН-γ способен активи-

ровать специфический клеточный иммунитет через усиление пролиферации и созревания Th<sub>1</sub>-лимфоцитов, а также NK-клеток. Схожим эффектом обладает ФНО-α, потенцируя образование ИЛ-6 [13]. Полученные данные свидетельствуют о формировании у больных вторичной иммунной недостаточности, уже на уровне регуляторного звена.

Проведена сравнительная оценка частоты встречаемости маркеров вирусных инфекций у 90 больных ХЛЛЗ с использованием ПЦР в динамике (взяты показатели 2016 и 2021 гг.) (табл. 4).

Таблица 4

#### Распределение частоты выявления маркеров вирусных инфекций у больных ХЛЛЗ

Годы исследования	Виды маркеров вирусных инфекций				
	ДНК CMV	ДНК HSV1/2	ДНК EBV	ДНК HBV	ДНК HCV
2016 г.	10,9%	4,7%	0%	3,1%	3,1%
2021 г.	16,3%	8,3%	7,3%	2,9%	2,7%

Из приведенных в таблице данных видно, что среди тестируемых инфекций чаще выявлялись молекулярные маркеры герпесвирусов (ДНК цитомегаловируса, вируса простого герпеса и вируса Эпштейна – Барр), что согласуется с данными других авторов [3, 8, 14]. Реактивация этих вирусов подтверждалась колебаниями числа копий ДНК от 100 МЕ/мл до 6900 МЕ/мл, что, несомненно, осложняло течение и исход заболевания. В некоторых случаях, по данным литературы, требуются отмена противоопухолевой терапии и проведение интенсивного противовирусного лечения с использованием дополнительных медикаментозных средств [1]. В то же время приводятся данные, что фармакотерапия, например, ЦМВ-инфекции часто является неэффективной и токсичной, представляя собой тяжелое осложнение онкогематологических заболеваний [15]. Маркеры вирусов гепатитов В и С выявлялись в меньшем проценте случаев, чем у других исследователей. Так, Игнатова Е.Н. и соавт. у больных с заболеваниями системы крови выявляли ДНК HBV – у 7,72%, а РНК HCV – у 2,90% пациентов [9]. Необходимо отметить стабильность этих показателей в наших исследованиях за последние пять лет.

В работе проведена сравнительная оценка частоты тестируемых вирусных инфекций с учетом клинической формы ХЛЛЗ. Так, у больных НХЛ маркеры CMV и EBV выявлялись чаще, составляя 21,8% и 11,6% (у пациентов ХЛЛ – 14,1% и 5,2% соответственно).

Итак, проведенные исследования показали, что наличие опухолевого процесса в лимфоидной ткани, а также проведение химиотерапии приводят к формированию вторичной иммунной недостаточности, в основе которой лежат комбинированные нарушения, затрагивающие прежде всего специфические звенья иммунной защиты (дефект Т-клеточного иммунитета, значительные отклонения в цитокиновом статусе, снижение у больных ХЛЛ процентного содержания естественных киллерных клеток). В опубликованных ранее работах [16] показано, что дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса и переход его в терминальную стадию способствуют еще большему угнетению иммунореактивности пациентов и росту числа инфекционных осложнений.

## Выводы

1. У больных ХЛЛ и ХМЛ в основе формирования вторичной иммунной недостаточности лежит совокупность факторов: снижение числа клеток Т-звена иммунитета, низкий уровень IgM, низкая концентрация основных регулирующих цитокинов – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИФН- $\gamma$ , что приводит к ослаблению иммунореактивности пациентов и развитию у них инфекционных осложнений.

2. Выраженная иммуносупрессия с ослаблением противовирусного иммунитета повышает риск реактивации прежде всего герпесвирусных инфекций, среди которых преобладают цитомегаловирус и вирус простого герпеса I/II типа.

3. Внедрение в клиническую диагностику новых лабораторных методов, в частности ПЦР в ре-

жиме реального времени, позволило повысить чувствительность выявления маркеров герпесвирусных инфекций.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Волкова М.А. От рентгенотерапии до кэмпаса // Клиническая онкогематология. 2010. Т.3. №2. С. 209 – 210. [Volkova M.A. From radiotherapy to campas. *Klinicheskaya oncogematologiya*. 2010;3(2):209 – 210. (In Russ.)]
2. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am. J. Haematol*. 2013;88(9):803 – 816.
3. Волкова М.А. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2007. 1120 с. [Volkova M.A. *Klinicheskaya oncogematologiya: Medical Guide*. Moscow: Meditsina; 2007. 1120 p. (In Russ.)]
4. Виноградова Е.Ю., Варламова Е.Ю., Леках И.В. и др. Свободно циркулирующие и скрытые аутоантитела в сыворотке больных В-клеточными лимфатическими опухолями // Иммунология. 2008. №6. С. 370 – 372. [Vinogradova E.Yu., Varlamova E.Yu., Lekach I.V. et al. Freely circulating and hidden autoantibodies in the serum of patients with B-cell lymphatic tumors. *Immunologiya*. 2008; 3:370 – 372. (In Russ.)]
5. Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности // Цитокины и воспаление. 2004. Т.3. №1. С. 8-19. [Antonov V.G., Kozlov V.K. Pathogenesis of oncological diseases: immune and biochemical phenomena and mechanisms. Extracellular and cellular mechanisms of general immunosuppression and immune resistance. *Cytokines and Inflammation*. 2004;3(1): 8–19 (In Russ.)]
6. Жулай Г.А., Олейник Е.К. Регуляторные Т-клетки и канцерогенез // Иммунология. 2013. №1. С. 61 – 64. [Zhulay G.A., Oleynik E.K. Regulatory T– cells and carcinogenesis. *Immunologiya*. 2013; 1: 61 – 64. (In Russ.)]
7. Medina J., Garcia-Buey L., Moreno-Otero R. Hepatitis C virus-related extra hepatic disease – aetiopathogenesis and management. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2004;20:129 – 141.
8. Кашлакова А.И., Юрьев И.С., Тихомиров Д.С., Фидарова З.Т. и др. Частота выявления вируса герпеса человека VI типа у больных гемобластомами и депрессиями кроветворения // Гематология и трансфузиология. 2022. Т. 67. № 2. С. 216. [Kashlakova A.I., Yur'ev I.S., Tichomirov D.S., Fidarova Z.T. et al. Frequency of detection of human herpes virus type 6 in patients with hemoblastosis and hematopoietic depression. *Gematologiya i transfusiologiya*. 2022;67 (2): 216. (In Russ.)]
9. Игнатова Е.Н., Туполева Т.А., Гапонова Т.В. Маркеры вирусов гепатитов В и С у пациентов с заболеваниями системы крови при моно- и сочетанной формах инфекции // Гематология и трансфузиология. 2022. Т.67. №2. С.207. [Ignatova E.N., Tupoleva T.A., Gaponova T.V. Markers of hepatitis B and C viruses in patients with diseases

of the blood system in mono- and combined forms of infection. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2022; 67 (2): 207 (In Russ.)]

10. Иванис В.А., Маркелов Е.В., Скляр Л.Ф. Значение иммунных механизмов в патогенезе некоторых острых и хронических вирусных инфекций // Инфекция и иммунитет. 2011.Т.1. № 4. С.373 – 377. [Ivanis V.A., Markelov E.V., Sklyar L.F. The importance of immune mechanisms in the pathogenesis of some acute and chronic viral infections. *Infektsiya i immunitet*. 2011;1(4): 373-377 (In Russ.)]

11. Зотина Е.Н. Клинико-иммунологическая характеристика и факторы прогноза хронического лимфолейкоза в асимптоматической фазе: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Киров, 2015. 22 с. [Zotina E.N. Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika i faktory prognoza khronicheskogo limfoleikoza v asimptomaticheskoi faze [dissertation]. Kirov, 2015. 22. (In Russ.)]

12. Исаева Н.В., Зайцева Г.А., Докшина И.А. Характеристики иммунокомпетентных клеток у больных хроническим лимфолейкозом на этапе диагностики // Медицинская иммунология. 2015. Т.17. №6. С. 573 – 578. [Isaeva N.V., Zaitseva G.A., Dokshina I.A. Characteristics of immunocompetent cells in patients with chronic lymphocytic leukemia at the diagnostic stage. *Meditsinskaya immunologiya*. 2015; 17 (6): 573 – 578. (In Russ.)]

13. Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шуленин С.Н. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. М.: Эксмо. 2008. 496 с. [Kalinina N.M., Ketlinskiy S.A., Okovityy S.B., Shulenin S.N. Zabolevaniya immunnoi sistemy. *Diagnostika i farmakoterapiya*. Moscow: Exmo; 2008. 496 p. (In Russ.)]

14. Гаранжа Т.А., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Савченко В.Г. и др. Особенности диагностики инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, у пациентов со сниженным иммунитетом // Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией. 2011. №8. С.26 – 32. [Garanzha T.A., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Savchenko V.G. et al. Features of the diagnosis of infection caused by the Epstein-Barr virus, in patients with reduced immunity. *Spravochnik zaveduyushego kliniko-diagnosticheskoi laboratorii*. 2011;8:26 – 32 (In Russ.)]

15. Малеева А.В., Дроков М.Ю., Сердюк Я.В., Шакирова Н.Т. и др. Фенотипическое разнообразие специфических Т-лимфоцитов в клеточном продукте для терапии ЦМВ-инфекции // Гематология и трансфузиология. 2022. Т.67. №2. С.54–55. [Maleeva A.V., Drokov M.Yu., Serdyuk Ya.V., Shakirova N.T. et al. Phenotypic diversity of specific T-lymphocytes in a cell product for the treatment of CMV infection. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2022; 67(2):54 – 55 (In Russ.)]

16. Йовдий А.В. Состояние противовирусного иммунитета у больных неходжкинскими лимфомами: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. СПб, 2010. 23 с. [Yovdiy A.V. Sostoyanie protivovirusnogo immuniteta u bol'nykh nekhodzhhinskimi limfomami [dissertation]. St. Petersburg; 2010. 23 p. (In Russ.)]

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616.34-022.575.174.015.3

DOI 10.24412/2220-7880-2023-1-37-41

### РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TLR-4 В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИИ

Епифанцева Н.В., Витковский Ю.А., Мудров В.А.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия (672000, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, д. 39а), e-mail: en1608@yandex.ru

Толл-подобные рецепторы играют одну из ведущих ролей в адаптивном и врожденном иммунитете, участвуя в распознавании лиганд патогенов. Цель работы: определить влияние полиморфизма гена TLR-4 *ASP299GLY* на риск развития и клиническое течение острых кишечных инфекций. В исследовании приняли участие 62 пациента с диагнозом острая кишечная инфекция и 94 условно здоровых добровольца. Все участники были отобраны методом случайной выборки с соблюдением определенных критериев включения в исследование. Определение полиморфизма гена TLR-4 *ASP299GLY* осуществлялось методом ПЦР с использованием праймеров ООО «Литех» (г. С.-Петербург). При статистической обработке полученных результатов за основу принимались принципы Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендации «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). В результате работы установлено, что при однонуклеотидном полиморфизме *ASP299GLY* гена TLR-4 преобладал мажорный аллель *ASP* над рецессивным *GLY* в обеих исследуемых группах в соотношениях: 0,94:0,06 в 1 группе и 0,71:0,29 в группе контроля. В первой когорте 87% было представлено пациентами с гомозиготным вариантом – *299ASPASP* гена TLR-4, во второй когорте варианты –*299ASPASP* и –*299ASPGLY* распределились относительно равно (47,9% и 45,7%) (хи-квадрат=37,24, df=2, p<0,001). При сопоставлении клинической картины заболевания при наличии того или иного генетического полиморфизма TLR-4 выявлены некоторые отличия. А именно: у пациентов с гомозиготным вариантом –*299A/A* симптоматика заболевания проявлялась более ярко

с выраженным лихорадочно-интоксикационным и диспепсическим синдромами. Определение полиморфизма гена TLR-4 *ASP299GLY* может являться биомаркером предрасположенности индивидуума к заболеванию ОКИ и прогнозированию клинического течения инфекции.

Ключевые слова: полиморфизм, кишечные инфекции, Толл-подобные рецепторы.

## THE ROLE OF TLR-4 GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF INTESTINAL INFECTION

*Epifantseva N.V., Vitkovsky Yu.A., Mudrov V.A.*

Chita State Medical Academy, Chita, Russia (672000, Trans-Baikal Territory, Chita, Gorky St., 39 a), e-mail: en1608@yandex.ru

**Toll-like receptors play one of the leading roles in adaptive and innate immunity, participating in the recognition of pathogen ligands. Objective: to determine the effect of TLR-4 *ASP299GLY* gene polymorphism on the risk of development and clinical course of acute intestinal infections. The study involved 62 patients diagnosed with acute intestinal infection and 94 apparently healthy volunteers. All participants were randomly selected according to certain study inclusion criteria. Determination of the polymorphism of the TLR-4 *ASP299GLY* gene was carried out by PCR using primers of Litekh LLC (St. Petersburg). Statistical processing of the obtained results was based on the principles of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and the recommendations «Statistical Analysis and Methods in the Published Literature» (SAMPL). As a result of the work, it was found that with a single nucleotide polymorphism *ASP299GLY* of the TLR-4 gene, the major ASP allele prevailed over the recessive GLY in both studied groups in the ratios: 0.94:0.06 in group 1 and 0.71:0.29 in the control group. In the first cohort, 87% were represented by patients with the homozygous variant – *299ASPASP* of the TLR-4 gene, in the second cohort, the *-299ASPASP* and *-299ASPGLY* variants were distributed relatively equally (47.9% and 45.7%) (Chi-square = 37.24, df=2, p<0.001). When comparing the clinical picture of the disease in the presence of one or another TLR-4 genetic polymorphism, some differences were revealed. Namely, in patients with the homozygous variant *-299A/A*, the symptoms of the disease manifested themselves more clearly with pronounced febrile-intoxication and dyspeptic syndromes. Determination of the polymorphism of the TLR-4 *ASP299GLY* gene can be a biomarker of an individual's predisposition to AI disease and predict the clinical course of the infection.**

Keywords: polymorphism, intestinal infections, Toll-like receptors.

### Введение

Толл-подобные рецепторы являются ведущей сигнальной системой, ответственными за распознавание лиганд патогенов и координирующих иммунный ответ. TLRs являются активными регуляторами врожденного и адаптивного иммунитета, в высокой степени экспрессируя на иммунных клетках, обладающих активностью по надзору за микроорганизмами [1, 2]. В настоящее время изучено большое число Толл-подобных рецепторов, осуществляющих распознавание экзогенных и эндогенных лигандов. Одним из наиболее изученных клеточных рецепторов является TLR4, располагающийся в цитоплазматической мембране и ответственный за идентификацию поверхностных структур бактерий, вирусов и грибов [3]. При этом необходимо отметить, что чрезмерная активация TLR-4 и других TLR значительно индуцирует экспрессию цитокинов и провоспалительных молекул, что влияет на течение и исход заболевания [4].

Целью нашей работы являлось определить влияние полиморфизма гена TLR-4 *ASP299GLY* на риск развития и клиническое течение острых кишечных инфекций.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 62 человека с диагнозом острая кишечная инфекция (ОКИ), находившихся на лечении в Краевой клинической инфекционной больнице, и 94 условно здоровых добровольца (средний возраст 23,3±1,4). Диагноз кишечная инфекция был выставлен на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. При по-

становке диагноза учитывались характерные жалобы, эпидемиологический анамнез, клиническая картина заболевания с наличием лихорадочно-интоксикационного синдрома и поражения желудочно-кишечного тракта; специфические методы исследования включали в себя кал на кишечную группу, исследование кала методом ПЦР, исследование сыворотки крови методом РНГА с определением титра АТ. В результате проведенного исследования были выделены две группы. 1-ю группу составили 33 пациента с ОКИ (средний возраст 27,2±8,7) бактериальной этиологии. В 69,7% установлена сальмонеллезная инфекция, в 15,1% – шигеллез, в 6,1% – эшерихиоз ЭПКП, в 9,1% другие уточненные бактериозы. При этом в случаях посева кала на кишечную группу положительный результат получен в 48,5%: *Salmonella enteritidis* (7), *Salmonella typhimurium* (1), *Salmonella Salmonella* гр. С (1), *Shigella sonnei* (2), *Escherichia coli* ЭПКП (2), *Proteus vulgaris* (1), *Pseudomonas aeruginosa* (1), *Campylobacter* (1); при исследовании крови методом РНГА диагностический уровень антител преимущественно определялся во второй сыворотке, забранной в среднем на 7-й день, с момента первого забора, с нарастанием в 4 и более раз; в единичных случаях в первой сыворотке, забранной на 8-9-й день болезни, определялся уровень антител 1:200. 2-я группа представлена 29 пациентами (средний возраст 23,2±8,4) с вирусной диареей: методом ПЦР в 24,1% обнаружена РНК ротавируса типа А и в 75,9% выделили РНК норовируса. Критериями отбора включения в исследуемые группы являлись: возраст старше 15 лет; отсутствие другой острой патологии и/или перенесен-



ных инфекционных и неинфекционных заболеваний в течение месяца; наличие хронических заболеваний вне периода обострения, вне стадии декомпенсации; отсутствие беременности, периода лактации, исследуемые группы сопоставимы по возрасту.

Определение полиморфизма гена TLR-4 *ASP299GLY* осуществлялось методом ПЦР с использованием праймеров ООО «Литех» (г. С.-Петербург). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» с проведением реакции амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров.

При статистической обработке полученных результатов за основу принимались принципы Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендации «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [5]. Полученные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия хи-квадрат Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую исследуемую группу, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы [6]. Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовался критерий V Крамера, интерпретация значений которого проведена согласно рекомендациям «Rea&ParkerResearch» [7]. При расчете корреляционных связей использовали коэффициент Спирмена,  $r=-1+1$  ( $r=0,0,3$  – слабая связь,  $r=0,3,0,7$  – связь

средней силы,  $r=0,7,1$  – сильная связь; «+» – прямая связь, «-» – обратная связь).

Работа проводилась с соблюдением этических принципов согласно Хельсинкской декларации (2013): World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. World Medical Association.

### Результаты и их обсуждение

В основном острые кишечные инфекции являются самокупирующимися состояниями, часто не требующими назначения этиотропной терапии. Но в отдельных случаях заболевание, независимо от этиологического фактора, протекает тяжело с осложнениями и имеет затяжной характер течения, и это связано со многими как экзогенными, так и эндогенными факторами. Так, одним из таких эндогенных факторов является индивидуальный набор генов, отвечающих за распознавание патогенов и экспрессию молекул воспаления. Учитывая, что именно TLR-4 отвечают за распознавание лигандов кишечных патогенов, имеющих в своей основе липополисахариды, белковые оболочки, мы решили установить влияние полиморфизма гена TLR-4 в промоторной зоне *ASP299GLY* на риск развития ОКИ и особенности течения заболевания. После контакта с инфекционным агентом количество рецепторов на мембране клетки увеличивается, и это способствует более эффективному распознаванию лигандов микроорганизмов. При этом необходимо учитывать, что с возрастом число рецепторов уменьшается, а также активность Толл-подобных рецепторов зависит от многих факторов, таких как сниженная экспрессия, нарушения в распознавании лигандов, генетический полиморфизм [8].

Таблица 1

Частота генотипов полиморфизма гена TLR-4 *ASP299GLY*

Ген	ОНП	Генотип	Исследуемые группы			Статистическая значимость
			1-я группа (n=33)	2-я группа (n=29)	3-я группа (n=94)	
TLR-4	ASP299GLY	ASPASP	84,8% (28/33)	93,1% (27/29)	47,9% (45/94)	Хи-квадрат=37,96 df=6 p<0,001
		ASPGLY	15,2% (5/33)	6,9% (2/29)	45,7% (43/94)	
		GLYGLY	0 (0/33)	0 (0/29)	6,4% (6/94)	

В результате работы установлено, что при одонуклеотидном полиморфизме (ОНП) *ASP299GLY* гена TLR-4 преобладал мажорный аллель *ASP* над рецессивным *GLY* в соотношениях: 0,92:0,08 в 1-й группе, 0,96:0,04 – во 2-й группе и 0,71:0,29 – в группе контроля. При этом необходимо отметить, что, несмотря на доминирование гиперпродуктивного аллеля, как в исследуемых группах, так и в группе контроля среди заболевших ОКИ преимущественно были пациенты с гомозиготным вариантом –299*ASPASP* гена TLR-4: 85% при бактериальных ОКИ и 93% при вирусных ОКИ; в то время, как среди здоровых людей варианты –299*ASPASP* и –299*ASPGLY* распределились относительно равно (47,9% и 45,7%) (хи-квадрат=37,96, df=6, p<0,001) (табл. 1). Коэффициент Крамера равен 0,31, что подтверждает умеренную связь. Таким образом, можно с уверенностью сказать, что носительство гиперпродуктивного аллеля *ASP* в гомозиготном варианте –299*ASPASP* в случае как бактериальных, так и вирусных диарей повышает риск развития острых кишечных инфекций при встрече с патогеном. С целью построения оптимальной диагностической модели был проведен ROC анализ с построением ROC кривой. Определение

чувствительности позволяет проводить раннее прогнозирование возможности возникновения заболевания: чем выше чувствительность, тем эффективнее прогнозирование патологического процесса на ранних этапах. Специфичность направлена на исключение заболевания. Построение ROC кривой позволило наглядно оценить доминирование несущего признака в общем числе носителей исследуемого признака [6]. В нашем случае чувствительность регистрировалась в пределах 0,87, специфичность – 0,52 (AUC – 0,70, CI – 0,63–0,77, p<0,001) (рис.), что подтверждает хороший уровень эффективности прогнозирования риска развития ОКИ в зависимости от генетического полиморфизма TLR-4 –299 *A/G*.

В научной литературе как российских, так и зарубежных авторов имеются работы по изучению влияния полиморфизма TLR-4 –299*ASP/GLY* на риск и течение различных заболеваний. Например, при изучении влияния полиморфизма TLR-4 –299*ASP/GLY* у пациентов с мозговым инсультом установлено преимущественное носительство гомозиготного варианта по доминантному аллелю *ASP*, в то время как в группе контроля наличие полиморфизма гена распределилось почти в равной степени между нормозиготным и гете-

розиготным вариантами [9]. А избыточная экспрессия TLR-4 усугубляет течение аутоиммунных заболеваний, в то время как дефицит TLR-4 облегчает тяжесть заболевания, но не исключает риск его возникновения [10]. Другие авторы отмечают наличие корреляции между генетическим полиморфизмом TLR-4 –299ASP/GLY с доминированием мажорного аллеля А и риском развития колоректального рака среди азиатов с повышением уровня белка TLR-4 в данной группе [11]. Все это подтверждает роль полиморфизма гена Толл-подобного рецептора 4 в развитии различных заболеваний и его влияние на клинические проявления.

Анализ клинической картины острых кишечных инфекций бактериальной и вирусной этиологии, исходя из генетического полиморфизма TLR-4 –299ASP/GLY, установил влияние генетического полиморфизма TLR-4 –299ASP/GLY на выраженность симптоматики заболевания. Течение заболевания в исследуемых группах среди носителей мажорного аллеля Asp генотипа –299ASP/ASP характеризовалось более выраженной лихорадочно-интоксикационным синдромом с лихорадкой до 38 °С±0,8, головной болью, плохим сном и отсутствием аппетита. Диспепсический синдром в 1 группе проявлялся в 57% случаев тошнотой, в 29% многократной рвотой и 100% диареей в среднем до 6 раз в сутки не более 4 дней; у пациентов с вирусной диареей частота стула достигала 7–8 раз в сутки, в среднем до 4 дней, заболевание сопровождалось

82% тошнотой и в 45% – многократной рвотой. В то время, как у носителей варианта –299ASP/GLY клиническая картина в обеих группах была менее выражена, наблюдалась субфебрильная лихорадка в пределах 37,2 °С±0,7, поражение ЖКТ проявлялось преимущественно диареей, тошнота и рвота отмечались только в первые сутки заболевания (табл. 2).



Рис. Площадь под ROC кривой

**Клиническая картина у пациентов с ОКИ в зависимости от полиморфизма гена –299 ASP/GLY Toll-4**

Таблица 2

	Бактериальные ОКИ		Вирусные ОКИ	
	Генотип Asp/Asp Toll-4 (n=28)	Генотип Asp/Gly Toll-4 (n=5)	Генотип Asp/Asp Toll-4 (n=27)	Генотип Asp/Gly Toll-4 (n=2)
лихорадочно-интоксикационный синдром	T – 37,9±0,8	T – 37,2±0,7	T – 38,1±0,8	T – 37,2±0,6
	слабость, нарушение сна, головная боль, снижение аппетита			
тошнота	В 57% (16/28)	нет	В 81,5% (22/27)	нет
рвота	28,6% (8/28), 3 раза/сутки	нет	44,4% (12/27), 2 раза/сутки	нет
диарея	4–7 раз/сутки в среднем 4 дня	3–5 раз/сутки	6–8 раз/сутки	2–5 раз/сутки в среднем 2 дня
метеоризм	+/-	-	+/+	+/-

Установлена прямая корреляционная связь средней силы между выраженностью клинических

симптомов заболевания и наличием генетического полиморфизма –299A/A (p≤0,05) (табл. 3).

**Корреляция между полиморфизмом гена –299 ASP/GLY Toll-4 и клинической картиной (p≤0,05)**

Таблица 3

	Бактериальные ОКИ		Вирусные ОКИ	
	Генотип ASP/ASP Toll-4 (n=28)	Генотип ASP/GLY Toll-4 (n=5)	Генотип ASP/ASP Toll-4 (n=27)	Генотип ASP/GLY Toll-4 (n=2)
лихорадочно-интоксикационный синдром	0,503	0,525	0,476	-
диарея	0,496	0,5	0,513	-
тошнота	0,654	0,625	0,674	-
рвота	0,658	1	0,662	-

Таким образом, наличие генотипа –299ASP/ASP оказывает влияние на выраженность клинических проявлений заболевания. Следовательно, мы можем предполагать, что паттерн аллеля ASP не только значительно повышает риск заболевания острыми кишечными инфекциями, но и определяет яркость клинической картины заболевания.

**Выводы**

1. Наличие доминантного аллеля А генетического полиморфизма TLR-4 ASP299GLY определяет риск развития острой кишечной инфекции с наибольшей частотой в группе с полиморфизмом гена –299 A/A.

2. У пациентов с полиморфизмом гена –299ASP/ASP TLR-4 отмечаются наиболее выраженные клинические проявления заболевания.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература /References

1. Miyake K. Innate immune sensing of pathogens and danger signals by cell surface Toll-like receptors. *Semin Immunol.* 2007;19(1): 3–10. DOI: 10.1016/j.smim.2006.12.002. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17275324/> (accessed 10.05.2022).

2. Богодухова Е.С., Байке Е.Е. Полиморфизм генов Toll-подобных рецепторов как возможный фактор предрасположенности к развитию туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. 2018. Т 96. № 9. С. 11-16. [Bogodukhova E.S., Baika E.E. Polymorphism of genes of Toll-like receptors as a potential factor of predisposition to tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2018;96(9):11-16. (In Russ.)] DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-11-16.

3. Isik Z., Leblebici A., Demir Karaman E., Karaca C., Ellidokuz H., Koc A. et al. In silico identification of novel biomarkers for key players in transition from normal colon tissue to adenomatous polyps. *PLoS ONE* 2022;17(4): e0267973. DOI: 10.1371/journal.pone.0267973 Available at: URL:<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0267973> (accessed 10.05.2022).

4. Okun E., Griffioen K.J., Lathia J.D., Tang S.C., Mattson M.P. et al. Toll-like receptors in neurodegeneration. *Brain Res Rev.* 2009;59(2): 278–292. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.09.001. Available at: URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18822314/>(accessed 10.05.2022).

5. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and method in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing.* 2016; 5(3): 31-36. DOI: 10.18243/eon/2016.9.7.4 Available at: URL:<https://journal.emwa.org/statistics/statistical-analyses-and-methods-in-the-published-literature-the-sampl-guidelines/> (accessed 07.05.2022).

6. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследова-

ниях с помощью пакета программ SPSS // Забайкальский медицинский вестник. 2020. №1. С. 151-163. [Mudrov V.A. Statistical analysis algorithms of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik.* 2020; 1: 151-163. (In Russ.)]

7. Rea L., Parker R. Designing and conducting research. 4th Edition. *San-Francisco: Jossey-Bass,* 2014. 353 p.

8. Тюкавкина С.Ю., Лабушкина А.В., Оксенюк О.С. Роль Toll-подобных рецепторов в иммунопатогенезе нефропатий // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2017. №1. С. 17-26. [Tyukavkina S.Yu., Labushkina A.V., Oksenyuk O.S. The role of Toll-like receptors in the immunopathogenesis of the nephropathies with fibrosis. *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii.* 2017;1:17-26. (In Russ.)] Доступно по: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-toll-podobnyh-retseptorov-v-immunopatogeneze-nefropatii>. Ссылка активна на 02.06.2022.

9. Крохалева Ю.А., Страмбовская Н.Н. Носительство генетического полиморфизма Толл-рецепторов и концентрация IL-1 $\beta$ , IL-6 в плазме крови у больных мозговым инсультом // Успехи современного естествознания. 2015. № 7. С. 7-11 [Krokhaleva Yu.A., Strambovskaia N.N. Nositel'stvo geneticheskogo polimorfizma TOLL-retseptorov i kontsentratsiya IL-1 $\beta$ , IL-6 v plazme krovi u bol'nykh mozgovym insul'tom. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2015;7:7-11. (In Russ.)] Доступно по: URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35479>. Ссылка активна на 02.06.2022.

10. Freeley S.J., Giorgini A., Tulone C., Popat R.J., Horsfield C. et al. Toll-Like Receptor 2 or Toll-Like Receptor 4 Deficiency Does Not Modify Lupus in MRL1 pr Mice. *PLoS ONE* 2013;8(9): e74112. DOI:10.1371/journal.pone.0074112 Available at: URL:<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0074112> (accessed 30.05.2022)

11. Li X.X., Sun G.P., Meng J., Li X., Tang Y.X. et al. Role of Toll-Like Receptor 4 in Colorectal Carcinogenesis: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2014; 9(4): e93904. DOI:10.1371/journal.pone.0093904 Available at: URL:<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0093904> (accessed 30.05.2022).

УДК 576.53

DOI 10.24412/2220-7880-2023-1-41-45

## СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ВЫДЕЛЕНИЯ МОНОНУКЛЕАРОВ ИЗ КОСТНОГО МОЗГА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

*Пестрикова А.О., Попонина Е.А., Бутолина М.А., Исаева Н.В., Минаева Н.В., Зорина Н.А., Фокина Е.С.*

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России», Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72), e-mail: [pestrikova.work@gmail.com](mailto:pestrikova.work@gmail.com)

**Применение мезенхимальных стромальных клеток (МСК) для научных исследований и клеточной терапии требует их выращивания в достаточных количествах in vitro. В качестве источника предшественников МСК в настоящее время наиболее часто используется костный мозг. Выделение фракции мононуклеаров из костного мозга возможно несколькими способами. Целью данного исследования является сравнение градиентного и седиментационного методов выделения мононуклеаров из костного мозга, предназначенных для дальнейшего получения МСК. В настоящей работе проведено сравнение результатов выделения мононуклеаров у 25 здоровых лиц и 45 больных множественной миеломой с применением градиента плотности Lympholite-N и 0,2%-ного раствора метилцеллюлозы. Последующий посев в питательную среду позволяет получить первичную культуру МСК. Проведены расчет эффективности выделения мононуклеаров, а также оценка функциональной активности выделенных клеток путем определения количества колониеобразующих единиц фибробластов. Морфологические признаки полученной культуры и иммунофенотипическая характеристика клеток соответствовали минимальным критериям отнесения их к МСК, которые установлены Международным обществом клеточной терапии. Эффективность фракционирования костного мозга с применением обоих методов сопоставима у здоровых лиц, тем не менее колониеобразующая способность клеток выше при исполь-**



зовании градиента плотности. У больных множественной миеломой предпочтителен метод выделения мононуклеаров с применением метилцеллюлозы.

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, мононуклеары, градиент плотности, метилцеллюлоза.

## METHODS FOR ISOLATION OF BONE MARROW MONONUCLEAR CELLS FOR OBTAINING MESENCHYMAL STROMAL CELLS: COMPARATIVE ANALYSIS

*Pestrikova A.O., Poponina E.A., Butolina M.A., Isaeva N.V., Minaeva N.V., Zorina N.A., Fokina E.S.*

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, Kirov, Russia (610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya St., 72), e-mail: pestrikova.work@gmail.com

The use of mesenchymal stromal cells (MSCs) for research and cell therapy requires their cultivation in sufficient quantities in vitro. Bone marrow is currently the most common source of MSC precursors. There are several ways to isolate mononuclear cell fraction from the bone marrow. This study is aimed to compare two MSC separation techniques, density gradient separation and sedimentation methods for the isolation of mononuclear cells from the bone marrow. In this study we compare results of isolation of mononuclear cells in 25 healthy individuals and 45 patients with multiple myeloma using Lympholite-H density gradient and 0.2% methylcellulose solution. Subsequent seeding of the obtained cells allows to get a sufficient number of MSCs. We have evaluated the efficiency of mononuclear cell isolation and the functional activity of isolated cells by determining the number of colony-forming units of fibroblasts. The morphological features of the obtained culture and the immunophenotypic characteristics of the cells meet the minimum criteria defined by International Society for Cellular Therapy for classifying them as MSCs. Both methods of bone marrow fractionation show efficiency in healthy individuals, but colony-forming ability is higher with density gradient centrifugation. The isolation of mononuclear cells using methyl-cellulose is preferable in multiple myeloma patients.

Keywords: mesenchymal stromal cells, mononuclear cells, density gradient, methylcellulose.

### Введение

Красный костный мозг (КМ) содержит гемопоэтические и стромальные клетки. Гемопоэтические клетки за счет способности к неограниченной пролиферации и дифференцировке обеспечивают поддержание и обновление пула форменных элементов крови. Клетки стромы костного мозга представлены остеобластами, адипоцитами, эндотелиальными клетками кровеносных сосудов, гладкомышечными клетками, перицитами, фибробластами стромы, создают микроокружение стволовых кроветворных клеток.

Предшественниками всех видов клеток, необходимых для образования стромы и поддержания эффективного кроветворения, являются мезенхимальные стромальные клетки (МСК) [1, 2]. МСК могут быть выделены из жировой ткани, костного мозга, периферической крови, пупочного канатика, пульпы зуба, синовиальной оболочки, амниотической жидкости. В костном мозге МСК присутствуют в небольшом количестве (0,001–0,01%), тем не менее он часто используется в качестве их источника [3].

В настоящее время существует большое количество направлений использования МСК в клинической практике, в том числе в онкогематологии. Их применение возможно при гипофункции трансплантата гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). МСК способны ускорить процесс приживления введенных ГСК и, соответственно, восстановление гемопоэза за счет создания оптимального стромального микроокружения [4]. Благодаря своим иммуномодулирующим свойствам МСК также нашли применение в лечении реакции «трансплантат против хозяина» после пересадки аллогенных ГСК [5].

Культивирование МСК в условиях *in vitro* позволяет нарабатывать и заготавливать требуемые количества клеток. Материал для культивирования МСК получают путем разделения на градиенте плот-

ности и методом спонтанной седиментации. К мононуклеарам КМ относятся лимфоциты, субпопуляция моноцитов и бластные гемопоэтические клетки.

Принцип разделения клеток крови и костного мозга в градиенте плотности, основанный на различиях в величине плавучей плотности форменных элементов крови, был описан в 1968 г. Vouum A. При центрифугировании в градиентном растворе клетки крови перемещаются в пробирке до тех пор, пока не достигнут области градиента, где их плавучая плотность равна плотности среды [6]. При этом плавучая плотность мононуклеаров меньше, чем таковая величина используемого градиента, поэтому данные клетки располагаются над ним. Гранулоциты и эритроциты, имеющие большую плавучую плотность, в процессе центрифугирования опускаются на дно пробирки [7].

В качестве градиента плотности для разделения клеток крови можно использовать смесь фикола с рентгеноконтрастными веществами с высокой плотностью, например урографин или верографин. Фиколл – фирменное название синтетического высокомолекулярного сополимера сахарозы и эпихлоргидрина. В исследованиях используют 6,1%-ный или 9,0%-ный растворы фикола с молекулярной массой 400 кДа. Фиколл в данной смеси выступает как агент, агрегирующий эритроциты, а рентгеноконтрастные вещества с высокой плотностью необходимы для создания изотоничности и плотности 1,077 г/см<sup>3</sup>, необходимой для выделения лимфоидных клеток человека.

Седиментационный метод выделения мононуклеаров основан на различиях скорости спонтанного оседания форменных элементов крови в среде высокомолекулярных полимеров, например метилцеллюлозы, декстрана-60, 10%-ного раствора гидроксиэтилкрахмала или 3%-ного раствора желатина. Полимер способствует агрегации эритроцитов в «монетные столбики», которые в силу более высокой



плотности опускаются на дно пробирки. Гранулоциты имеют высокую плотность в связи со значительным содержанием гранул, они также эффективно осаждаются при инкубации с метилцеллюлозой. Различная эффективность выделения мононуклеаров может быть обусловлена неодинаковой скоростью осаждения отдельных фракций ядерных клеток [8, 9].

Получение МСК играет важную роль в исследованиях стромы при множественной миеломе (ММ). ММ – злокачественное заболевание, обусловленное трансформацией В-лимфоцитов, пролиферирующих в интрамедуллярных пространствах костного мозга. Существуют исследования, доказывающие участие элементов стромы КМ в развитии патологического процесса, поэтому МСК являются потенциальной мишенью для разработки клеточных препаратов. На основе способности МСК мигрировать к опухолевому очагу возможно их использование для доставки противоопухолевых агентов. Также есть варианты нацеливания эндогенных МСК специальными агентами на направленную остеогенную дифференцировку *in vivo* [10, 11].

Вопрос выбора метода выделения мононуклеаров в зависимости от особенностей исходного образца КМ недостаточно изучен, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель работы: сравнение градиентного и седиментационного методов выделения мононуклеаров из костного мозга, предназначенных для дальнейшего получения МСК.

Задачи работы:

1. Оценить содержание ядродержащих клеток (ЯСК) в исходном материале.
2. Определить эффективность методов выделения мононуклеаров КМ у здоровых лиц и больных ММ.
3. Изучить колониеобразующую способность полученных мононуклеаров.

### Материал и методы

Мононуклеары выделяли из КМ пациентов с диагнозом ММ, получавшим лечение на базе ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России в период с 2018 по 2021 гг. (n=45), возраст варьировал от 38 до 80 (медиана 57) лет. Количество мужчин – 21, женщин – 24. Пациенты к моменту взятия КМ прошли от 2 до 13 курсов VCD, от 1 до 5 курсов PAD, от 2 до 7 VRD и 1–2 курса винорелбина. Полный ответ на проведенную терапию наблюдался у 8 больных, частичный ответ – у 24, прогрессия – у 1. Исследован материал КМ от доноров ГСК с 2018 по 2021 гг. (n=25), возраст составил от 14 до 48 (медиана 30) лет. Количество мужчин – 16, женщин – 9. КМ получали путем аспирации из задней ости подвздошной кости. Материал отбирался в пробирку с транспортной средой Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (StemCells Technologies, Канада), содержащей гепарин (Sigma, 2 ед./мл) в качестве антикоагулянта. Объем КМ, полученного от пациентов во время миелоэкспузии под общим наркозом, составил от 8 до 42 (медиана 20) мл (из них 5–10 мл транспортной среды). Объем КМ от доноров – от 15 до 90 (медиана 42) мл (10 мл транспортной среды).

Выделение мононуклеаров методом градиентного центрифугирования с применением Lympholite-N (Cedarline, Канада) осуществляли путем наслаивания всей порции взятого в исследование костного мозга на градиент в объемном соотношении 2:1 соответственно и последующего центрифугиро-

вания при 400 g в течение 20 мин. После центрифугирования извлекали средний слой ядерных клеток и градиента, находящийся между верхним прозрачным слоем плазмы и нижним плотным слоем эритроцитов. Отмывание клеток от градиента производили питательной средой DMEM путем трехкратного центрифугирования при 90g в течение 10 мин и ресуспендирования полученного осадка.

Процедура выделения мононуклеаров методом седиментации включала в себя смешивание образца с 0,2%-ным раствором метилцеллюлозы (Acros Organics, Бельгия) в объемном соотношении 2:1. Пробу инкубировали в течение 1 часа при температуре 20–25 °С. После разделения образца на два слоя, собирали верхний слой, содержащий фракцию мононуклеаров. Полученные клетки отмывали питательной средой DMEM от остаточных количеств полимера двухкратным центрифугированием при 90g в течение 10 мин.

Подсчет концентрации ядерных клеток в исходном образце и после выделения мононуклеаров осуществляли унифицированным методом с использованием уксусной кислоты в камере Горяева (микроскоп лабораторный тринокулярный Micros, Австрия) [12]. Для сравнения способов выделения мононуклеаров определяли эффективность каждого из них. Под эффективностью понимали отношение количества выделенных мононуклеаров к общему числу ЯСК в образце КМ, выраженное в процентах.

Культивирование МСК осуществляли в полной питательной среде следующего состава: среда  $\alpha$ Minimum Essential Medium Eagle (StemCells Technologies, Канада), богатая тромбоцитами плазма (4%), гепарин, L-глутамин 2 мМ (StemCells Technologies, Канада). Культуру МСК инкубировали при температуре 37 °С в атмосфере 5%-ного углекислого газа (CO<sub>2</sub>-инкубатор Sanyo MCO-5AC, Япония). На 14-е сутки культивирования производили подсчет КОЕ-Ф с использованием инвертированного микроскопа MC-700 (I) Micros (Австрия). После процесса культивирования производилось определение иммунофенотипических характеристик полученных клеток методом лазерной проточной цитометрии (BD FACS Canto II, США). Оценивалась экспрессия молекул CD44, CD73, CD90, CD105, CD34, CD45, CD117, HLA-DR.

Результаты представляли в виде медианы и квартилей. Для сравнения групп использовали непараметрический критерий Манна – Уитни, различия считали значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены характеристики КМ пациентов и доноров.

Таблица 1

#### Характеристики исходных образцов костного мозга

Показатель	Больные ММ (n=45)	Доноры (n=25)
Концентрация ЯСК в исходном образце, $\times 10^6$ /мл	8,0* (4,9; 10,7)	19,5* (10,8; 23,4)
Общее количество ЯСК в исходном образце, $\times 10^6$ /мл	156,8* (78,4; 277,5)	522,9* (390,0; 924,5)

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

Исходные образцы КМ больных ММ и здоровых лиц отличались по концентрации ядерных клеток, в группе пациентов клеточность КМ была ниже ( $p=0,018$ ), медиана составила 8,0 (4,9; 10,7)  $\times 10^6$ /мл против 19,5 (10,8; 23,4)  $\times 10^6$ /мл у доноров. При транспортировке исходной пробы в среде происходит разбавление образца КМ в 1,7 раза для пациентов и в 1,3 раза – для доноров. Низкая концентрация ядерных клеток в КМ пациентов с ММ может быть следствием многократных курсов химиотерапии в анамнезе.

Результаты сравнения методов выделения мононуклеаров на градиенте плотности и седиментацией в обеих группах представлены в табл. 2.

Эффективность выделения мононуклеаров из КМ доноров не зависела от применяемого способа. Как на градиенте плотности, так и с применением метилцеллюлозы получены сопоставимые результаты (49,8% против 46,9% соответственно,  $p=0,727$ ). У больных эффективность выделения МНК на Lympholite-H ниже, чем при использовании 0,2%-ного раствора метилцеллюлозы (42,7% против 51,3%,  $p=0,042$ ). Выделение мононуклеаров способом седиментации из КМ пациентов с ММ по эффективности сопоставимо с результатами, полученными при выделении МНК из КМ здоровых лиц.

Таблица 2

**Показатели эффективности градиентного и седиментационного методов выделения мононуклеаров**

Показатель	Градиентный		p	Седиментационный		p
	Больные ММ (n=15)	Доноры (n=17)		Больные ММ (n=30)	Доноры (n=8)	
Количество ЯСК в исходном образце $\times 10^6$ /мл	8,0* (5,9; 10,9)	19,5* (11,4; 23,4)	0,002	7,9* (4,5; 10,3)	14,4* (11,8; 22,7)	0,013
Эффективность, %	42,7* (28,6; 53,0)	49,8 (41,2; 61,5)	0,090	51,3* (33,6; 69,1)	46,9 (41,6; 57,4)	0,816

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

При микроскопировании культур, полученных после посева выделенной фракции, отмечались вытянутые клетки веретеновидной формы с небольшим количеством отростков и высокой адгезивной способностью к пластику. По данным иммунофенотипирования первичных культур, не менее 95% клеток экспрессировали в высокой степени CD44, CD73, CD90, CD105, вместе с этим отсутствовали или экспрессировались в низкой степени маркеры гемопоэтических клеток (CD34, CD45, CD117 и HLA-DR). Перечисленные выше признаки позволяют определить культуры клеток как мезенхимальные в соответствии с минимальными критериями, определенными Международным обществом клеточной терапии.

Проведено сравнение функциональной активности клеток, полученных разными методами выделения. Медиана КОЕ-Ф после посева фракции мононуклеаров, выделенной при помощи градиента плотности, равнялась 10,95 на  $1 \times 10^6$  мононуклеаров, а для культур, полученных из мононуклеаров с применением метилцеллюлозы, – 8,65 на  $1 \times 10^6$  мононуклеаров. Различия статистически не значимы ( $p=0,775$ ).

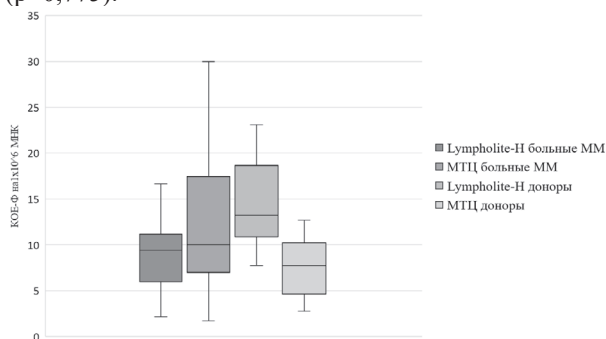


Рис. Сравнение количества КОЕ-Ф, полученных после посева МНК, выделенных разными методами из КМ больных ММ и доноров

Для мононуклеаров, выделенных из КМ больных ММ, отсутствует зависимость колониеобра-

зующей способности от метода получения. Так, значение КОЕ-Ф в случае применения градиента плотности ( $n=15$ ) – 9,40 КОЕ-Ф на  $1 \times 10^6$  мононуклеаров; а при использовании метилцеллюлозы ( $n=30$ ) – 10,65 КОЕ-Ф на  $1 \times 10^6$  мононуклеаров (рис.). Различия статистически не значимы ( $p=0,267$ ).

Для КМ доноров статистически значимо выше значение КОЕ-Ф после посева фракции мононуклеаров, выделенных на градиенте плотности Lympholite-H в сравнении с клетками, полученными при использовании метилцеллюлозы (13,25 КОЕ-Ф на  $1 \times 10^6$  мононуклеаров против 7,74 КОЕ-Ф на  $1 \times 10^6$  мононуклеаров соответственно,  $p=0,027$ ).

Проведена оценка времени выполнения каждого из методов. Фракционирование КМ на градиенте плотности составило от 140 до 160 (медиана 150) мин. Время получения мононуклеаров с применением метилцеллюлозы занимало от 110 до 130 (медиана 120) мин. Таким образом, применение обоих методов в практике сопоставимо по временным затратам.

**Выводы**

1. При сравнении эффективности двух методов выделения мононуклеаров из КМ доноров – с применением градиента плотности Lympholite-H и 0,2%-ного раствора метилцеллюлозы – получены сопоставимые результаты. Для выделения МНК из КМ больных ММ предпочтителен метод с применением раствора 0,2%-ной метилцеллюлозы.

2. Колониеобразующая активность клеток, выделенных из КМ доноров в результате применения градиента плотности, оказалась статистически значимо выше значения КОЕ-Ф, полученных методом седиментации на 0,2%-ном растворе метилцеллюлозы, поэтому первый способ выделения у здоровых лиц является оптимальным. Количество КОЕ-Ф, полученных в результате посева МНК, выделенных из КМ больных ММ, сопоставимо для обоих методов.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Samsonraj R.M., Raghunath M., Nurcombe V. et al. Concise Review: Multifaceted Characterization of Human Mesenchymal Stem Cells for Use in Regenerative Medicine. *Stem Cells Translational Medicine*. 2017;6(12):2173-2185.
2. Бигильдеев А.Е. Устройство и регуляция отдела стволовых мезенхимных клеток: автореф. дис. <...> докт. биол. наук. Москва; 2017. 270 с. [Bigil'deev A.E. Ustroistvo i regulyatsiya otdela stvolovykh mezenkhimnykh kletok [dissertation]. Moscow; 2017. 270 p. (In Russ.)]
3. Мезен Н.И. Стволовые клетки: учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2014. 62 с. [Mezen N.I. Stvolovye kletki: Manual. Minsk: BSMU; 2014. 62 p. (In Russ.)]
4. Кривенко С.И., Дедюля Н.И., Селезнева Е.А. и др. Подготовка и характеристика трансплантата мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани для совместного введения с аллогенными гемопоэтическими стволовыми клетками пациентам при онкогематологических заболеваниях // Медицинские новости. 2012. №11. С. 82-84 [Krivenko S.I., Dedyulya N.I., Selezneva E.A. et al. Preparation and description of adipose-derived mesenchymal stem cells' transplants for cotransplantation with hematopoietic stem cells in therapy of hematologic malignancies disorders. *Medical News*. 2012;11:82-84. (In Russ.)]
5. Zhao K., Liu O. The clinical application of mesenchymal stromal cells in hematopoietic stem cell transplantation. *J. Hematol. Oncol*. 2016;9:46-54.
6. Boyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. *Scand. J. Clin. Lab. Investig*. 1968;21(97):1-9.
7. Патент РФ на изобретение №2496871C1/27.10.2013. Бюл. № 30. Осутин С.В., Немков А.С., Белый С.А. Способ выделения стволовых клеток из костного мозга для внутрисосудистого введения. [Patent RUS №2496871C1/27.10.2013. Byul. №30. Osutin S.V., Nemkov A.S., Belyy S.A. Sposob vydeleniya stvolovykh kletok iz kostnogo mozga dlya vnutrisosudistogo vvedeniya. (In Russ.)]
8. Walasek M., Os R. Hematopoietic stem cell expansion: challenges and opportunities. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol 1266, No 1 (August 17), 2012: 138-150
9. Лимфоциты: Методы. Пер. с англ. / Под ред. Дж. Клауса. М.: Мир, 1990. 30с. [J. Klaus, editor. Limfotsity: Metody. Moscow: Mir; 1990. 30p. (In Russ.)]
10. Семенова Н.Ю., Чубарь А.В., Енукашвили Н.И. и др. Перестройка ключевых элементов стромального микроокружения костного мозга при множественной миеломе // Вестник гематологии. 2020. №1. С.15-21. [Semenova N.Yu., Chubar' A.V., Enuakashvili N.I. et al. Reconstruction of key elements of the stromal microenvironment of the bone marrow in multiple myeloma. *Bulletin of Hematology*. 2020;1:15-21. (In Russ.)]
11. Xu S., Veirman D.K., Becker D. et al. Mesenchymal stem cells in multiple myeloma: a therapeutical tool or target? *Leukemia* 32, 2018; 1500-1514.
12. ОФС.1.7.2.0008.15. Определение концентрации микробных клеток. Государственная фармакопея Российской Федерации. М.: Минздрав России, 2018. II том, с. 2788-2790. [OFS.1.7.2.0008.15. Opredelenie kontsentratsii mikrobykh kletok. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. Moscow: Ministry of Health of Russia; 2018. Vol. II. P. 2788-2790. (In Russ.)]

УДК 616.31-001.4

DOI 10.24412/2220-7880-2023-1-45-50

## ТЕМПЕРАТУРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АЛЬТЕРАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 445±40 НМ И 810±10 НМ

Романенко Н.В., Тарасенко С.В., Суворов А.Ю., Джиджавадзе С.В., Деревянкин А.А.

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2), e-mail: romanenko.natalia@gmail.com

**В статье представлены результаты экспериментального исследования, проведенного с целью определения возможностей применения в клинической стоматологической практике новой лазерной технологии голубого света длиной волны 445±40 нм, излучение которого характеризуется особенностью препарирования мягких тканей бесконтактным способом. Объектом изучения были 24 половозрелые лабораторные крысы-самцы породы WISTAR. В процессе исследования установлено, что при формировании разреза слизистой оболочки полости рта лазерным излучением длиной волны 445±40 нм нагрев тканей достигает 59 °С (max), что значительно ниже показателя температуры – 81 °С (max), определенного при формировании разреза слизистой оболочки полости рта лазерным излучением длиной волны 810±10 нм (p<0,001). Рассечение эпителиального слоя клеток слизистой оболочки полости рта при воздействии лазерным излучением длиной волны 445±40 нм начинало происходить при температуре 47,08±0,996 °С, что достоверно (p<0,001) ниже показателя, полученного при использовании лазерного излучения длиной волны 810±10 нм (56,33±4,21 °С). Средние значения температуры тканей в области линии операционных разрезов, созданных лазерным излучением длиной волн 445±40 нм и 810±10 нм, составили 52,4±4,2 °С и 63,6±7,4 °С соответственно. Полученные результаты указывают на безопасность инновационной лазерной технологии голубого света.**

Ключевые слова: диодный лазер, лазерное излучение длиной волны 810±10 нм, лазерное излучение длиной волны 445±40 нм, температурные показатели, голубой лазер.



## TEMPERATURE EFFECT OF 445±40 NM AND 810±10 NM LASER RADIATION ON THE ORAL MUCOSA

Romanenko N.V., Tarasenko S.V., Suvorov A.Yu., Djidjavadze S.V., Derevyankin A.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia (119991, Moscow, Trubetskaya St., 8, building 2), e-mail: romanenko.natalia@gmail.com

The article presents the results of an experimental study conducted in order to determine the possibilities of using novel blue light laser (445±40 nm) for dental application, the radiation of which is characterized by a feature of soft tissues in a contactless way. This light has specific properties and may interact with tissues and materials. The object of the study was 24 sexually mature laboratory male rats (WISTAR). The research showed that when exposed to laser radiation with a wavelength of 445±40 nm, the temperature of the tissues increased up to 59 °C (max), which is significantly lower than in the case with 810±10 nm Laser radiation ( $p<0.001$ ) (81 °C (max)). The dissection of the oral mucosal epithelial cells when exposed to low-intensity laser radiation began to occur at a temperature of 47,08±0,996 °C, which is significantly ( $p<0.001$ ) below the indicator obtained by using laser radiation with a wavelength of 810±10 nm (56,33±4,21 °C). The average value of the tissue temperature in the cut line made by laser radiation with the wavelength of 445±40 nm and 810±10 nm, was 52,4±4,2 °C and 63,6±7,4 °C, respectively. The results obtained indicate that the novel blue light laser technology is safe and efficient.

Keywords: diode laser, laser radiation with a wavelength of 810±10 nm, laser radiation with a wavelength of 445±40 nm, temperature indicators, blue laser.

### Введение

В современной медицинской практике инструменты альтерации биологических тканей характеризуются высоким качеством и представлены большим разнообразием технологий: хирургическим скальпелем, радиоволновым ножом, методикой криохирургии, ультразвуковым хирургическим скальпелем, электрокоагулятором, плазменным скальпелем, лучом лазера... Многолетний мировой клинический опыт указывает на преимущество лазерных технологий при выполнении разреза в области мягких и твердых тканей и формировании операционного поля [1, 2, 3].

В стоматологическую практику лазерные технологии были внедрены более 30 лет назад – в 1990 году. В настоящее время для препарирования слизистой оболочки полости рта широко используются диодные полупроводниковые лазеры с длиной волны инфракрасного спектра света. У данных аппаратов передача лазерного излучения от источника к биологической ткани осуществляется с помощью кварцевого волокна, стенки которого имеют покрытие, удерживающее волновой поток внутри волокна. Для выполнения разреза слизистой оболочки полости рта лазерным излучением необходимо инициировать кончик оптоволокну диодного полупроводникового лазерного аппарата. Данная процедура заключается в создании серии точечных контактов кончика оптоволокну с мишенью: изделием из пробкового дерева или листом копировальной бумаги темного цвета, или таблеткой активированного угля [4]. При инициации кончика оптоволокну на его поверхности формируется пленка из продукта горения – углерода, который является активным поглотителем лазерного излучения любой длины волны [5].

Основным видом взаимодействия лазерного излучения с биологической тканью является фототермическое явление, при котором лазерная энергия трансформируется в тепловую [5]. Степень выраженности тепловой реакции тканей на лазерное излучение в большей степени зависит от содержания воды в ткани и от способности ткани к нагреву [5]. Также выраженность термического эффекта определяется

длиной волны лазерного излучения, режимом и мощностью лазерного излучения, продолжительностью воздействия на ткани, типом световода и расстоянием последнего до обрабатываемого участка [6].

Препарирование мягких тканей излучением диодных полупроводниковых лазеров длиной волны 810±10 nm, 940±10 nm и 980±10 nm возможно только контактным способом [7]. Технические особенности данной процедуры влекут за собой значительное повышение температуры тканей в области операционного поля [8]. По данным ряда авторов, показатели температуры могут достигать значений 200 °C, 400 °C, 600 °C, 1000 °C и 1100 °C [5, 6, 9, 10].

Предположительно, уменьшить степень выраженности термического повреждения тканей возможно при использовании неиницированного стекловолокна и бесконтактного способа рассеивания тканей. Таким преимуществом обладает инновационная технология голубого лазера – нового представителя фотонных систем с длиной волны 445±40 nm.

Активной средой голубого лазера является полупроводниковый материал, состоящий из смеси нитрида галлия (GaN) и нитрида индия (InN), обозначаемый как InGaN [11]. Лазерное излучение голубого света поглощается гемоглобином, водой и меланином.

Актуальным представилось изучение особенностей работы новой технологии – blue laser – при препарировании слизистой оболочки полости рта.

Целью настоящего исследования явилось определение температурных показателей при формировании линейного разреза слизистой оболочки полости рта лазерным излучением длиной волны 445±40 nm бесконтактным способом и неиницированным волоконном.

### Материал и методы

Нами проведено изучение динамики температуры тканей при формировании разреза слизистой оболочки полости рта лазерным излучением диодных полупроводниковых аппаратов длиной волны 810±10 nm и 445±40 nm. В качестве источника лазерного излучения длиной волны 445±40 nm использовали опытный



образец диодного полупроводникового лазера производства НТО «ИРЭ-Полус» (Россия). Воздействие лазерным излучением длиной волны  $810 \pm 10$  nm проводили с использованием аппарата PICASSO LITE производства компании AMD LASERS (США), сертифицированного на территории РФ.

Определение температуры ( $t^{\circ}$ ) в области операционного разреза осуществляли контактным способом с применением цифрового термометра ТЦ-1200 производства компании ООО «ИзТех» (Россия). Прибор предназначен для проведения глубоких и поверхностных прецизионных измерений. Цифровой термометр состоит из первичного преобразователя температуры (датчика) и электронного цифрового измерительного блока. Отображение результатов измерений температуры осуществляется на жидкокристаллическом дисплее. Диапазон измерений температуры поверхностных тканей соответствует ГОСТу 6651–2009 (ГОСТ Р. 8.625–2006).

Щуп цифрового термометра устанавливали в точке начала операционного разреза и перемещали вдоль разреза, формирующегося при воздействии излучением диодного полупроводникового лазерного аппарата, отступив на 1 мм от кончика оптоволоконка. Значения, отображаемые на дисплее, фиксировали в журнале регистрации данных.

В данном экспериментальном исследовании объектом изучения послужили 24 половозрелые лабораторные крысы-самцы породы W1STAR массой от 180 до 250 граммов. Лабораторных крыс содержали в условиях вивария согласно правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований, принятых в Российской Федерации (ГОСТ Р 50258–92, ГОСТ 351000.3–96 и 51000.4–96). Манипуляции с лабораторными животными проводили согласно стандартам надлежащей клинической практики [Good Clinical Practice] и принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964). Все животные имели санитарные паспорта. Проведение медицинских манипуляций одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России 7 октября 2021 года (Протокол ЛЭК № 17–21).

Перед выполнением линейного разреза слизистой оболочки полости рта с целью общего обезболивания лабораторным крысам внутримышечно вводили препараты золетил (тилетамин гидрохлорид) и золазепам гидрохлорид производства компании Virbac, Франция) из расчета 5 мг/кг массы животного и Ксила (ксилазина гидрохлорид производства компании Interchemie, Нидерланды) из расчета 0,2 мл/кг массы животного. Для уточнения дозы обезболивающего средства каждое животное взвешивали, а затем математически определяли необходимое количество вводимых препаратов.

Лабораторные животные случайным образом были разделены на 2 равные группы по 12 особей.

В основной группе (12 лабораторных крыс) линейный разрез слизистой оболочки в области нижнего свода преддверия полости рта проводили с применением лазерного аппарата с длиной волны  $445 \pm 40$  nm бесконтактным способом, при мощности лазерного излучения – 0,7 W при постоянном режиме (CW) и неиницированным волокном диаметром 400 мкм. Расстояние от кончика световода до поверхности десны составляло 0,5–1 мм.

В группе сравнения (12 лабораторных крыс) линейный разрез слизистой оболочки в области нижнего свода преддверия полости рта выполнялся с применением лазерного аппарата с длиной волны  $810 \pm 10$  nm контактным способом, при мощности лазерного излучения 0,7 W при импульсном режиме (PW) и инициированным волокном диаметром 400 мкм.

Для точности разреза и предупреждения вибрации свободной части оптоволоконка последнее выступало из металлической втулки аппликатора на 4 мм. Оптоволоконно освобождали от защитного покрытия также на длину в 4 мм. Таким образом, в просвете металлической втулки аппликатора оптоволоконно находилось в защитном футляре, что также не позволяло свободной части оптоволоконка быть подвижной. Движение оптоволоконка вдоль операционной раны выполняли со скоростью 3 мм/сек., что позволяло за полторы секунды сформировать разрез длиной 5 мм.

При выполнении операционного разреза слизистой оболочки полости рта в каждом случае в течение полутора секунд на дисплее цифрового термометра 4 раза менялось значение температурного показателя.

Для формирования разреза слизистой оболочки полости рта бесконтактным способом технология голубого лазера требует удержания кончика световода в позиции начала линии операционного рассечения тканей в течение 2–3 секунд. После формирования точечного дефекта в области эпителия выполняли линейное движение со скоростью 3 мм/сек. Период, при котором лазерное излучение было активировано, но видимого повреждения тканей не происходило, назвали периодом адаптации. Таким образом, показатели температуры, установленные нами при воздействии лазерным излучением длиной волны  $445 \pm 40$  nm, были разделены нами на 2 операционные стадии: период адаптации и период альтерации слизистой оболочки полости рта. В течение периода адаптации на дисплее цифрового термометра значение температурных показателей менялось 7 раз.

Статистическую обработку проводили с помощью среды программирования R v.4.1. Дизайн исследования предполагал оценку результатов термометрии при формировании разреза слизистой оболочки полости рта воздействием лазерного излучения длиной волны  $810 \pm 10$  nm контактным способом и при формировании разреза слизистой оболочки полости рта воздействием лазерного излучения длиной волны  $445 \pm 40$  nm бесконтактным способом. Для объективной оценки сравнительный анализ температурных показателей в области разреза осуществляли между данными, полученными при воздействии лазерным излучением длиной волны  $810 \pm 10$  nm, и данными периода альтерации слизистой оболочки полости рта при воздействии лазерным излучением длиной волны  $445 \pm 40$  nm.

Для каждого этапа оценивали распределение показателей (минимум, 1-, 2.5-, 10-, 25-, 50- (медиана), 75-, 90-, 97.5-, 99-процентили, максимум), среднее значение и стандартное отклонение, а также 95%-ный доверительный интервал (ДИ) среднего значения и медианы. Величина порогового значения соотносилась с границами рассчитанных 95% ДИ, а также со значениями полученных распределений при термометрии. Уровень значимости при проведении сравнительного и регрессионного анализов соответствовал 0,05.

Для количественных показателей с помощью теста Шапиро – Уилка определяли характер рас-

пределения, а также среднее значение, стандартное отклонение, медиану, межквартильный интервал, минимальное и максимальное значения. Для категориальных и качественных признаков определяли долю и абсолютное количество значений.

Сравнительный анализ для нормально распределенных количественных признаков проводили на основании t-теста Уэлча (2 группы) или ANOVA (более 2 групп) с последующим попарным сравнением групп; для ненормального распределенных количественных признаков – с помощью U-критерия Манна – Уитни (2 группы) или критерия Краскела – Уоллиса (более 2 групп) с последующим попарным сравнением групп.

Сравнительный анализ категориальных и качественных признаков проведен с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, в случае его неприменимости – с помощью точного теста Фишера.

**Результаты и их обсуждение**

При формировании линейного разреза слизистой оболочки полости рта воздействием излучения диодного полупроводникового лазера ткани операционного поля подвергаются нагреву. Температурные показатели, установленные нами при формировании линейного разреза слизистой оболочки полости рта лазерным излучением длиной волны 810±10 nm, представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Температурные показатели альтерации слизистой оболочки полости рта при воздействии лазерным излучением длиной волны 810±10 nm**

Показатель	Валидные, N	M±sd	Медиана и размахи	Min	Max	Тест Шапиро – Уилка, значимость
Temperature	48	63,6±7,4	63,0 [59,0; 69,0]	51,0	81,0	0,2651885

В табл. 2 представлены температурные показатели, установленные нами при формировании линей-

ного разреза слизистой оболочки полости рта лазерным излучением длиной волны 445±40 nm.

Таблица 2

**Температурные показатели альтерации слизистой оболочки полости рта при воздействии лазерным излучением длиной волны 445±40 nm**

Показатель	Валидные, N	M±sd	Медиана и размахи	Min	Max	Тест Шапиро – Уилка, значимость
Temperature	48	52,4±4,2	53,0 [48,8; 56,0]	46,0	59,0	0,0136151

При воздействии лазерным излучением длиной волны 445±40 nm рассеяние эпителиального слоя клеток слизистой оболочки полости рта начинало происходить при температуре 47,08 ± 0,996 °C, что достоверно (p<0,001) ниже такого же показателя, полученного нами при использовании лазерного излучения длиной волны 810±10 nm (56,33 ± 4,21 °C).

Дополнительно нами проанализированы показатели температуры слизистой оболочки полости рта в период, при котором лазерное излучение длиной волны 445±40 nm было активировано, но видимого повреждения тканей не происходило (период адаптации) (табл. 3).

Таблица 3

**Температурные показатели слизистой оболочки полости рта в области воздействия лазерным излучением длиной волны 445±40 nm (период адаптации)**

Показатель	Валидные, N	M±sd	Медиана и размахи	Min	Max	Тест Шапиро – Уилка, значимость
Temperature	84	36,4±5,2	36,0 [32,0; 40,2]	28,0	48,0	0,0043516

Распределение температуры в зависимости от способа воздействия лазерным излучением и длины

волны явилось ненормальным (значимость критерия Шапиро – Уилка p<0,005) (табл. 4).

Таблица 4

**Температурные показатели слизистой оболочки полости рта в области воздействия лазерным излучением длиной волны 445±40 nm и 810±10 nm**

Показатель	810±10 nm	445±40 nm период адаптации	445±40 nm стадия альтерации	Значимость, p	Распределение	N1	N2	N3
Temperature				<0,001	Ненормальное	48	84	48
Mean ± sd	63,6±7,4	36,4±5,2	52,4±4,2					
Median [25%; 75%]	63,0 [59,0; 69,0]	36,0 [32,0; 40,2]	53,0 [48,8; 56,0]					

\*критерий Краскела – Уоллиса

При попарном сравнении показателей трех групп анализа данные значимо различались между собой

(критерий U Манна – Уитни, поправка на множественные сравнения по Holm) (табл. 5). Наивысший показа-

тель выявлен нами при воздействии лазерным излучением длиной волны 810±10 nm контактным способом и иницированным волокном. Минимальный показа-

тель определен нами при воздействии на слизистую оболочку полости рта лазерным излучением длиной волны 445±40 nm в период адаптации.

Таблица 5

**Попарное сравнение температурных показателей трех групп анализа данных**

Попарное сравнение	Group 1	Group 2	p. adj
Сравнение	445±40 nm период адаптации	445±40 nm период альтерации	p<0,001
Сравнение	445±40 nm период адаптации	810±10 nm	p<0,001
Сравнение	445±40 nm период альтерации	810±10 nm	p<0,001

\*с поправкой на множественные сравнения по Holm

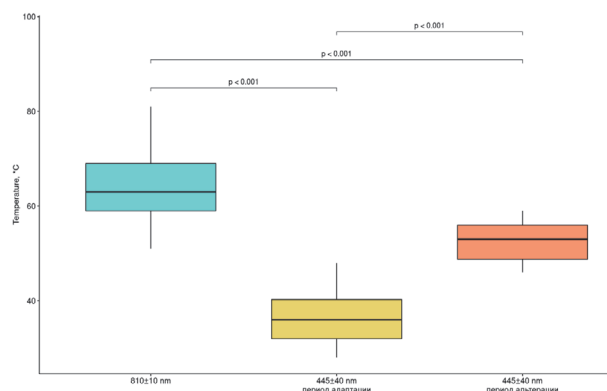


Рис. Сравнительная оценка температурных показателей трех групп анализа данных

Повышение температуры биологических тканей вызывает в них определенные обратимые и необратимые процессы, влекущие за собой денатурацию белков, испарение воды, коагуляцию и некроз. Степень термического воздействия на ткани зависит от температуры режущего инструмента и скорости, с которой режущий инструмент передвигается в мягких тканях.

Необратимые процессы наблюдаются при повышении температуры тканей до 60 °C и выше [5]. По мнению Victor Dremín и коллег, необратимые процессы возникают уже при температуре 50 °C [12].

По данным Mohammad Ali Ansari и коллег, повышение температуры тканей более чем на 5 °C вызывает разрушение химических связей и изменение структуры клеточных мембран [13]. Исследователями лаборатории Shahid Beheshti University (Тегеран, Иран) установлена линейная зависимость между показателем температуры и изменениями в ткани [13].

Serpo I. Niemelä и коллегами установлено, что повышение температуры в области операционной раны до 43,6 °C вызывает гибель отдельных микроорганизмов [14].

Согласно результатам исследований A.L. McKenzie, при повышении температуры выше 60 °C происходит денатурация белка. При температуре 100 °C из подлежащей ткани испаряется вода [15]. Этот процесс называется абляцией. При повышении температуры выше 200 °C отмечается полная дегидратация тканей и начинается процесс горения [5]. Важно осуществлять температурный контроль в области операционного поля, что является возможным при регулировании мощности лазерного излучения и выборе импульсного режима лазерного излучения.

Иницированный кончик гибкого световода при контактом способе препарирования слизистой оболочки полости рта разогревается до высокой температуры, что нередко вызывает его обугливание. Это препятствует прохождению лазерного излучения по волокну, при этом отмечается еще большее повышение температуры. Препятствие для прохождения лазерного излучения по волокну создает и белковый продукт, который фиксируется на кончике оптоволоконна при его работе и контакте с мягкими тканями. При несвоевременном очищении кончика стекловолконна от продуктов горения наблюдаются термический ожог и выраженный коагуляционный некроз тканей, что является причиной болевого синдрома у пациентов в ранний послеоперационный период.

При формировании разреза слизистой оболочки полости рта лазерным излучением длиной волны 445±40 nm неиницированным волокном бесконтактным методом температура в области операционного поля не превышала 59 °C (табл. 2), что свидетельствует о незначительном термическом воздействии на ткани. При данных показателях температуры наблюдается десквамация эпителия и незначительный коагуляционный некроз слизистой оболочки полости рта.

При воздействии на слизистую оболочку полости рта лазерным излучением длиной волны 445±40 nm неиницированным волокном бесконтактным методом температурные показатели в зоне альтерации тканей были достоверно ниже при сравнении со значениями, зафиксированными нами при воздействии лазерным излучением длиной волны 810±10 nm (p<0,001).

Полученные результаты указывают на безопасность лазерного излучения длиной волны 445±40 nm и позволяют планировать клинические исследования.

**Выводы**

1. Бесконтактный способ и применение неиницированного оптоволоконна при формировании операционного разреза слизистой оболочки полости рта вызывает менее выраженное повышение температуры тканей при сравнении с контактным способом и применением иницированного оптоволоконна.

2. Использование лазерного излучения длиной волны 445±40 nm в качестве инструмента альтерации является методом выбора при препарировании слизистой оболочки полости рта.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Гуторова А.М. Сравнительный анализ репаративных процессов в зависимости от метода хирургического лечения: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. М.: Сеченовский университет, 2019. 147 с. [Gutorgova A.M. Sravnitel'nyi analiz reparativnykh protsessov v zavisimosti ot metoda khirurgicheskogo lecheniya [dissertation]. Moscow: Sechenov University; 2019. 147 p. (In Russ.)]
2. Трунин Д.А., Вырмаскин С.И., Афанасьев В.В. Опыт применения лазеров для вестибулопластики в периимплантатной зоне // Медико-фармацевтический журнал «Пuls». 2021. Т. 23. №6. С. 87–92. [Trunin D.A., Vyrmaskin S.I., Afanas'ev V.V. Experience of using lasers for vestibuloplasty in pery-implant area. *Medical and Pharmaceutical Journal «Pulse»*. 2021; 23(6): 87–92 (In Russ.)] DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-6-87-92.
3. Kaur M., Sharma Y.P.D., Singh P., Sharma S., Wahi A. (2018) Comparative evaluation of efficacy and soft tissue wound healing using diode laser (810 nm) versus conventional scalpel technique for second-stage implant surgery. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2018; 22(3):228–234. DOI: 10.4103/jisp.jisp\_46\_17.
4. Franzotti Sant'Anna E., Tirre de Souza A.M., Nojima Lincoln Issamu et al. High-intensity laser application in Orthodontics. *Dental Press Journal of Orthodontics*. Nov. – Dec. 2017; 22(6): 99–109. DOI: 10.1590/2177-6709.22.6.099-109.sar.
5. Coluzzi D.J., Convissar R.A., Roshkind D.M. Теоретические основы лазерной технологии. В кн.: Конвиссар Р.А. Лазеры в стоматологии. Фундаментальные основы и клиническая практика. Перевод с английского, под научной редакцией А.С. Каспарова. М.: ТАРКОММ, 2020. С. 18 – 39. [Coluzzi D.J., Convissar R.A., Roshkind D.M. Teoreticheskie osnovy lazernoi tekhnologii. In: Convissar R.A. Lazery v stomatologii. Fundamental'nye osnovy i klinicheskaya praktika. Second Ed. Moscow: TARKOMM; 2020. P. 18 – 39. (In Russ.)]
6. Зезель Д.М., Ана П.А. Высокомощные лазеры и их воздействие на биологические ткани. В кн.: Лазеры в стоматологии: клиническое руководство / под редакцией Патрисии М. де Фрейтас, Алинэ Симоз; перевод с английского под редакцией Л.А. Дмитриевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 28 – 37. [Zezell D.M., Ana P.A. Vysokomoshchnye lazery i ikh vozdeystvie na biologicheskie tkani. In: Freitas Patricia M., Simões Alyne. Lazery v stomatologii: Guide for Clinical Practice. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. P. 28 – 37 (In Russ.)]
7. Hanke A., Fimmers R., Frentzen M., Meister J. Quantitative determination of cut efficiency during soft tissue surgery using diode lasers in the wavelength range between 400 and 1500 nm. *Lasers in medical sciences*. 2021; Jan 36(2): 1633–1647. DOI: 10.1007/s10103-020-03243-4.
8. Merigo E., Clini F., Fornaini C., Oppici A., Paties C., Zangrandi A., Fontana M., Rocca J.-P., Meleti M., Manfredi M., Cella L., Vescovi P. Laser-assisted surgery with different wavelengths: a preliminary ex vivo study on thermal increase and histological evaluation. *Lasers in Medical Science*. 2013; Feb 28 (2):497–504. DOI: 10.1007/s10103-012-1081-89.
9. Belikov A.V., Skrypnik A.V. Soft Tissue Cutting Efficiency by 980 nm Laser with Carbon-, Erbium-, and Titanium-Doped Optothermal Fiber Converters. – *Lasers in Surgery and Medicine*. 2018; Nov. 51(2): 1–16. DOI: 10.1002/Ism.23006.
10. Belikov A.V., Skrypnik A.V., Smirnov S.N., Semyashkina Y.V. Temperature dynamics of soft tissues during diode laser cutting by different types of fiber opto-thermal converters. DOI: 10.1117/12.2268866.
11. Бурдукова О.А. Лазеры на красителях видимого спектрального диапазона с полупроводниковой накачкой: автореф. дис. <...> канд. физ. мат. наук. Москва, 2021. 122 с. [Burdukova O.A. Lazery na krasitelyakh vidimogo spektral'nogo diapazona s poluprovodni-kovoi nakachkoi [dissertation]. Moscow: Lebedev Physical Institute; 2021. 122 p. (In Russ.)]
12. Dremin V., Novikova I., Rafailov E. Simulation of thermal field distribution in biological tissue and cell culture media irradiated with infrared wavelengths. *Optics Express*. 2022;30(13): 23078–23089. DOI: 10.1364/OE.454012.
13. Ansari M.A., Erfanzadeh M., Mohajerani E. Mechanisms of Laser-Tissue Interaction: II. Tissue Thermal Properties. *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2013; 4(3):99-106. PMID: PMC4295363. PMID: 25606316.
14. Niemelä S.I., Sivelä C., Luoma T., Tuovinen O.H. Maximum temperature limits for acidophilic, mesophilic bacteria in biological leaching systems. *Applied and Environmental Microbiology*. 1994; Sept. 60(9): 3444–3446. PMID: 16349394. PMID: PMC201828. DOI: 10.1128/aem.60.9.3444-3446.1994.
15. McKenzie A.L. Physics of thermal processes in laser-tissue interaction. *Physics in Medicine and Biology*. 1990; Sept. 35(9): 1175–1209. DOI: 10.1088/0031-9155/35/9/001.

УДК 547:616.379-008.64-092.9

DOI 10.24412/2220-7880-2023-1-50-55

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ПИРИДИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КРЫС ПРИ ЧЕТЫРЕХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Тильченко Д.А.

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», г. Луганск, ЛНР (291045, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1г), e-mail: tilchenkod@gmail.com

**Проблема сахарного диабета с каждым годом становится все актуальнее. В настоящее время вызывают интерес как многочисленные причины возникновения, так и проблемы поиска новых лекарственных средств фармакотерапии данного заболевания. Поэтому важной составляющей современных исследований является тестирование новых соединений на различных моделях сахарного диабета. Цель исследования – изучение влияния нового производного пиридина с шифром св-150 на биохимические показатели крови крыс с дитизоновым, аллоксановым, стрептомициновым и дексаметазоновым диабетом. Исследование проводилось на 50 половозрелых трехмесячных крысах-самцах массой 150–180 г периода полового созревания. Крысы были разделены на 5 групп, четырем из которых моделировался сахарный диабет при помощи аллоксана, дитизона, стрептомицина и дексаметазона на протяжении 28 дней.**



Пятая группа состояла из интактных животных. Часть животных опытных групп получала в качестве фармакокоррекции новое производное пиридина cv-150 из расчета 1 мг/кг массы тела на протяжении 14 дней. Другая часть животных выполняла роль контрольной группы. Уровень глюкозы крови и печеночные маркеры подтвердили развитие сахарного диабета. Во всех опытных группах, получавших соединение cv-150, у животных была отмечена положительная динамика биохимических показателей крови, в сравнении с контрольной группой. Соединение с лабораторным шифром cv-150 проявило гипогликемическое и гепатопротекторное действие.

Ключевые слова: сахарный диабет, cv-150, пиридины, дитизон, аллоксан, стрептомицин, дексаметазон.

## STUDY OF THE EFFECT OF A NEW PYRIDINE DERIVATIVE ON RATS' BLOOD PARAMETERS IN FOUR EXPERIMENTAL MODELS OF DIABETES MELLITUS

Til'chenko D.A.

Saint Luka Lugansk State Medical University, Luhansk, Luhansk People's Republic (291045, Lugansk, 50th Anniversary of the Defense of Lugansk St., 1g)

The problem of diabetes mellitus is becoming more and more relevant every year. Currently, there is interest in both causes of occurrence and newer drugs for its management. Therefore, testing of new compounds on diabetes models is becoming important. The purpose of the research is to study the effect of a new derivative of pyridine with the code cv-150 on the blood biochemical parameters of the rats with ditionone, alloxan, streptomycin and dexamethasone diabetes models. The study was conducted on 50 sexually mature three-month-old male rats weighing 150-180 g. The rats were divided into 5 groups, four of which were administered alloxan, ditionone, streptomycin and dexamethasone for 28 days to induce diabetes mellitus. The fifth group was untreated controls. A part of the animals with induced diabetes mellitus received a new derivative of pyridine cv-150 at 1 mg / kg of a rat's body weight for 14 days. Another part of the animals served as a control group. Blood glucose level and liver markers confirmed the development of diabetes. In all experimental groups receiving the cv-150 compound, positive changes were noted in comparison with the control group. The cv-150 compound has shown a hypoglycemic and hepatoprotective effects.

Keywords: diabetes mellitus, cv-150, pyridines, dithione, alloxan, streptomycin, dexamethasone.

### Введение

Сахарный диабет (СД), несмотря на уровень современных научных достижений, по-прежнему остается насущной проблемой медицинской науки. Осложнения СД заключаются в нарушении микроциркуляции в тканях по причине микро- и макроангиопатий, а также в нарушении работы центральной и периферической нервной системы [1–3]. Особого внимания заслуживает коморбидность данной патологии. Наиболее опасны осложнения СД при тяжелых инфекционных заболеваниях. Так, сочетание СД, гипертонической болезни и ожирения увеличивает риск смертности от COVID-19 в несколько раз [4]. Также важно помнить о лекарственных препаратах, усугубляющих течение СД. Речь в первую очередь идет о глюкокортикоидных гормонах (ГКС), применяемых в патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции.

Современная доклиническая экспериментальная практика располагает большим опытом использования различных моделей СД у животных. Введение животным различных диабетогенных соединений обуславливает возникновение различных моделей сахарного диабета, среди которых можно выделить дитизоновую [5], аллоксановую [6] и дексаметазоновую [7, 8] модели, достаточно широко представленные в научных экспериментах. Кроме перечисленных моделей СД, для эксперимента нами была выбрана еще одна непопулярная модель – стрептомицинового диабета. В литературе имеется лишь одно упоминание в виде запатентованной методики (номер патента SU 1629916 А1 за 1987 год [9]).

Виртуальному биоскринингу с использованием комплекса программ Swiss Target Prediction, разрабо-

танных учеными из Swiss Institute of Bioinformatics [<http://swisstargetprediction.ch/index.php>], онлайн-ресурсов: Online SMILES Translator and Structure File Generator от U.S. National Cancer Institute [<https://cactus.nci.nih.gov/translate/>], OPSIN: Open Parser for Systematic IUPAC nomenclature от University of Cambridge, Centre for Molecular Informatics [<https://opsin.ch.cam.ac.uk/>] подверглись 170 новых производных ди- и тетрагидропиридинов, синтезированных на базе НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. Владимира Даля (зав. – д. хим. н., профессор Кривоколыско С.Г.) [10]. Одним из этих соединений является соединение cv-150. Формула представлена на рис. 1.

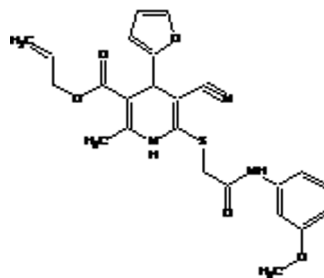


Рис. 1. Формула соединения cv-150

Среди потенциальных биологических мишеней образца cv-150, к которым *in silico* он проявил высокую степень сродства, оказались следующие: аденозиновые рецепторы (A2a, A2b, A1 и A3), каннабиноидные рецепторы (CB1 и CB2), рецепторы глюкокортикоидов (NR3C1), ферментные системы митохондриальной системы печени цитохрома P-450

(СУР2С9, СУР2С19 и СУР2Е1) и серотониновый рецептор (HTR6). В связи с чем предполагается наличие *in vivo* гипогликемического, гепатопротекторного, антиоксидантного, антиишемического и антидепрессантного эффектов.

Цель работы – провести сравнительный анализ динамики изменения уровня глюкозы и печеночных проб в крови крыс на четырех экспериментальных моделях сахарного диабета на фоне фармакокоррекции новым производным пиридина.

### Материал и методы

В основу эксперимента было положено изучение фармакологической активности вновь синтезированного гетероциклического соединения из группы частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, под лабораторным шифром cv-150, на вышеуказанных четырех моделях сахарного диабета.

Исследования проводили в соответствии с правилами качественной лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н), а также правилами и Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.). Исследование проводилось на 50 беспородных половозрелых трехмесячных крысах-самцах, массой 150–180 г, полученных из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» в осенне-зимний период. Крысы были разделены на 5 одинаковых по количеству животных групп. В первой группе были интактные животные. В четырех других воссоздавались разные экспериментальные модели сахарного диабета. В группе 2 – модель «дитизионового» диабета, в группе 3 – модель «аллоксанового» диабета, в группе 4 – модель «стрептомицинового» диабета и в группе 5 – модель «дексаметазонового» диабета.

Животные интактной группы получали стандартный корм и воду в достаточном количестве. Крысам во второй группе был однократно введен во внутрибрюшинное пространство дитизон из расчета 35 мг/кг. Животным третьей группы трижды вводился во внутрибрюшинное пространство аллоксан с интервалом 7 дней по 5, 7 и 5 мг/кг соответственно. Животные четвертой группы ежедневно получали стрептомицин внутримышечно из расчета 115 мг/кг на протяжении 28 дней. Крысам пятой группы ежедневно внутримышечно вводился дексаметазон из расчета 125 мкг/кг на протяжении 28 дней. Для подтверждения эффективности воспроизводства СД у лабораторных животных по окончании моделирования СД был взят предварительный анализ крови из хвостовой вены для определения уровня глюкозы крови.

Помимо показателей предварительного уровня гликемии, об удачном моделировании СД свидетельствовали также визуальные наблюдения за животными. Наблюдались изменения внешнего вида и поведенческих реакций животных, характерные для СД. А именно: признаки нарушения обмена веществ, о чем свидетельствовали появления незаживающих ран и язв. Отмечались гангренозные изменения челюстно-лицевой области, хвоста и конечностей. Менялись аппетит и интенсивность поглощения воды. В группе животных со «стероидным» СД отмечались

изменения со стороны шерстного покрова – появление alopecий. В поведении животных преобладала агрессивность.

По истечении 28 дней животные всех групп, на которых моделировался сахарный диабет, были разделены на контрольные и опытные подгруппы. Контрольные подгруппы были группами сравнения для опытных групп, животные которых получали для фармакокоррекции новое соединение с лабораторным шифром cv-150. Соединение вводилось ежедневно перорально посредством желудочного зонда в виде водной суспензии из расчета 1 мг/кг массы тела в течение двух недель.

После этапа фармакокоррекции был произведен забой животных под эфирным наркозом и взятие крови для определения биохимических показателей. Анализировались следующие биохимические показатели: глюкоза (ммоль/л), билирубин (мкмоль/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ мкмоль/с\*л), аспаратаминотрансфераза (АСТ мкмоль/с\*л), проба тимолового помутнения (ЕД S-H) по стандартным методикам.

Статистическая обработка полученных результатов производилась по известным формулам и методам математической статистики, характеризующей количественную изменчивость. При обработке экспериментальных данных определяли среднее арифметическое  $\bar{x}$ ; дисперсия значений  $\sigma^2$  вокруг среднего арифметического; среднее квадратическое отклонение  $\sigma$ ; коэффициент вариации  $V$ . Статистическую значимость различий определяли при помощи критерия Уилкоксона, в сравнении с интактной группой животных.

### Результаты и их обсуждение

К концу этапа моделирования сахарного диабета была зарегистрирована гибель двух крыс из дексаметазоновой группы. На этапе фармакокоррекции на 35-й день эксперимента была зарегистрирована смерть еще троих животных в контрольных подгруппах дексаметазонового (1 крыса) и стрептомицинового (2 крысы) сахарного диабета. Животные погибли от осложнений СД. Основные осложнения СД, которые оказались несовместимыми с жизнью, были проявлениями микро- и макроангиопатии, которая выражалась в гангренозном поражении челюстно-лицевой области (носа, рта и шеи), что не давало крысам возможность принимать пищу, а также в потере ориентации в пространстве в связи с развивающейся слепотой.

В интактных и опытных группах, получавших фармакокоррекцию, смертность зафиксирована не была.

Данные промежуточного исследования концентрации глюкозы крови у крыс с различным способом моделирования экспериментального сахарного диабета представлены в таблице.

Таблица

**Концентрация глюкозы в крови крыс при различных экспериментальных моделях сахарного диабета**

Группа	Уровень глюкозы (ммоль/л)
Интактная (n=10)	3,83 +/-0,35
«Дитизионовый» СД (n=10)	10,96 +/-0,76*
«Аллоксановый» СД (n=10)	9,7 +/-0,52*
«Стрептомициновый» СД (n=10)	11,8 +/-0,53*
«Дексаметазоновый» СД (n=8)	13,23 +/-0,53*

Примечание: n – количество животных в группе, \* – статистическая значимость различий  $p < 0,05$ .

Результаты проведенного исследования по показателям печеночных проб представлены на рисунках 2–6.

Условные обозначения к графикам. Буквенное обозначение (И, Д, А, С, ДЕ) – название модели сахарного диабета («интактные» крысы, крысы с «дитизиновым», «аллоксановым», «стрептомициновым» и «дексаметазоновым» СД) соответственно. Дополнительное буквенное обозначение (К, О) – тип подгруппы экспериментальных животных (контрольная и опытная соответственно).

На рис. 2 отражен уровень глюкозы венозной крови животных. Так, животные, получавшие то или иное диабетогенное вещество, имели достоверно более высокий показатель концентрации глюкозы крови в сравнении с таковым в группе интактных животных. Животные, получавшие в качестве фармакокоррекции новое производное пиридина с лабораторным шифром cv-150 (опытная подгруппа), имели достоверно меньшее значение уровня глюкозы крови в сравнении с животными контрольной подгруппы без фармакокоррекции.

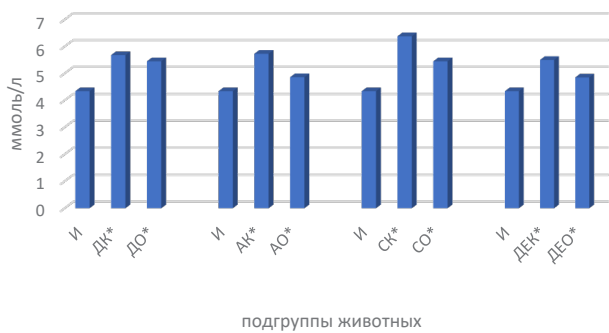


Рис. 2. Показатели уровня глюкозы крови на различных моделях СД в контрольных и опытных подгруппах в сравнении с показателем интактных животных  
\*статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой интактных животных

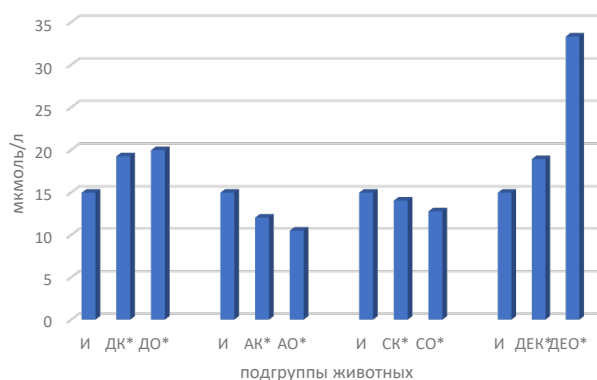


Рис. 3. Показатели уровня билирубина в крови на различных моделях СД в контрольных и опытных подгруппах в сравнении с показателем интактных животных  
\*статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой интактных животных

На рис. 3 отражен уровень прямого билирубина в сыворотке крови животных. У группы крыс, получавших в качестве диабетогенного вещества

дитизон, показатели билирубина существенно выше в сравнении с интактной группой. Между собой показатели у животных опытной и контрольной подгрупп «дитизиновой» группы не имеют достоверных отличий. Показатели уровня билирубина в «аллоксановой» и «стрептомициновой» группах обоих подгрупп находятся на уровне ниже показателей такового у интактной группы. При этом у животных, получавших новое гетероциклическое соединение cv-150, уровень билирубина достоверно ниже такового в аналогичной контрольной подгруппе. У животных со «стероидным» СД, получавших в качестве диабетогенного вещества гормональный глюкокортикостероидный препарат дексаметазон, показатель уровня билирубина в сыворотке крови существенно выше в обеих подгруппах, чем таковой у интактных животных.

На рис. 4 показана активность печеночного фермента аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови животных. На всех моделях экспериментального СД, кроме модели «аллоксанового» диабета, уровень активности этого фермента в контрольных подгруппах зафиксирован на более высоком уровне, нежели у интактных животных. Активность фермента у крыс опытных подгрупп, получавших соединение cv-150, в «дитизиновой» и «стрептомициновой» группах существенно ниже показателей активности этого фермента в интактной группе. У крыс со стероидным СД активность АЛТ сильно превышает этот показатель у интактных животных, однако здесь, в опытной подгруппе, этот показатель выше показателя интактной группы на 11,2% (против 30,9% в контрольной подгруппе). У животных, получавших в качестве диабетогенного соединения аллоксан, уровень активности АЛТ примерно одинаков. Различия в показателях находятся в пределах статистической погрешности.

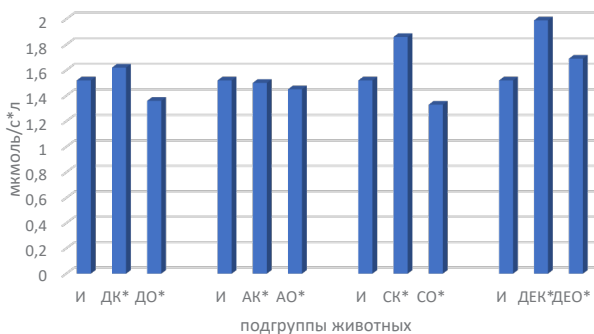


Рис. 4. Показатели активности фермента АЛТ в крови на различных моделях СД в контрольных и опытных подгруппах в сравнении с показателем интактных животных  
\*статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой интактных животных

На рис. 5 показана активность печеночного фермента аспаргатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови животных. На всех моделях экспериментального СД, кроме модели «дитизинового» диабета, уровень активности этого фермента в контрольных подгруппах не имеет достоверных отличий от показателей интактных животных. Зато активность фермента в опытных подгруппах, после введения соединения cv-150, существенно выше показателей активности этого фермента в интактной группе.

Особенно этот показатель высокий у крыс в «аллоксановой» и «дексаметазоновой» группах (21,6% и 21,1% соответственно). У крыс с «дитизионовым» СД ситуация с активностью АСТ обратная. Показатели опытной подгруппы не имеют достоверных отличий от показателей интактной группы, в отличие от показателей контрольной подгруппы, активность фермента в которой выше на 16,2%.

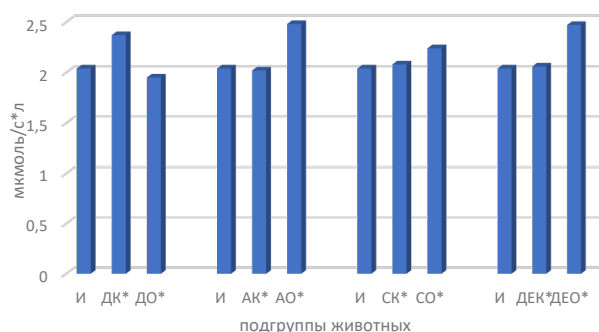


Рис. 5. Показатели активности фермента АСТ в крови на различных моделях СД в контрольных и опытных подгруппах в сравнении с показателем интактных животных  
\*статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой интактных животных

На рис. 6 отражен показатель тимоловой пробы (пробы тимолового помутнения) в сыворотке крови крыс. Во всех опытных и контрольных подгруппах лабораторных животных, кроме контрольной подгруппы «дексаметазонового» СД, этот показатель находится на уровне ниже показателя интактных животных. В «дитизионовой» и «дексаметазоновой» группах этот показатель ниже в опытных подгруппах, а в «стрептомициновой» группе наоборот. В группе с «аллоксановым» СД показатель тимоловой пробы примерно одинаков для обеих подгрупп, а их численный показатель разнится в пределах статистической ошибки измерения.

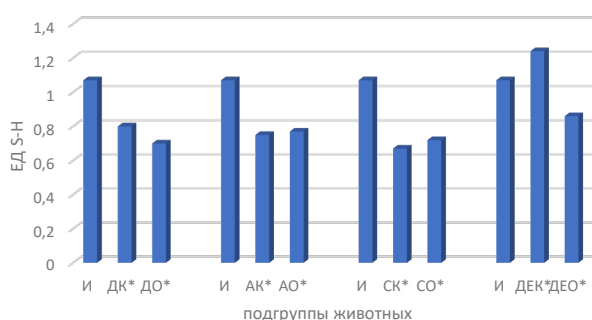


Рис. 6. Показатели тимоловой пробы в крови на различных моделях СД в контрольных и опытных подгруппах в сравнении с показателем интактных животных  
\*статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой интактных животных

## Выводы

1. Все испытанные диабетогенные соединения способны моделировать СД в субкомпенсированной

форме. Диабетогенное действие при этом носит обратимый характер.

2. Было подтверждено предположение, что антибиотик из группы аминогликозидов стрептомицин действительно обладает ранее не изученным диабетогенным действием.

3. Соединение из группы частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, с лабораторным шифром cv-150, способствовало более быстрому восстановлению нормогликемии на всех испытанных моделях сахарного диабета.

4. Было отмечено положительное влияние в целом этого соединения на метаболические процессы подопытных животных. Нарушенные психосоматические процессы, вызванные осложнениями СД, на фоне применения частично гидрированного пиридина, быстрее приходили в норму, чем у животных, не получавших это соединение. Что дает возможность предположить наличие у этого соединения органопротекторных свойств.

5. Согласно данным биохимического анализа крови, гетероциклическое соединение cv-150 оказывает выраженное гепатопротекторное действие. Этот эффект подтверждается изменениями уровня билирубина и активности фермента аланинаминотрансферазы.

6. Несмотря на выраженные гепатопротекторные и органопротекторные свойства опытного соединения в целом, очевидное отсутствие влияния cv-150 на активность фермента аспартатаминотрансферазы говорит о преимущественном влиянии на острую, а не на хроническую фазу воспалительных нарушений.

7. Согласно показателям пробы тимолового помутнения, нарушения функции печени в отношении синтеза альбуминов плазмы крови не наблюдались у крыс с дитизионовым, аллоксановым и стрептомициновым диабетом. Этот показатель проявил себя только в группе дексаметазонового СД, однако именно в этой группе на фоне применения экспериментального соединения cv-150 он остался ниже показателя интактного значения. Это подтверждает наличие гепатопротекторной активности в спектре возможных его фармакодинамических эффектов.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/ References

- Нероев В.В., Зайцева О.В., Михайлова Л.А. Заболеваемость диабетической ретинопатией в Российской Федерации, по данным федеральной статистики // Российский офтальмологический журнал. 2018. № 11 (2). С. 5-9. [Neroev V.V., Zaytseva O.V., Mikhaylova L.A. Incidence of diabetic retinopathy in the Russian Federation according to Federal statistics. *Russian Ophthalmological Journal*. 2018;11(2):5-9. (In Russ.)] DOI: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-5-9.
- Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Диабетическая нефропатия: распространенность и факторы риска // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2021. № 1 (77). С. 3-11. [Murkamilov I.T., Aytbaev K.A., Fomin V.V. et al. Diabetic nephropathy: prevalence and risk factors. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2021; 1 (77): 3-11. (In Russ.)] DOI: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-3-11.



3. Парфенов В.А., Головачева В.А. Междисциплинарное ведение пациентов с диабетической невропатией // Эффективная фармакология. Неврология. 2017. № 5 (38). С. 42-49. [Parfenov V.A., Golovacheva V.A. Interdisciplinary management of patients with diabetic neuropathy. *Effektivnaya farmakologiya. Nevrologiya*. 2017; 5 (38): 42-49 (In Russ.)]

4. Абдурахманов И.У., Умурзаков Ш.Э., Жамилова Г.К. и др. COVID-19 и коморбидная патология (обзор литературы) // Научное наследие. 2021. №. 68. С. 56-64. [Abdurakhmanov I.U., Umurzakov Sh.E., Zhamilova G.K. et al. COVID-19 and comorbid pathology (literature review). *The Scientific Heritage*. 2021; 68: 56-64. (In Russ.)]

5. Можейко Л.А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Часть II. Хирургический, стрептозотоциновый и дитизоновый диабет // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013. № 4 (44). С. 5–10. [Mozheyko L.A. Experimental models for the study of diabetes mellitus part II. Surgical, streptozotocin and ditison diabetes. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2013; 4 (44): 5–10. (In Russ.)]

6. Можейко Л.А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Часть I. Аллоксановый диабет // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013. № 3 (43). С. 26–29. [Mozheyko L.A. Experimental models for the study of diabetes mellitus part I. Alloxan diabetes *Journal of the Grodno State Medical University*. 2013; 3 (43): 26–29. (In Russ.)]

7. Вдовина Г.П., Голдобина Г.В., Бурлуцкая А.А. и др. Скрининговое изучение противодиабетической активности

водного извлечения из мха «цетрария исландская» на модели стероидного сахарного диабета // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 50–53. [Vdovina G.P., Goldobina G.V., Burlutskaya A.A. et al. Screening study of antidiabetic activity of water extraction from the moss *Cetraria islandica* on the model of steroid diabetes mellitus. *Journal of New Medical Technologies*. 2021; 3. 50-53. (In Russ.)] DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-50-53.

8. Уланова Т.В., Инчина В.И., Шокина С.В. и др. Сравнение гипогликемической активности никотината 3-гидроксипиридина и его липосомальной формы на фоне индуцированных дексаметазоном метаболических нарушений // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 2. [Ulanova T.V., Inchina V.I., Shokina S.V. et al. Comparison of hypoglycemic activity of nicotinate 3-hydroxypyridine and its liposomal form at dexamethasone induced metabolic disorders. *Modern problems of Science and Education*. 2017; 2. (In Russ.)] Доступно по: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26316>. Ссылка активна на 25.10.2022.

9. Гомоляко И.В., Бальцева Л.Б., Черенько С.А., Морозенко Л.П. Способ моделирования сахарного диабета: а. с. 1629916 СССР: МКИ 5 G 09 B 23/28 / (СССР). № 4467466/14; заявл. 27.07.88; опубл. 23.02.91., Бюл. № 7. 3 с. [Gomolyako I.V., Baltseva L.B., Cheren'ko S.A., Morozenko L.P. Sposob modelirovaniya sakharnogo diabeta: a. s. 1629916 the USSR Cl. 5 G 09 B 23.28. (USSR). № 4467466/14; declared 27.07.88; published 23.02.91 bulletin № 7. p. 3 (In Russ.)]

10. Gfeller D., Michielin O., Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013; 29(23):3073-3079.

УДК 616-001.35-547.99

DOI 10.24412/2220-7880-2023-1-55-62

## КОРРЕКЦИЯ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ КОМПРЕССИОННОЙ ТРАВМЕ МЯГКИХ ТКАНЕЙ У КРЫС ЛОКАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

<sup>1</sup>Шулепов А.В., <sup>1</sup>Шперлинг Н.В., <sup>1</sup>Юркевич Ю.В., <sup>2</sup>Шперлинг М.И., <sup>2</sup>Минаева Л.В.

<sup>1</sup>ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия (195043, ул. Лесопарковая, 4), e-mail: gniiivm\_2@mail.ru

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6, лит. Ж)

Цель исследования – оценить динамику уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови животных при продолжительной компрессии конечности после локального введения гиалуроновой кислоты (ГК). Эксперименты выполнены на 66 крысах-самцах линии Вистар, разделенных на группы: основную (n=28), сравнения (n=28), интактную (n=10). Животные основной и группы сравнения подвергались продолжительной компрессии мягких тканей бедра (7 ч). Через 3 ч после компрессии животным основной группы локально вводили 1,75%-ный раствор ГК, группы сравнения – 0,9%-ный раствор натрия хлорида. Через 3, 7, 14, 28 сут. после компрессии изучали динамику индекса отека/атрофии, уровень в крови миоглобина, калия, провоспалительных (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов. Локальное применение ГК приводило к уменьшению отека мягких тканей бедра в раннем посттравматическом периоде и незначительной атрофии мышц в восстановительном периоде. Через 3–7 сут. после применения ГК в крови у крыс снижался уровень: миоглобина – на 20–31,5% (p<0,05), калия – на 33,4% (p<0,05), ИЛ-1 $\beta$  – на 40–43% (p<0,05), ИЛ-6 – на 21–40% (p<0,05), ФНО- $\alpha$  – на 31–36% (p<0,05) по сравнению с показателями у животных в группе сравнения. К 14-м сут. продукция ИЛ-1 $\beta$  в основной группе снижалась на 33% (p<0,05), а ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  – в 1,4–1,5 раза (p<0,05) относительно предыдущих данных. На 28-е сут. эксперимента уровни ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 оставались без динамики. Введение ГК повышалось в крови уровня ИЛ-10 (в 2,8–2,9 раза, p<0,05) по сравнению с его уровнем у интактных животных, преимущественно на 14–28-е сут. При экспериментальной компрессионной травме локальное введение ГК в область сдавливания уменьшает локальный отек, выраженность системной воспалительной реакции, стимулирует раннюю активацию системного противовоспалительного ответа.

Ключевые слова: синдром длительного сдавливания, компрессионная травма, гиалуроновая кислота, скелетная мышца, рабдомиолиз, цитокины, системная воспалительная реакция.

## CORRECTION OF THE SYSTEMIC INFLAMMATORY REACTION IN COMPRESSION INJURY OF SOFT TISSUES IN RATS BY LOCAL INTRODUCTION OF HYALURONIC ACID

<sup>1</sup>Shulepov A.V., <sup>1</sup>Shperling N.V., <sup>1</sup>Yurkevich Yu.V., <sup>2</sup>Shperling M.I., <sup>2</sup>Minaeva L.V.

<sup>1</sup>State Scientific Research Test Institute of the military medicine of the Russian Federation Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia (195043, Saint-Petersburg, Lesoparkovaya St., 4), e-mail: gniiivm\_2@mail.ru

<sup>2</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia (194044, Saint-Petersburg, Lebedev St., 6 Zh)

The aim of the study was to evaluate the dynamics of the level of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the blood of animals during prolonged limb compression after a local injection of hyaluronic acid (HA). Experiments were performed on 66 male Wistar rats divided into groups: main (n=28), comparison (n=28), intact (n=10). Animals of the main and comparison groups were subjected to prolonged compression of the soft tissues of the thigh (7 h). 3 hours after compression, the animals of the main group were injected locally with 1.75% HA solution, the comparison group – 0.9% sodium chloride solution. 3, 7, 14, 28 days after compression, the dynamics of the edema/atrophy index, blood levels of myoglobin, potassium, pro-inflammatory (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines were studied. Local application of HA led to a decrease in edema of the soft tissues of the thigh in the early post-traumatic period and slight muscle atrophy in the recovery period. 3-7 days after the application of HA in the blood of rats, the level decreased; myoglobin – by 20-31.5% (p<0.05), potassium – by 33.4% (p<0.05), IL-1 $\beta$  – by 40-43% (p<0.05), IL-6 – by 21-40% (p<0.05), TNF- $\alpha$  – by 31-36% (p<0.05) compared with the indices in animals in the comparison group. By day 14, the production of IL-1 $\beta$  in the main group decreased by 33% (p<0.05), and IL-6 and TNF- $\alpha$  – by 1.4-1.5 times (p<0.05) relative to the previous data. On the 28th day of the experiment, the levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and IL-6 remained unchanged. The introduction of HA increased the level of IL-10 in the blood (by 2.8-2.9 times, p<0.05) compared with its level in intact animals, mainly on days 14-28. In experimental compression injury, local administration of HA to the area of compression reduces local edema, the severity of the systemic inflammatory response, and stimulates early activation of the systemic anti-inflammatory response.

Keywords: crush syndrome, compression injury, hyaluronic acid, skeletal muscle, rhabdomyolysis, cytokines, systemic inflammatory response syndrome.

### Введение

При длительном сдавлении большой массы мягких тканей развиваются опасные для жизни пост-ишемические патологические изменения, в основе которых лежит обусловленный реперфузией цитолиз, мембраногенный отек, выброс в кровотоки токсических продуктов [1]. Не менее значимыми в патогенезе продолжительного статического компрессионного воздействия являются ответные реакции иммунной системы организма. Локальное повреждение мягких тканей при продолжительной компрессии нередко приводит к развитию раннего системного воспалительного ответа (SIRS – systemic inflammatory response syndrome), ведущим механизмом которого признается неконтролируемое распространение в крови провоспалительных или сигнальных цитокинов [2, 3]. Первоначально SIRS запускается поступлением цитокинов из очага повреждения [4]. В последующем генерализованный воспалительный ответ может самоподдерживаться в отсутствие первоначально запустивших его стимулов [5]. Уменьшение деструкции тканей и выраженности локального воспалительного ответа является одним из перспективных подходов восстановительного лечения [6]. В последнее время наиболее широко в хирургии повреждений стали использовать протективные и регенеративные свойства гидрогелей на основе гиалуроновой кислоты [7]. Гиалуроновая кислота составляет основное вещество внеклеточного матрикса, образует высокогидрофильную среду, участвует в регуляции коллагенообразования, проявляет различные иммунологические свойства в зависимости от молекулярного размера [8]. Высокомолекулярная гиалуроновая кислота (выше 1000 кДа) тормозит высвобождение провоспалительных цитокинов, ослабляет течение воспаления, обеспечивает защиту тканей от повреждения

и их регенерацию [9]. Есть основания полагать, что высокомолекулярная гиалуроновая кислота при локальном применении в область повреждения мягких тканей может снизить выраженность системного воспалительного ответа.

Цель исследования – оценить динамику уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови животных при продолжительной компрессии мягких тканей конечности после локального введения в область сдавления геля высокомолекулярной гиалуроновой кислоты.

### Материал и методы

Эксперименты выполнены на 66 беспородных крысах-самцах линии Вистар возрастом 3,5–4,0 мес. и массой 320±20 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область, Россия). Исследование одобрено локальным Комитетом по этике ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ (протокол № 13 от 22.06.2020). Экспериментальные животные проходили 14-дневный карантин со свободным доступом к пище, воде. Непосредственно перед исследованием все крысы были разделены на 3 группы: основную (n=28), группу сравнения (n=28) и интактную (n=10). После предварительной наркотизации внутримышечным введением смеси золетила и ксилазина (по 10 мг/кг массы животного каждого препарата) крысы основной и группы сравнения были подвергнуты механической компрессии мягких тканей одного бедра с помощью металлических тисков [10]. Продолжительность компрессии составляла 7 ч, сила сдавления – 10–12 кг/см<sup>2</sup>. Противоположная тазовая конечность сдавлению не подвергалась. Через 3 ч после устранения компрессии животным основной группы локально в область повреждения в толщу мышц верным способом вводили 1,75%-ный раствор гиалу-

роновой кислоты в объеме 2,0 мл/кг, который готовили путем разбавления препарата Гиалифт 3,5 (Испания) водой для инъекций в соотношении 1:1; животным групп сравнения – локально вводили 0,9%-ный раствор натрия хлорида в аналогичном объеме. Препарат Гиалифт 3,5 содержит нешитую нестабилизированную гиалуроновую кислоту, имеющую преимущественно высокую молекулярную массу.

Исследования проводили через 3, 7, 14 и 28 сут. после прекращения компрессии конечности, что соответствовало переходным срокам фаз воспаления (ранний период, 3–7 сут.), пролиферации (промежуточный период, 14 сут.) и регенерации (восстановительный период, 28 сут.). Для оценки развития отека поврежденной тазовой конечности проводили определение длины окружности бедра на уровне его средней трети [11]. Значения выражали индексом отека/атрофии, который представлял собой отношение длины окружности средней трети травмированного бедра к длине окружности бедра неповрежденной контралатеральной конечности.

В качестве показателя рабдомиолиза исследовали содержание миоглобина и калия в сыворотке крови. Содержание миоглобина (нг/мл) измеряли методом твердофазного ИФА с применением двух типов моноклональных антител (АО «Вектор-Бест», Россия) на автоматическом анализаторе ChemWell 2910 (Awareness Technology, США) [12]. Концентрацию калия оценивали турбодиметрическим методом с использованием набора «Калий-Ольвекс» (ООО «Ольвекс Диагностикум», Россия).

Динамику системного воспалительного ответа на разных стадиях посткомпрессионного периода исследовали по изменению содержания в сыворотке периферической крови провоспалительных (фактор некроза опухоли альфа – ФНО- $\alpha$ , интерлейкин-1 $\beta$  – ИЛ-1 $\beta$ , интерлейкин-6 – ИЛ-6) и противовоспалительных (интерлейкин-10 – ИЛ-10) цитокинов. Профиль циркулирующих цитокинов оценивали методом мультиплексного иммунного анализа [13] на установке Bio-Plex (Bio-Rad Laboratories, USA, CA) с соответствующими наборами реагентов Bio-Plex Pro™ Rat Cytokine Th1/Th2 Assay.

Статистический анализ результатов исследования осуществляли с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Определение типа распределения данных проводили по критерию Шапиро – Уилка. Непрерывные переменные в исследуемых выборках представлены в виде медианы (Me) с 1-м и 3-м квартилями [Q25; Q75]. Для определения статистической значимости различий между двумя сравниваемыми выборками использовали критерий Манна – Уитни, различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

#### Показатели отека травмированной конечности.

В ранние сроки после прекращения компрессии (через 3 сут.) отмечался выраженный отек поврежденной тазовой конечности, объем бедра при этом был увеличен на 20% ( $p < 0,05$ ) относительно показателей у интактных животных. В дальнейшем (спустя 7–14 сут. после травмы) отек снижался, а значения индекса отека/атрофии к 14-м сут. соответствовали значению у интактных крыс. В восстановительный период (14–28 сут.) объем бедра сдавленной конечности по сравнению с объемом бедра контралатеральной конечности уменьшился на 25,8% ( $p < 0,05$ ), свидетельствуя о развитии посттравматической атрофии.

Локальное применение геля гиалуроновой кислоты приводило к уменьшению отека мягких тканей бедра поврежденной тазовой конечности в раннем посттравматическом периоде на 5,0–5,9% ( $p < 0,05$ ) по отношению к значениям у животных из группы сравнения. В последующем объем бедра сдавленной конечности снижался и к 14-м сут. был в пределах значений у интактных животных. Достоверных различий между группами животных, которым локально вводили гель гиалуроновой кислоты и 0,9%-ный раствор натрия хлорида, в эти сроки не наблюдалось.

В восстановительный период (28-е сут. после устранения компрессии) длина окружности бедра поврежденной тазовой конечности после локального введения гиалуроновой кислоты была увеличена на 13,3% ( $p < 0,05$ ) по отношению к животным, которым вводили 0,9%-ный раствор натрия хлорида, что свидетельствовало о менее выраженной атрофии скелетных мышц конечности (табл. 1).

Таблица 1

#### Индекс отека/атрофии мягких тканей травмированной конечности крыс при локальном введении в область сдавления геля гиалуроновой кислоты, Me [Q25; Q75]

Группы исследования	Срок наблюдения, сутки	n	Индекс отека/атрофии
Контрольная группа (интактные животные)		10	1,01 [0,97; 1,04]
Группа сравнения (локальное введение 0,9%-ного раствора натрия хлорида)	3	8	1,20* [1,18; 1,23]
	7	8	1,18* [1,15; 1,20]
	14	6	1,06*** [1,05; 1,08]
	28	6	0,75*, *** [0,74; 0,76]
Основная группа (локальное введение геля гиалуроновой кислоты)	3	8	1,14*, ** [1,11; 1,16]
	7	8	1,11*, ** [1,07; 1,13]
	14	6	1,03*** [1,01; 1,05]
	28	6	0,85*, **, *** [0,84; 0,87]

Примечание (здесь и в табл. 2): \* $p < 0,05$  – различия достоверны по сравнению с интактными животными; \*\* $p < 0,05$  – различия достоверны по сравнению с животными группы сравнения; \*\*\* $p < 0,05$  – различия достоверны по сравнению с предыдущим сроком наблюдения; n – количество животных; Me – медиана; Q25; Q75 – 1-й и 3-й квартили.

#### Содержание в сыворотке крови продуктов рабдомиолиза (миоглобин, калий).

Максимальное значение сывороточного миоглобина после продолжительного сдавления конечности отмечалось в ранний посткомпрессионный период (спустя 3 сут. после прекращения компрессии), в 12,7 раза ( $p < 0,05$ ) превышая уровень у интактных животных. В промежуточный период содержание сывороточного миоглобина снижалось, однако к началу периода восстановления (14-е сут.) оставалось повышенным в 8,4 раза ( $p < 0,05$ ) относительно значений у интактных крыс. К окончанию периода наблюдения (28-е сут.) содержание миоглоби-



на в сыворотке крови значимо снижалось по сравнению с предшествующим периодом наблюдения (на 48%,  $p < 0,05$ ), не достигая значений у интактных животных.

Локальное введение геля гиалуроновой кислоты в область компрессии мягких тканей приводило к менее выраженному приросту содержания сывороточного миоглобина в раннем и промежуточном посткомпрессионном периодах. Отличия по сравнению с уровнем миоглобина сыворотки крови животных, которым локально вводили 0,9%-ный раствор натрия хлорида, составляли 20,0–31,5% ( $p < 0,05$ ). В восстановительный период (через 28 сут. после компрессионной травмы) уровень миоглобина в сыворотке крови крыс при локальном применении геля гиалуроновой кислоты не имел различий с его содержанием у травмированных животных группы сравнения.

Сходная динамика наблюдались в содержании в крови калия. В группе сравнения (после локального применения 0,9%-ного раствора натрия хлорида) к исходу 3-х сут. посткомпрессионного периода отмечалось наиболее выраженное повышение концентрации калия (на 83%,  $p < 0,05$ ) относительно уровня в крови интактных крыс. В последующем, в промежуточный посткомпрессионный период (через 7–14 сут. после прекращения компрессии), содержание калия в крови снижалось до значений, установленных в группе интактных животных. К концу периода наблюдения (28-е сут.) достоверных различий в содержании калия в крови животных группы сравнения и интактной группы также не выявлено.

При локальном введении травмированным животным геля гиалуроновой кислоты (основная группа) отмечался менее выраженный прирост содержания калия в сыворотке крови в раннем посткомпрессионном периоде. Через 3 сут. после прекращения сдавливания уровень калия был на 33,4% ( $p < 0,05$ ) ниже относительно его содержания у животных, которым вводили 0,9%-ный раствор натрия хлорида. В последующие сроки наблюдения концентрация калия в сыворотке крови животных основной группы и группы сравнения не имела значимых различий (табл. 2).

*Показатели уровня цитокинов в сыворотке крови.*

Продолжительная компрессия мягких тканей конечности сопровождалась изменениями баланса циркулирующих провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (табл. 3). Ранний посткомпрессионный период характеризовался существенным повышением уровня исследуемых про-

воспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) в циркуляторном русле травмированных животных группы сравнения, которым в область сдавливания вводили 0,9%-ный раствор натрия хлорида. Наиболее выраженный прирост провоспалительных медиаторов характерен для ИЛ-1 $\beta$ . Через 3 и 7 сут. после прекращения компрессии конечности содержание в сыворотке периферической крови этого цитокина в 6,3–7,1 раза ( $p < 0,05$ ) превышало значения у интактных животных. Мониторинг содержания в периферической крови ИЛ-6 к исходу 3-х и 7-х сут. после травмы также показал выраженный рост активности по сравнению с контролем (в 5,0–6,2 раза,  $p < 0,05$ ). Пиковые значения уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови в эти сроки наблюдения были менее выраженными по сравнению с содержанием в крови ИЛ-1 $\beta$ , однако значимо (в 2,7–3,6 раза,  $p < 0,05$ ) превышали показатель у контрольных (интактных) животных.

Таблица 2

**Содержание миоглобина (нг/мл) и калия (ммоль/л) в сыворотке крови травмированных крыс при локальном введении в область сдавливания мягких тканей геля гиалуроновой кислоты, Ме [Q25; Q75]**

Группы исследования	Срок наблюдения, сутки	n	Показатели	
			Миоглобин, нг/мл	Калий, ммоль/л
Контрольная группа (интактные животные)		10	77,5 [69,0; 90,0]	4,1 [3,9; 4,4]
Группа сравнения (локальное введение 0,9%-ного натрия хлорида)	3	8	981,4* [922,8; 1040,0]	7,5* [7,2; 8,0]
	7	8	871,2* [823,8; 918,6]	4,7 [4,1; 5,0]
	14	6	652,6*, *** [589,9; 715,3]	3,4 [3,2; 3,8]
	28	6	339,3*, *** [288,8; 391,4]	3,6 [3,3; 4,2]
Основная группа (локальное введение геля гиалуроновой кислоты)	3	8	776,1*, ** [716,9; 838,3]	5,0*, ** [4,7; 5,6]
	7	8	694,0*, ** [630,4; 707,3]	4,1 [3,5; 4,4]
	14	6	447,2*, **, *** [386,0; 507,2]	3,5 [3,3; 3,9]
	28	6	340,0* [289,2; 392,2]	4,4 [4,1; 5,0]

Таблица 3

**Содержание провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови крыс при регионарном внутримышечном введении геля гиалуроновой кислоты в область статической компрессии мягких тканей конечности, Ме [Q25; Q75]**

Группы исследования	Срок наблюдения, сут.	n	Содержание цитокинов в сыворотке крови (пг/мл)			
			ИЛ-1 $\beta$	ФНО- $\alpha$	ИЛ-6	ИЛ-10
Контроль (интактные животные)		10	7,7 [7,4; 8,1]	6,4 [6,3; 6,5]	4,6 [4,1; 4,9]	3,2 [1,8; 4,0]
Группа сравнения (0,9%-ный р-р натрия хлорида)	3	8	48,4* [42,6; 52,3]	17,6* [15,7; 23,1]	28,7* [24,0; 32,8]	5,3 [3,2; 7,1]
	7	8	54,3* [51,2; 56,5]	23,4* [20,5; 26,3]	23,2* [21,9; 26,1]	6,8 [3,4; 10,0]
	14	6	28,6*, *** [26,6; 30,8]	16,2*, *** [14,5; 18,8]	15,4*, *** [14,9; 17,6]	19,4*, *** [17,8; 23,3]
	28	6	18,4*, *** [15,7; 21,4]	14,8* [12,0; 17,4]	13,5* [13,2; 15,6]	16,8* [16,1; 18,6]



Основная группа (гиалуроновая кислота)	3	8	29,2*, ** [26,9; 30,9]	11,3*, ** [9,2; 14,3]	17,1*, ** [13,9; 19,4]	8,9* [7,8; 10,8]
	7	8	30,7*, ** [28,0; 32,1]	16,2*, ** [12,6; 18,6]	18,4*, ** [15,9; 21,8]	9,2* [7,3; 12,7]
	14	6	19,2*, ** [18,9; 19,7]	14,3* [13,6; 16,2]	13,5* [12,0; 15,7]	12,4*, ** [11,0; 16,2]
	28	6	16,6* [15,3; 17,7]	12,6* [9,8; 15,2]	11,2* [9,2; 13,5]	11,2*, ** [10,4; 12,5]

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) по сравнению с интактными животными; \*\* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) по сравнению с животными группы сравнения; \*\*\* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения; ИЛ-1 $\beta$  – интерлейкин 1 бета; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ИЛ-10 – интерлейкин 10; n – количество животных; Me – медиана; Q25; Q75 – 1-й и 3-й квартили.

Локальное внутримышечное введение в область компрессии мягких тканей конечности геля гиалуроновой кислоты сопровождалось в ранний посттравматический период менее значимым приростом в крови уровня провоспалительных цитокинов. Через 3 и 7 сут. после декомпрессии содержание в сыворотке крови ИЛ-1 $\beta$  было на 40–43% ( $p < 0,05$ ) ниже значений у травмированных животных группы сравнения, которым в область сдавления внутримышечно вводили изотонический солевой раствор. Среднее значение цитокина тем не менее оставалось достоверно выше по сравнению с контролем в 3,8–4,0 раза ( $p < 0,05$ ). Динамика изменений в ранний период после компрессионной травмы уровня ИЛ-1 $\beta$  соответствовала результатам мониторингирования в сыворотке периферической крови ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . При внутримышечном регионарном введении в область компрессии геля гиалуроновой кислоты содержание ИЛ-6 через 3 и 7 сут. после травмы было на 40% ( $p < 0,05$ ) и 21% ( $p < 0,05$ ) ниже показателя у животных группы сравнения, которым после декомпрессии локально вводили 0,9%-ный раствор натрия хлорида, однако относительно исходных значений у интактных нетравмированных животных содержание в крови ИЛ-6 оставалось выше в 3,7–4,0 раза ( $p < 0,05$ ).

Содержание ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови животных основной группы через 3 и 7 сут. после декомпрессии было снижено относительно группы сравнения на 36% ( $p < 0,05$ ) и 31% ( $p < 0,05$ ), превышая, однако, в 1,7–2,5 раза ( $p < 0,05$ ) показатель в контрольной группе.

В промежуточном посткомпрессионном периоде (через 14 сут. после травмы) у животных группы сравнения, которым локально вводили 0,9%-ный раствор натрия хлорида, отмечалось в среднем двукратное снижение сывороточного уровня ИЛ-1 $\beta$  по сравнению с его значением в ранние сроки после прекращения компрессии, который все же оставался значимо выше (в 3,7 раза,  $p < 0,05$ ) показателя интактных животных. При введении травмированным животным в область компрессии мягких тканей геля гиалуроновой кислоты уровень циркулирующего ИЛ-1 $\beta$  в среднем на 33% ( $p < 0,05$ ) был ниже показателя группы сравнения, оставаясь в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) выше содержания цитокина в крови интактных животных. В поздний посткомпрессионный период (через 28 сут.) у травмированных животных группы сравнения регистрировалась дальнейшая спонтанная убыль содержания ИЛ-1 $\beta$  в периферической крови, не достигающая тем не менее в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ) значений у интактных животных. Локальное применение в область сдавления геля гиалуроновой кислоты не оказыва-

ло в данный срок наблюдения влияния на уровень ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови.

Аналогичная динамика реакции провоспалительных цитокинов на статическую компрессию мягких тканей отмечалась у животных группы сравнения при определении в промежуточный и поздний посткомпрессионный периоды содержания циркулирующих ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. К исходу 14-х сут. после продолжительного сдавления мягких тканей уровень ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 в сыворотке крови животных, которым локально вводили солевой изотонический раствор, в равной мере снижался в 1,4–1,5 раза ( $p < 0,05$ ) относительно содержания в ранний период после сдавления, оставаясь, однако, в 2,5–3,3 раза ( $p < 0,05$ ) выше значений интактных животных. В поздний посттравматический период (через 28 сут. после компрессии) показатели ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 оставались без существенных изменений, в 2,3–2,9 раза ( $p < 0,05$ ) превышая их содержание в крови интактных животных.

Внутримышечное введение в область сдавления мягких тканей геля гиалуроновой кислоты не изменяло в промежуточный и поздний периоды после компрессионной травмы содержание в крови ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. Уровни данных цитокинов в эти сроки наблюдения в 2,0–2,4 раза ( $p < 0,05$ ) оставались выше значений, установленных в группе интактных животных, не отличаясь от содержания в крови травмированных животных группы сравнения.

В отличие от профиля исследуемых циркулирующих провоспалительных цитокинов содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в ранний посттравматический период (через 3 и 7 сут. после прекращения компрессии мягких тканей) у животных, которым локально вводили солевой изотонический раствор, повышалось несущественно, оставаясь на уровне диапазона значений интактных животных. Повышенные уровни цитокина в сыворотке крови регистрировались у животных этой группы не ранее промежуточного периода (через 14 сут.), в 6,1 раза ( $p < 0,05$ ) превышая контрольные значения нетравмированных животных. В поздние сроки исследования (через 28 сут.) содержание циркулирующего ИЛ-10 существенно не изменялось и оставалось в 5,2 раза ( $p < 0,05$ ) выше контрольных значений.

Внутримышечное введение в область компрессии мягких тканей геля гиалуроновой кислоты характеризовалось в ранний посткомпрессионный период (через 3–7 сут. после травмы) умеренным повышением в крови уровня ИЛ-10 (в 2,8–2,9 раза,  $p < 0,05$ ) по сравнению с содержанием циркулирующего цитокина у нетравмированных животных. В последующие сроки исследования (через 14–28 сут. после травмы) содержание ИЛ-10 в сыворотке крови оставалось в

тех же пределах, на 33–36% ( $p < 0,05$ ) ниже значений, установленных у животных группы сравнения.

### Обсуждение

Продолжительная компрессия мягких тканей тазовой конечности экспериментальных животных приводила в ранние сроки после травмы к формированию отека области сдавления, что является следствием увеличения проницаемости сосудов микроциркуляторного русла и усиления транскапиллярной фильтрации жидкости [14]. Одновременно наблюдалось значительное повышение уровней миоглобина и калия в крови как результат деструкции скелетных мышц и развития рабдомиолиза [11].

Локальное применение геля гиалуроновой кислоты снижало выраженность посттравматического отека мягких тканей бедра тазовой конечности, сопровождалось менее выраженным приростом содержания миоглобина и калия в сыворотке крови. Есть основания полагать, что причинные связи такого эффекта в раннем периоде после механического сдавления обусловлены структурной организацией гиалуроновой кислоты, которая обеспечивает вязкоупругие и водоудерживающие свойства, позволяющие связывать и достаточно продолжительно удерживать большое количество молекул воды [15], снижая тем самым выход токсических продуктов рабдомиолиза в циркулирующее русло. Формирующиеся трехмерные сетки гиалуроновой кислоты приводят к увеличению вязкоупругих свойств раствора [16]. Наличие полярных и неполярных сегментов в структуре гиалуроновой кислоты также придает ей способность взаимодействовать с различными химическими агентами, а ионные связи солей высокомолекулярной гиалуроновой кислоты приводят к образованию геля с выраженными гидрофильными свойствами [17].

Длительная компрессия мягких тканей сопровождалась существенным изменением баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сторону увеличения доли провоспалительных компонентов. Наблюдаемое увеличение концентрации циркулирующих провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) с преимущественным повышением в сыворотке крови уровня ИЛ-1 $\beta$  в раннем посткомпрессионном периоде (3–7 сут.) обусловлено развитием реперфузионной токсемии, выходом в периферическую кровь провоспалительных сигнальных молекул и формированием системного воспалительного ответа [2]. При этом выбросом провоспалительных цитокинов организм реагирует уже в начальный период ишемии-реперфузии. Динамика уровня сывороточного ИЛ-1 $\beta$  может отражать массивное компрессионное повреждение мягких тканей, повергнутых ишемии-реперфузии и, как следствие, массивный выход аларминов [11].

Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 отличался устойчивым ростом в периферическом кровотоке в промежуточном и позднем посткомпрессионном периоде (периоде реперфузии). Очевидно, исследуемые про- и противовоспалительные цитокины, являясь обязательными участниками воспалительного процесса, оказываются за счет своего дистантного действия эффекторами системной воспалительной реакции [3, 18]. Выраженный цитокиногенез может приводить к генерализации воспалительного процесса в органах и тканях, удаленных от первичного очага повреждения, с развитием полиорганной недо-

статочности [19]. Проведенные исследования демонстрируют один из значимых механизмов инициации системного воспаления с вовлечением про- и противовоспалительных цитокинов в ответ на травматическое повреждение. Вполне вероятно, что именно дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов является свидетельством основных проявлений и патогенетических звеньев системного воспалительного ответа при компрессионной травме.

Локальное внутримышечное введение в область компрессии мягких тканей конечности геля гиалуроновой кислоты сопровождалось в ранний посттравматический период менее значимым приростом в крови уровня ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 на фоне умеренного прироста содержания ИЛ-10, свидетельствуя о способности высокомолекулярной гиалуроновой кислоты снижать проявления системного дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, уменьшать постишемическое повреждение скелетных мышц и выраженность рабдомиолиза. Основания для такого заключения вполне закономерны. Высокомолекулярная гиалуроновая кислота не только функционирует как гидрофильный наполнитель внеклеточного пространства, но и обладает широким спектром биологической активности, включая противовоспалительную и антиангиогенную, что обеспечивает благоприятное течение процессов в фазу как острого воспаления, так и репаративной регенерации. Раннее применение высокомолекулярной гиалуроновой кислоты в фазу воспаления блокирует взаимодействие короткоцепочечной низкомолекулярной гиалуроновой кислоты с провоспалительными рецепторами клеточной поверхности, что снижает активность воспалительных клеток в ране, уменьшает в последующем фиброз и образование патологических рубцов [20]. Гиалуроновая кислота проявляет высокую аффинность связывания с CD44 в фибробластах и устойчивость к диссоциации по мере увеличения ее молекулярной массы [21]. Экзогенно введенная гиалуроновая кислота, связываясь с CD44 в эпидермальных или фибробластных клетках, приводит к генетической экспрессии, связанной с ускорением заживления ран, и, по-видимому, стимулируется сигнальной трансдукцией CD44 [22]. Снижение проявлений воспалительного ответа под влиянием высокомолекулярной гиалуроновой кислоты ассоциировано с ингибированием выработки макрофагами провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) посредством подавления транскрипционных факторов NF- $\kappa$ B и I- $\kappa$ B  $\alpha$  через сайты связывания с молекулами межклеточной адгезии ICAM-1 [23]. Интраартикулярное введение высокомолекулярной гиалуроновой кислоты значительно снижало объем выпота и повышенное содержание ИЛ-6 при остеоартрите коленного сустава, коррелируя с клиническим улучшением [24]. При местном применении в зону повреждения периферического нерва высокомолекулярная гиалуроновая кислота проявляла способность снижать индуцированную травмирующим воздействием экспрессию провоспалительных факторов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , Tol-подобных рецепторов, матричных металлопротеиназ) [25].

Следовательно, оценка содержания циркулирующих провоспалительных и противовоспалительных цитокинов свидетельствует о возможности ослабления формирования системного воспалительного ответа в условиях локального введения геля высокомоле-

кулярной гиалуроновой кислоты в область сдавления. Наиболее выраженная модификация воспалительного ответа цитокинов наблюдается в ранний период после продолжительной компрессии мягких тканей.

## Выводы

1. Продолжительная статическая компрессия мягких тканей конечности является пусковым фактором формирования ишемии-реперфузии с усилением продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов - основных участников системного воспалительного ответа.

2. Ранний посткомпрессионный период характеризуется увеличением содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6). В промежуточный и восстановительный периоды происходит смещение баланса циркулирующих цитокинов в сторону повышения уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

3. Внутримышечное введение в область сдавления геля высокомолекулярной гиалуроновой кислоты через 3 ч после прекращения компрессии снижает индуцированный травмой уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) в раннем посткомпрессионном периоде, а также содержание противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) в промежуточном и восстановительном периодах.

4. Процедура раннего (через 3 ч после прекращения компрессии) внутримышечного обкалывания гелем высокомолекулярной гиалуроновой кислоты области сдавления уменьшает выраженность ишемического отека мягких тканей конечности, а также проявления посткомпрессионного рабдомиолиза, что может рассматриваться как перспективный подход снижения реперфузионных осложнений острой ишемической травмы конечности.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

- Murata I., Miyake Y., Takahashi N. et al. Low-dose sodium nitrite fluid resuscitation prevents lethality from crush syndrome by improving nitric oxide consumption and preventing myoglobin cytotoxicity in kidney in a rat model. *Shock*. 2017;48(1):112-118. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000817.
- Xu P., Wang F., Zhou X.-L., et al. Systemic inflammatory response and multiple organ dysfunctions following crush injury: a new experimental model in rabbits. *Inflammation*. 2018;41(1):240-248. DOI: 10.1007/s10753-017-0683-5.
- Relja B., Mörs K., Marzi I. Danger signals in trauma. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2018;44(3):301-316. DOI: 10.1007/s00068-018-0962-3.
- Gaballah M.H., Horita T., Takamiya M., et al. Time-dependent changes in local and serum levels of inflammatory cytokines as markers for incised wound aging of skeletal muscles. *Tohoku J. Exp. Med.* 2018;245(1):29-35. DOI: 10.1620/tjem.245.29.
- Ляпина С.А., Федотова Г.Г. Реактивные изменения нейтрофилов при бронхолегочных заболеваниях // Современные проблемы науки и образования. 2018. №6. С. 1–6. [Lyapina S.A., Fedotova G.G. Reactive changes of neutrophils in bronchopulmonary diseases. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;(6):1-6. (In Russ.)]

- Шулепов А.В., Шперлинг Н.В., Юркевич Ю.В. и др. Регенеративные эффекты регионарного применения мезенхимных стромальных клеток человека в геле гиалуроновой кислоты при экспериментальной компрессионной травме мягких тканей // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. №1. С.75–83. [Shulepov A.V., Shperling N.V., Yurkevich Yu.V. et al. Regenerative effects of regional introduction of mesenchymal stromal human cells in hyaluronic acid gel under experimental compression trauma of soft tissues. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2018;(1):75-83. (In Russ.)] DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-1-75-83.

- Aya K.L., Stern R. Hyaluronan in wound healing: rediscovering a major player. *Wound Repair Regen.* 2014;22(5):579-593. DOI: 10.1111/wrr.12214.

- Johnson P., Arif A.A., Lee-Sayer S.S.M., Dong Y. Hyaluronan and its interactions with immune cells in the healthy and inflamed lung. *Front. Immunol.* 2018;(9):2787-2795. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02787.

- Petrey A.C., Motte C.A. Hyaluronan, a crucial regulator of inflammation. *Front. Immunol.* 2014;11(5):101. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00101.

- Шперлинг И.А., Шулепов А.В., Шперлинг Н.В., и др. Саногенетические и фармакологические эффекты локального применения гиалуроновой кислоты при экспериментальной компрессионной травме мягких тканей // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020. Т.10, №2. С.53–60. [Shperling I.A., Shulepov A.V., Shperling N.V. et al. Sanogenetic and pharmacological effects of local application of Hyaluronic acid in experimental soft tissue compression trauma. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2020;10(2):53-60. (In Russ.)] DOI: 10.37279/2224-6444-2020-10-2-53-60.

- Wang W., Wang Yu., Yang J. Protective effects of ischemic postconditioning on skeletal muscle following crush syndrome in the rat. *Acta Cir. Bras.* 2021;36(7):e360701. doi.org/10.1590/ABC360701.

- Обухова Л.М., Эделев Н.С., Андриянова Н.А., и др. Определение содержания миоглобина в крови в судебно-медицинской практике: методические особенности и перспективы // Судебно-медицинская экспертиза. 2016. Т.59, №4. С.57–60. [Obukhova L.M., Edelev N.S., Andriyanova N.A. et al. Determination of the blood myoglobin levels for the purpose of forensic medical expertise: the methodological peculiarities and the prospects for the further use. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2016;59(4):57-60. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.17116/sudmed201659457-60>.

- Riteau N., Gombault A., Couillin I. Assessment of inflammasome activation by cytokine and danger signal detection. *Methods Mol. Biol.* 2016;1417:63-74. DOI: 10.1007/978-1-4939-3566-6\_3.

- Hanberg P., Bue M., Kabel J. et al. Tourniquet-induced ischemia and reperfusion in subcutaneous tissue, skeletal muscle, and calcaneal cancellous bone. *APMIS*. 2021;129(4):225-231. DOI: 10.1111/apm.13121.

- Капулер О.М., Галеева А.Г., Сельская Б.Н., Камиллов Ф. Гиалуронан: свойства и биологическая роль // Врач. 2015. №2. С.25–27. [Kapuler O.M., Galeeva A.G., Sel'skaya B.N., Kamilov F. Hyaluronan: properties and biological role. *Vrach*. 2015;(2): 25-27. (In Russ.)]

- Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., et al. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers (Basel)*. 2018;10(7):701-710. DOI: 10.3390/polym10070701.

- Bui H.T., Friederich A.R., Li E., et al. Hyaluronan enhancement of expanded polytetrafluoroethylene



cardiovascular grafts. *J. Biomater. Appl.* 2018;33(1):52-63. DOI: 10.1177/0885328218776807.

18. Cheng A., Vantucci C.E., Krishnan L. et al. Early systemic immune biomarkers predict bone regeneration after trauma. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2021;118(8):e2017889118. DOI: 10.1073/pnas.2017889118.

19. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В. Патогенез и прогноз критических осложнений политравмы с позиции общепатологических процессов // Политравма. 2021. № 1. С. 97–116. [Gusev E.Yu., Zotova N.V. Pathogenesis and prediction of critical complications of polytrauma from the position of common pathological processes. *Polytrauma.* 2021;(1):97-116. (In Russ.)] DOI: 10.24411/1819-1495-2021-10014.

20. Valachova K., Šoltes L. Hyaluronan as a prominent biomolecule with numerous applications in medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(13):7077. DOI: 10.3390/ijms22137077.

21. Price Z.K., Lokman N.A., Ricciardelli C. Differing roles of hyaluronan molecular weight on cancer cell behavior and chemotherapy resistance. *Cancers (Basel).* 2018;10(12):482. DOI: 10.3390/cancers10120482.

22. Murakami T., Otsuki S., Okamoto Y. et al. Hyaluronic acid promotes proliferation and migration of human meniscus cells via a CD44-dependent mechanism. *Connect. Tissue Res.* 2019;60(2):117-127. DOI: 10.1080/03008207.2018.1465053.

23. Lee C.H., Chiang C.F., Kuo F.C. et al. High-molecular-weight hyaluronic acid inhibits il-1 $\beta$ -induced synovial inflammation and macrophage polarization through the GRP78-NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(21):11917. DOI: 10.3390/ijms222111917.

24. Otsuki T., Hatipoglu O.F., Asano K. et al. Induction of CEMIP in chondrocytes by inflammatory cytokines: underlying mechanisms and potential involvement in osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(9):3140. DOI: 10.3390/ijms21093140.

25. Jou I.M., Wu T.T., Hsu Ch.Ch. et al. High molecular weight form of hyaluronic acid reduce neuroinflammatory response in injured sciatic nerve via the intracellular domain of CD44. *J. Biomed. Mater. Res.* 2021;109(5):673–680. DOI: 10.1002/jbm.b.34731.

УДК 616-007.15

DOI 10.24412/2220-7880-2023-1-62-67

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЧЕК ПЛОДА ПРИ ЗАДЕРЖКЕ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

<sup>1</sup>Юдицкий А.Д., <sup>2</sup>Васильев Ю.Г., <sup>1</sup>Коваленко Т.В.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия (426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281), e-mail: antonyud103ped@mail.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ижевская государственная сельскохозяйственная академия», Ижевск, Россия (426069, г. Ижевск, ул. Студенческая, 11)

**Цель исследования:** изучить морфологические особенности почек у плодов человека на сроке гестации 24–28 недель при задержке внутриутробного развития (ЗВУР). Проведено патоморфологическое исследование почек 18 плодов человека на сроке гестации 24–28 недель, из них 10 – с задержкой внутриутробного развития, 8 – соответствующих сроку гестации. При помощи качественного анализа и морфометрических методов доказано, что при задержке внутриутробного развития в рассматриваемый период развития наблюдаются значительная незрелость нефронов с высокой долей эмбриональных клубочков, деформация почечных телец и гипертрофия зрелых нефронов. У плодов с ЗВУР наблюдается значимое ( $p < 0,001$ ) абсолютное увеличение толщины нефрогенной зоны до  $271,9 \pm 11,2$  мкм, повышение интегрального показателя соотношения малодифференцированных почечных телец (стадии V, S, C) к относительно зрелым тельцам (стадии I, II, III) до  $1,26 \pm 0,09$  ( $p < 0,001$ ). При ЗВУР наблюдается значительный полиморфизм сосудистых клубочков с глубокими фенестрами и грубой деформацией. Таким образом, к гестационному возрасту 24–28 недель почки плодов с задержкой внутриутробного развития характеризуются глубокой морфологической незрелостью структур почечной паренхимы, замедлением нефрогенеза и комплексом морфологических изменений, ассоциированных с неблагоприятными отдаленными клиническими исходами.

**Ключевые слова:** задержка внутриутробного развития, почки, нефрогенез, клубочки.

## INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION. MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE KIDNEYS IN THE FETUS

<sup>1</sup>Yuditskiy A.D., <sup>2</sup>Vasil'yev Yu.G., <sup>1</sup>Kovalenko T.V.

<sup>1</sup>Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Izhevsk, Russia (426034, Izhevsk, Kommunarov St., 281), e-mail: antonyud103ped@mail.ru

<sup>2</sup>Izhevsk State Agricultural Academy, Izhevsk, Russia (426069, Izhevsk, Studencheskaya St., 11)

**The purpose of the study is to study the morphological features of the kidneys in human fetuses at the gestational age of 24–28 weeks with intrauterine growth retardation (IUGR). A pathological morphological study of the kidneys in 18 human fetuses at the gestational age of 24–28 weeks was carried out, 10 of them with**



intrauterine growth retardation, 8 corresponding to the gestational age. With the help of qualitative analysis and morphometric methods, it has been proved that with intrauterine growth retardation in the considered period of development, there is a significant immaturity of nephrons with a high proportion of embryonic glomeruli, deformation of the renal corpuscles and hypertrophy of mature nephrons. In fetuses with IUGR, there is a significant ( $p < 0.001$ ) absolute increase in the thickness of the nephrogenic zone up to  $271.9 \pm 11.2 \mu\text{m}$ , an increase in the integral ratio of poorly differentiated renal bodies (stages V, S, C) to relatively mature bodies (stages I, II, III) to  $1.26 \pm 0.09$  ( $p < 0.001$ ). With IUGR, there is a significant polymorphism of the vascular glomeruli with deep fenestra and gross deformity. Thus, by the gestational age of 24–28 weeks, the kidneys of fetuses with intrauterine growth retardation are characterized by deep morphologically immature structure of the renal parenchyma, slower nephrogenesis, and a complex of morphological changes associated with unfavorable long-term clinical outcomes.

Keywords: IUGR (intrauterine growth retardation), kidneys, nephrogenesis, glomeruli.

## Введение

Применение современных технологий выхаживания недоношенных детей привело к значительному повышению их выживаемости. Несмотря на достигнутые успехи в этом направлении, заболеваемость, неблагоприятные долгосрочные исходы и инвалидность у недоношенных, особенно с экстремально низкой и очень низкой массой тела (ЭНМТ и ОНМТ), остаются на высоком уровне, что актуализирует необходимость разработки и внедрения патогенетически обоснованных инновационных методов диагностики, лечения и динамического наблюдения [1].

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) у недоношенных новорожденных концептуально рассматривается как потенцирующий неблагоприятный фактор формирования широкого спектра патологии как в неонатальном периоде, так и в долгосрочной перспективе [2]. В последние годы важным с практической точки зрения научным направлением является изучение характера и механизмов почечного повреждения у обсуждаемой категории детей [3]. Разработаны критерии острого почечного повреждения у новорожденных [4]. Однако этот вопрос требует дальнейших исследований применительно к недоношенным детям, в том числе с ЗВУР, также как и установление морфологических основ ренальных нарушений и их последствий.

Цель исследования: изучить морфологические особенности почек плодов человека на сроке гестации 24–28 недель при задержке внутриутробного развития.

## Материал и методы

Проведено морфологическое исследование почек 18 плодов, погибших на сроке гестации 24–28 недель вследствие декомпенсированной фетоплацентарной недостаточности и внутриутробной гипоксии.

В группу наблюдения включены 10 плодов с задержкой внутриутробного развития, диагностированной на основании значений массы и/или длины тела менее 10-го перцентиля в соответствии с нормативами для гестационного возраста [5]. Медиана гестационного возраста плодов группы наблюдения составила 26 [25; 27] недель, медиана массы тела – 780,0 [630,0; 865,0] г, длины тела – 33,5 [30,5; 35,0] см. Группу сравнения составили 8 плодов с антропометрическими показателями, соответствующими сроку гестации: медиана гестационного возраста – 26 [25,5; 27] недель ( $p > 0,05$ ), массы тела – 1077,5 [975,0; 1168,8] г ( $p < 0,05$ ), длины тела – 37,0 [36,0; 39,0] см ( $p < 0,05$ ).

Патоморфологическое исследование включало макроскопическую оценку почек с определением массы и размеров, наличия врожденных аномалий, а также гистологическое исследование почечной ткани.

Материал для гистологического исследования забирали из идентичных зон почек путем медианного поперечного сечения через всю толщу. Образцы тканей фиксировали в 15%-ном растворе нейтрального формалина и заливали парафином, срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике [6]. Анализ гистологических препаратов включал детальную качественную оценку строения почечной паренхимы и количественный морфометрический анализ, который проводился при помощи компьютерной программы для анализа изображений ImageJ 1.53k с открытым исходным кодом [<https://imagej.nih.gov/ij/notes.html>].

В ходе морфометрического анализа проводилась оценка ширины нефрогенной зоны почек, которая определялась по наличию развивающихся нефронов в форме запятых и S-образных телец [7]. Ширину нефрогенной зоны коркового вещества почек определяли с помощью случайного 10-кратного измерения в каждом поле наблюдения. Для каждой почки определяли среднюю ширину нефрогенной зоны. Подсчет числа генераций клубочков проводили согласно рекомендациям M. Rodriguez et al. [8]. Методом случайной выборки в каждой почке выделялось по 5 полей наблюдения, в которых проводили подсчет количества и определение диаметра 60 клубочков – 300 клубочков на каждую почку. Объем проведенных исследований иллюстрирует таблица 1.

Таблица 1

### Объем проведенных исследований

Показатель	Группа наблюдения	Группа сравнения
Количество исследованных почек	10	8
Количество полей наблюдения	50	40
Количество измерений толщины нефрогенной зоны	500	400
Количество исследованных почечных клубочков	3000	2400

Степень зрелости клубочков классифицировали в соответствии с критериями K. Naruse et al. и H.C. Thony et al. [7] (табл. 2).

Таблица 2

**Стадии нефрогенеза почек плода  
(по К. Naruse et al. и Н.С. Thony et al.)**

Стадия созревания	Характеристика
Стадия V	Скопления мезенхимальных клеток в наружной нефрогенной зоне
Стадия S	Почечные тельца соответствуют форме «запятой» за счет формирования закладки капсулы с наличием просвета и малодифференцированными кубическими эпителиоидными клетками как в наружной, так и внутренней стенке
Стадия C	Примитивные сосудистые клубочки серповидной формы
Стадия I	Компактно сформированные сосудистые клубочки, более половины окружности которых выстлано темноокрашенными эпителиальными клетками – подоцитами
Стадия II	Сосудисто-капиллярные клубочки и формирование морфологических признаков терминальной дифференцировки эпителия внутренней стенки капсулы с уплощением клеток. Менее половины окружности клубочка выстлано подоцитами
Стадия III	Зрелые сосудисто-капиллярные клубочки с признаками терминального созревания эпителия как наружной, так и внутренней стенки капсулы Боумена. Подоциты по окружности клубочка практически отсутствуют

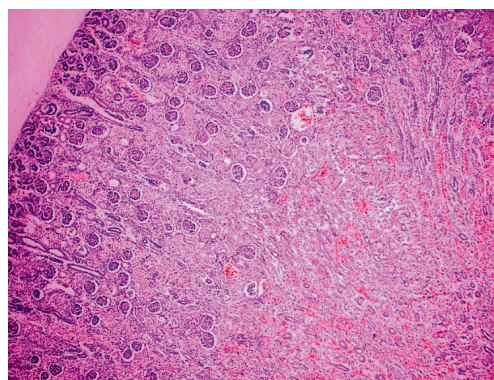
Для количественной оценки степени зрелости нефронов на соответствующем сроке гестации нами предложен индекс созревания – отношение малодифференцированных почечных телец (стадии V, S, C) к относительно зрелым тельцам (стадии I, II, III).

Относительную площадь почечных телец и число клубочков на единицу площади почки рассчитывали при помощи морфометрической сетки Г.Г. Автандилова [9].

Статистический анализ проводился с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0. С учетом наличия большого объема исследований использованы параметрические методы. Количественные данные представлены в виде  $M \pm m$  (где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – стандартная ошибка среднего), качественные – с указанием долей и расчетом 95%-ного доверительного интервала (95%-ного ДИ). Для определения статистически значимых различий при анализе количественных данных применяли параметрический  $t$ -критерий Стьюдента, при анализе качественных показателей – метод доверительных интервалов. Критическое значение величины достоверности ( $p$ ), на основании которой принималось решение о справедливости проверяемой гипотезы, составило 0,05 [10].

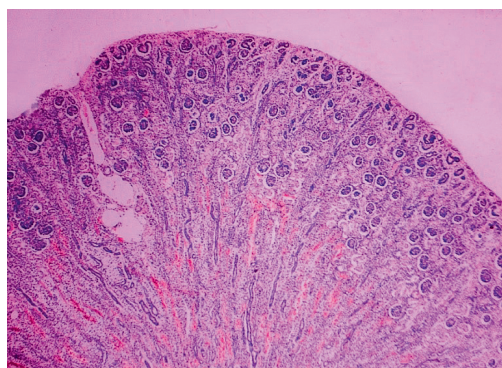
### Результаты и их обсуждение

При макроскопическом анализе почек плодов, включенных в исследование, обращали на себя внимание их дольчатое строение и дрябловатая консистенция, более выраженные при ЗВУР. Диспластических изменений и врожденных аномалий развития органов мочевой системы у изученных плодов не зарегистрировано.



*Рис. 1. Почка у плода, соответствующего гестационному возрасту. Равномерное и типичное распределение почечных телец. Ув.  $\times 40$ . Здесь и на рис. 2–4: окраска гематоксилин-эозином*

Структурная организация почечной паренхимы у плодов без проявлений ЗВУР характеризовалась упорядоченным расположением клубочков в соответствии с кортикомедуллярными градиентами созревания и относительно равномерным распределением по площади (рис. 1). Проксимальные и дистальные канальцы, собирательные трубочки характеризовались признаками достаточной тканевой дифференцировки, позволяющими дифференцировать эти тубулярные структуры между собой.



*Рис. 2. Почка у плода с ЗВУР. Фокальные участки с отсутствием или уменьшением числа почечных телец. Ув.  $\times 40$*

Важной морфологической находкой у плодов с ЗВУР являлось неравномерное распределение нефронов с формированием в почечной паренхиме афункциональных зон (рис. 2). Кроме того, отмечалось существенное недоразвитие канальцевого аппарата нефронов, с более плотным распределением собирательных трубочек и уменьшением их размеров. Подобных изменений в группе сравнения не выявлено.

Изучение гломерул на разных стадиях развития при ЗВУР выявило существенные изменения их размеров и формы с формированием гипертрофии и инвагинаций, выраженность которых увеличивалась по мере созревания почечных телец. На стадиях II и III наблюдался значительный полиморфизм сосудистых клубочков с глубокими фенестрами, почти разделяющими почечные тельца на две и более зоны, и грубой деформацией почечных клубочков (рис. 3, рис. 4).



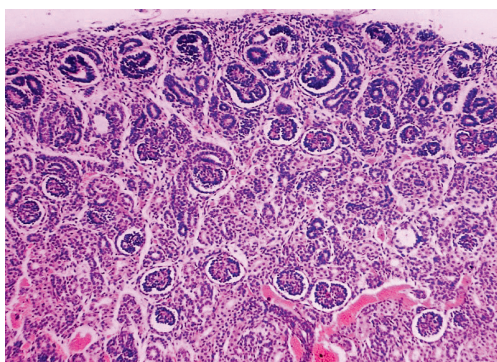


Рис. 3. Почка у плода с ЗВУР. Полиморфизм сосудистых клубочков на стадиях II и III. Ув. ×200

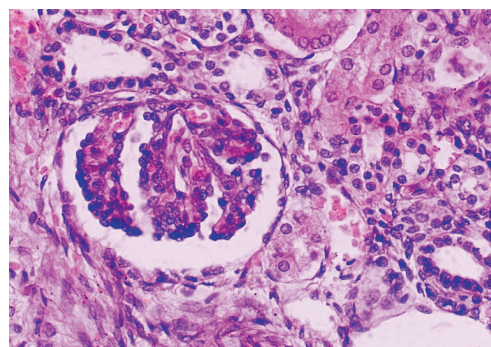


Рис. 4. Почка у плода с ЗВУР. Сосудистый клубочек почечного тельца с глубокими фенестрами. Ув. ×400

Количественный анализ морфологических показателей почечной паренхимы позволил выявить ряд закономерностей, характерных для задержки внутриутробного развития. Так, у плодов с ЗВУР наблюдалось статистически значимое увеличение ширины нефрогенной зоны до  $271,9 \pm 11,2$  мкм (в группе сравнения –  $207,0 \pm 6,5$  мкм,  $p < 0,001$ ), а также доли нефрогенной зоны от общей ширины коркового вещества почки – 24,9% (95%-ный ДИ 22,9–28,8), в группе сравнения – 19,3% (95%-ный ДИ 15,4–21,2) ( $p < 0,05$ ).

Относительная площадь коркового вещества, занятая клубочками, при ЗВУР была существенно меньше, чем в группе сравнения: 6,9% (95%-ный ДИ 1,8–8,9) и 11,2% (95%-ный ДИ 9,9–12,5) соответственно ( $p < 0,05$ ). Абсолютное число клубочков на стадиях созревания I–III в данной зоне почек пло-

дов с задержкой внутриутробного развития составило  $30,8 \pm 1,0$  на 100 мкм<sup>2</sup>, что было ниже показателей группы сравнения ( $35,9 \pm 1,7$  на 100 мкм<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ).

При оценке степени зрелости клубочков отмечено преобладание незрелых почечных телец (стадии созревания V, S, C) у плодов с ЗВУР, что подтверждено более высоким индексом созревания –  $1,26 \pm 0,09$  (в группе сравнения –  $0,58 \pm 0,03$ ) ( $p < 0,001$ ). Клубочки на стадии развития V, локализованные в поверхностном слое почек, составляли 20,4% (95%-ный ДИ 18,9–21,9) от общего числа нефронов, что статистически значимо превосходило значение аналогичного показателя в группе сравнения – 13,2% (95%-ный ДИ 11,8–14,6) ( $p < 0,05$ ). Аналогичные закономерности были выявлены и при анализе почечных телец на стадиях созревания S и V, число которых при ЗВУР было существенно выше (табл. 3), причем во всех случаях различия имели статистическую значимость ( $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание сравнительно небольшой удельный вес полноценно сформированных клубочков, морфологически соответствующих стадиям созревания II и III, в изученных почках плодов с ЗВУР – 14,3% (95%-ный ДИ 13,1–15,6) и 5,0% (95%-ный ДИ 4,2–5,8) соответственно. В группе сравнения их удельный вес был существенно выше – 32,6% (95%-ный ДИ 30,7–34,5) и 10,7% (95%-ный ДИ 9,4–12,0) ( $p < 0,05$ ).

В ходе исследования также установлено, что почки плодов с ЗВУР характеризуются высокой частотой аномалий строения клубочкового аппарата. Так, среди нефронов на стадиях развития II и III доля почечных телец с нормальной морфологией не превышала 14,3% (табл. 3). Морфологическими признаками аномального строения являлись деформации с формированием глубоких фенестр и значительное увеличение размеров клубочков.

Выявлены существенные межгрупповые различия в размерах гломерул (табл. 3). По данным морфометрии, типичным признаком при ЗВУР является увеличение их диаметра. Гипертрофированные клубочки составляли в зависимости от стадии развития от 19,8 до 40,1%. Следует отметить, что, несмотря на существенное уменьшение числа деформированных нефронов до 36,5% (95%-ный ДИ 27,4–45,7), относительное число гипертрофированных клубочков на стадии III увеличилось в 2 раза и достигло 40,1% (95%-ный ДИ 30,7–49,4) (в группе сравнения – 8,1% (95%-ный ДИ 4,7–11,5),  $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Таблица 3

Показатели морфометрии почечной паренхимы плодов человека

Показатель	Группа наблюдения	Группа сравнения	t	P
Толщина коркового вещества, мкм	1133,8±56,4	1106,7±51,4	0,35	>0,05
Толщина нефрогенной зоны, мкм	271,9±11,2	207,0±6,5	5,0	<0,001
Доля нефрогенной зоны от толщины коркового вещества, %	24,9 (22,9–28,8)	19,3 (15,4–21,2)	–	<0,05
Количество клубочковых генераций, ед.	6,2±0,1	8,2±0,2	8,9	<0,001
Доля клубочков на разных стадиях созревания, на 100 клубочков:				
– стадия V	20,4 (18,9–21,9)	13,2 (11,8–14,6)	–	<0,05
– стадия S	17,8 (16,4–19,2)	12,0 (10,7–13,3)	–	<0,05
– стадия C	15,5 (14,2–16,9)	10,6 (9,3–11,8)	–	<0,05
– стадия I	27,0 (25,2–28,8)	20,9 (19,2–22,5)	–	<0,05
– стадия II	14,3 (13,1–15,6)	32,6 (30,7–34,5)	–	<0,05
– стадия III	5,0 (4,2–5,8)	10,7 (9,4–12,0)	–	<0,05

Диаметр клубочков на разных стадиях созревания, мкм:				
– стадия I	118,3±5,9	132,1±3,2	2,06	<0,05
– стадия II	133,7±4,6	161,2±1,2	5,89	<0,001
– стадия III	158,5±8,1	180,4±3,3	2,5	<0,01
Индекс созревания, V, S, C / I, II, III	1,26±0,09	0,58±0,03	7,2	<0,001
Относительная площадь коркового вещества, занятая почечными клубочками на стадиях I–III, %	6,9 (1,8–8,9)	11,2 (9,9–12,5)	–	<0,05
Количество почечных клубочков на стадиях I–III, на 100 мкм <sup>2</sup>	30,8±1,0	35,9±1,7	2,6	<0,05

Примечание: в скобках указан 95%-ный доверительный интервал.

Таблица 4

## Показатели морфометрии почечных клубочков

Показатель	Клубочки на стадии II		P	Клубочки на стадии III		P
	Группа наблюдения	Группа сравнения		Группа наблюдения	Группа сравнения	
Доля клубочков с нормальной морфологией	16,3 (13,0–19,7)	100,0	<0,05	23,4 (15,3–31,4)	86,3 (79,8–92,8)	<0,05
Доля фенестрированных клубочков	63,9 (59,5–68,2)	0	<0,05	36,5 (27,4–45,7)	5,6 (2,7–8,5)	<0,05
Доля гипертрофированных клубочков	19,8 (16,2–23,4)	0	<0,05	40,1 (30,7–49,4)	8,1 (4,7–11,5)	<0,05

Примечание: в скобках указан 95%-ный доверительный интервал.

Нарушение развития почек при ЗВУР может быть объяснено с позиций теории ренального программирования В. Brenner et al. [11], согласно которой воздействие неблагоприятных материнских факторов в периоде внутриутробного развития приводит к дефициту нефронов, повышению давления в капиллярах клубочков и гиперфилтрации с формированием их компенсаторной гипертрофии. Это запускает порочный круг для дальнейших потерь нефронов. Исходами подобных нарушений являются артериальная гипертензия и хроническая почечная недостаточность во взрослом возрасте [2, 3].

В настоящее время отсутствуют доказательные методы прижизненного неинвазивного определения числа функционирующих нефронов, поэтому точными маркерами олиgoneфронии являются результаты биопсийных исследований [12, 13]. С учетом литературных данных [8], в качестве морфологических признаков олиgoneфронии, выявленных в нашем исследовании у плодов с ЗВУР на сроке гестации 24–28 недель, можно рассматривать уменьшение количества клубочковых генераций с гипертрофией клубочков, снижение количества зрелых почечных клубочков на единицу площади, наличие афункциональных зон, не содержащих зрелых клубочков. Статистически значимое уменьшение числа нефронов при ЗВУР и наличие гипертрофированных зрелых клубочков, выявленных нами уже к 24–28-й неделе внутриутробного развития, свидетельствуют о глубоких и, вероятно, необратимых изменениях архитектоники почечной паренхимы.

Полученные нами данные согласуются с результатами экспериментальных исследований с доказательствами снижения плотности распределения нефронов, развития гломерулярного склероза и интерстициальных повреждений при дефиците питания плода [14].

Помимо олиgoneфронии, еще одной морфологической находкой в ходе исследования явилась ре-

гистрация признаков незрелости почечной ткани у плодов с ЗВУР в виде расширения нефрогенной зоны с высоким удельным весом клубочков на стадиях развития V, S, C. Необходимо также акцентировать внимание на выявленных у плодов с ЗВУР грубых деформациях клубочков по типу фенестр. Эти сведения являются приоритетными и ранее не были описаны в доступной литературе, а их клиническая значимость требует дальнейшего анализа.

## Заключение

Таким образом, к гестационному возрасту 24–28 недель почки плодов с задержкой внутриутробного развития характеризуются нарушением нефрогенеза с формированием олиgoneфронии и глубокой морфологической незрелостью структур почечной паренхимы. Выявленные морфологические изменения имеют несомненную клиническую значимость, являясь аргументами для необходимости динамического контроля почечных функций у недоношенных детей с ЗВУР.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

- Ионов О.В. Современные технологии интенсивной терапии в снижении летальности и инвалидизирующих осложнений у недоношенных новорожденных: автореф. дис. <...> докт. мед. наук. Москва; 2021. 47 с. [Ionov O.V. Sovremennyye tekhnologii intensivnoy terapii v snizhenii letal'nosti i invalidiziruyushchikh oslozhnenii u nedonoshennykh novorozhdennykh [dissertation]. Moscow; 2021. 47 p. (In Russ.)]
- Terstappen F., Lely A. Long-term renal disease after prematurity or fetal growth restriction: who is at risk? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020. N.35. P1087-1090.



3. Коваленко Т.В., Юдицкий А.Д., Петрова И.Н. Перинатальные факторы риска формирования хронической болезни почек: теория ренального программирования // Лечение и профилактика. 2021. Т. 11. № 2. С. 46-51. [Kovalenko T.V., Juditskiy A.D., Petrova I.N. Perinatal risk factors for the formation of chronic kidney disease: the theory of renal programming. *Lechenie i profilaktika*. 2021;11(2):46-51. (In Russ.)]
4. Чугунова О.Л. и др. Острое повреждение почек у новорожденных (проект клинических рекомендаций от 29.04.2019) // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2019. Т. 7. № 2 (24). С. 68-81. [Chugunova O.L. et al. Acute kidney injury in newborns (draft clinical recommendations dated 04/29/2019). *Neonatologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2019;7(2-24):68-81. (In Russ.)]
5. Fenton T.R., Kim J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:59.
6. Мавликеев М.О. и др. Краткий курс гистологической техники: учебно-методическое пособие. Казань, 2020. 107 с. [Mavlikeev M.O. et al. *Kratkii kurs gistologicheskoi tekhniki*. Study Guide. Kazan', 2020. 107 p. (In Russ.)]
7. Sutherland M.R. et al. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2011;22(7):1365-1374.
8. Rodríguez M.M. et al. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr. Dev. Pathol*. 2004;7(1):17-25.
9. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство. М.: Медицина, 1990. 384 с. [Avtandilov G.G. *Meditinskaya morfometriya: Guide*. Moscow: Meditsina; 1990. 384 p. (In Russ.)]
10. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: учебное пособие для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 232 с. [Petri A., Sebin K. *Naglyadnaya meditsinskaya statistika: Study Guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 232 p. (In Russ.)]
11. Brenner B.M., Chertow G.M. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *American Journal of Kidney Diseases*. 1994;23:171-175.
12. Denic A., Elsherbiny H., Rule A.D. In-vivo techniques for determining nephron number. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2019;28(6):545-551.
13. Сафина А.И., Абдуллина Г.А., Даминова М.А. Становление функций почек у детей, родившихся преждевременно // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61. № 5. С. 166-173. [Safina A.I., Abdullina G.A., Daminova M.A. Formation of kidney functions in children born prematurely. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;61(5):166-173. (In Russ.)]
14. Tsuboi N. et al. Assessment of nephron number and single-nephron glomerular filtration rate in a clinical setting. *Hypertens. Res*. 2021;44(6):605-617.

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, СОЦИОЛОГИЯ И ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 614.1

DOI 10.24412/2220-7880-2023-1-67-73

### СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РЕПРОДУКТИВНОГО И ДЕМОГРАФИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА В РЕСПУБЛИКЕ ХАКАСИЯ

<sup>1</sup>Гладкая В.С., <sup>2</sup>Грицинская В.Л.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова» Минздрава России, Абакан, Россия (655017, Абакан, пр-т Ленина, 92), e-mail: VGladkaya@mail.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2), e-mail: tryfive@mail.ru

**Цель:** определить тренд основных демографических показателей и репродуктивного здоровья женского населения в Республике Хакасия за 30-летний период. Проведен анализ статистических отчетов Федеральной службы государственной статистики по Российской Федерации и по Республике Хакасия за 2000–2021 гг.; информационно-аналитического центра министерства здравоохранения Республики Хакасия (1990–2021 гг.). Используются статистические критерии: абсолютные и относительные величины, показатели динамического ряда. За анализируемый период в республике уменьшилась общая численность населения на 7,6%; детей от 0 до 14 лет – на 28,4%; девушек 15–17 лет – на 46,4%. Доля женщин репродуктивного возраста составляет 44,1%; с 1990 г. уменьшилась на 13,3%. Показатель рождаемости в 2021 году – 9,9‰, смертности – 16,0‰, что свидетельствует об отрицательном приросте населения (–6,1‰). В Хакасии к 2021 году удалось добиться снижения уровня младенческой смертности (5,5‰) (в РФ это значение составило 4,6‰) благодаря открытию республиканского перинатального центра, отделений реанимации для новорожденных и второго этапа выхаживания. Перинатальная смертность в республике к 2021 году снизилась и составила 7,7‰. Проблемой остается материнская смертность (18,6‰ в 2020 г. и в 2021-м – 95,1‰), снижения которой не удастся достичь, несмотря на создание медицинской инфраструктуры и системы маршрутизации беременных. В 2021 году материнская смертность увеличилась из-за пандемии COVID-19. Оценка демографических показателей характеризует происходящие в Хакасии процессы как депопуляционные, что создает предпосылку для разработки мер по улучшению демографической ситуации, укреплению здоровья женщин и детей.

**Ключевые слова:** Республика Хакасия, рождаемость, смертность, заболеваемость, репродуктивное здоровье.

# THE CURRENT TRENDS IN REPRODUCTIVE AND DEMOGRAPHIC POTENTIAL IN THE REPUBLIC OF KHAKASSIA

<sup>1</sup>Gladkaya V.S., <sup>2</sup>Gritsinskaya V.L.

<sup>1</sup>Katanov Khakass State University, Abakan, Russia (655017, Abakan, Lenin Ave, 92), e-mail: VGladkaya@mail.ru  
<sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia (194100, St. Petersburg, Litovskaya St., 2), e-mail: tryfive@mail.ru

The purpose is to determine the trend in the main demographic indicators and reproductive health of female population in the Republic of Khakassia over a 30-year period. The statistical materials of the Federal State Statistics Service of the Russian Federation and the Republic of Khakassia for 2000–2021; Information and Analytical Center of the Ministry of Health of the Republic of Khakassia (1990–2021) were analyzed. Some statistical criteria were used: absolute and relative values, indicators of the dynamic series. During the analyzed period in the Republic the total population decreased by 7.6%; children from 0 to 14 years old – by 28.4%; adolescent girls – by 46.4%. The proportion of women of reproductive age is 44.1%; since 1990 it decreased by 13.3%. The birth rate in 2021 was 9.9‰, the mortality rate was 16.0‰, which indicates a negative population growth (–6,1‰). In Khakassia, by 2021, it was possible to achieve a minimum level of infant mortality (5.5‰), which is lower than in the Russian Federation (4.6‰), thanks to the opening of the Republican perinatal center, the organization of intensive care units for newborns and the second stage of nursing. The perinatal mortality in the Republic decreased by 2021 and amounted to 7.7‰. Maternal mortality still remains a big problem (18.6% in 2020 and 93.2% in 2021); the resolution cannot be achieved despite the creation of health care network and system of routing of pregnant women. In 2021, maternal mortality increased due to the COVID-19 pandemic. An assessment of demographic indicators characterizes the processes taking place in the Republic of Khakassia as depopulation. The data obtained create a prerequisite for developing measures to improve the demographic situation and improve the health of women and children.

Keywords: Republic of Khakassia, fertility, mortality, morbidity, reproductive health.

## Введение

Демографический кризис в Российской Федерации (РФ), возникший на рубеже XX–XXI веков, с 2016 года вновь обострился; и прогноз на ближайшее десятилетие остается неблагоприятным. Данное обстоятельство создает предпосылки для углубленного анализа репродуктивно-демографических процессов в РФ и разработки мер, регулирующих их направленность. Репродуктивное здоровье населения относится к ведущим социальным факторам, обеспечивающим демографическое благополучие, и является одной из главных проблем во многих развитых странах мира [1–3]. Под репродуктивным здоровьем, согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), понимают состояние полного физического, умственного и социального благополучия, отсутствие болезней во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы [4].

Для оценки репродуктивного здоровья применяются следующие группы показателей:

- демографические критерии (коэффициенты естественного движения населения; уровень материнской, перинатальной и младенческой смертности; возрастная структура населения и доля лиц репродуктивного возраста);
- показатели, характеризующие здоровье населения (распространенность генитальной, экстрагенитальной патологии и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП); частота патологии беременности, родов и бесплодных браков);
- статистические данные о регулировании рождаемости (распространенность методов контрацепции; частота и способы искусственного прерывания беременности) [5].

В 2007 году Указом Президента РФ утверждена Концепция демографической политики РФ на период до 2025 года [6], основной задачей которой является стабилизация численности населения; сохранение и укрепление здоровья граждан, в том числе и репродук-

тивного; увеличение ожидаемой продолжительности жизни. Особого внимания в связи с этим заслуживают депопуляционные процессы в регионах компактного проживания коренных народностей Севера и Сибири, к которым относится Республика Хакасия (РХ). Решение важнейших задач по обеспечению сохранения численности и здоровья титульного населения региона, улучшению репродуктивного потенциала не может быть обеспечено без мониторинга специфики медико-демографических процессов в республике [7].

Цель исследования: определить тренд основных демографических показателей и репродуктивного здоровья женского населения в РХ за 30-летний период.

## Материал и методы

В качестве информационной базы исследования использованы статистические материалы медицинского информационно-аналитического центра министерства здравоохранения Республики Хакасия (1990–2021 гг.); данные управления Федеральной службы государственной статистики по Красноярскому краю, Республике Хакасия и Республике Тыва (2018–2021 гг.); «Хакасский республиканский статистический ежегодник» (2000–2021 гг.); данные Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации «Здравоохранение в России (2011–2021 гг.)». Для характеристики исследуемых значений применялись статистические критерии: абсолютные и относительные величины (%); показатели на 1000 (‰) и 100 тыс. человек; показатели динамического ряда. Исследования осуществляли с помощью методов анализа: системного, аналитического и статистического.

## Результаты исследования

Республика Хакасия территориально располагается на юге Восточной Сибири в степной зоне и предгорье Саян. По данным последней переписи на-

селения, в РХ проживает 529 318 человек; за период с 1990 года произошло снижение общей численности населения республики на 7,6%. Большая часть населения (до 70%) проживает в городах и поселках городского типа. Структура населения РХ характеризуется гендерной диспропорцией: доля женщин составляет 54,4%; из них в фертильном возрасте – 44,1%. Число женщин репродуктивного периода уменьшилось на 13,3% за последние 30 лет.

В значительно более сложной демографической ситуации находится титульное население РХ – хакасы. Этнических хакасов в настоящее время около 12% (63 643 человека) от всей популяции республики, причем за последнее десятилетие число хакасов снизилось на 2,7%. Доля женщин-хакасок в этнической группе составляет 53,1%; число лиц женского пола снизилось за 20 лет на 2,3% [1, 8].

Динамика основных демографических показателей в РХ в целом совпадает с негативным трендом в стране (рис. 1).

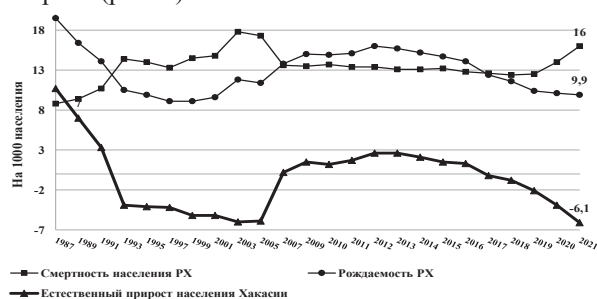


Рис. 1. Естественное движение населения в Республике Хакасия

Минимальные показатели рождаемости отмечены в 1999 году (9,1‰), а максимум смертности – в 2003-м (17,8‰). В 2021 году рождаемость в РХ составила 9,9‰, средние показатели в РФ – 9,6‰, а региональная смертность – 16,0‰, средний уровень по стране – 16,8‰ [1, 9]. Так называемый русский демографический крест пришелся в РХ на 1992 год, когда число умерших жителей превысило число новорожденных детей. Отрицательный показатель процесса естественного движения населения сохранялся до 2006 года, а коэффициент убыли был выше, чем в РФ. В период с 2007 по 2017 год отмечался незначительный положительный естественный прирост населения в РХ, но в последующие годы смертность растет опережающими рождаемостью темпами; в 2021 году коэффициент естественной убыли составил 6,1‰. Среди причин смерти на первом месте болезни системы кровообращения (40,9%); на втором – COVID-19 (22,3%); на третьем – новообразования (14,8%).

Ожидаемая продолжительность жизни при рождении в РХ в 2020 году составила 70,1 года: среди мужчин 64,7 года и 75,4 у женщин. В РФ ожидаемая продолжительность жизни – 71,5 года.

Низкая рождаемость является одной из основных демографических проблем, а ее повышение входит в число приоритетных задач демографической политики, как региональной, так и государственной в целом. Суммарный коэффициент рождаемости в РХ за анализируемый период имеет значение ниже, чем рекомендуется ВОЗ (2,4–2,5 рождения на 1 женщину) для обеспечения простого воспроизводства населения. В 2021 году из общей когорты женщин фертильного возраста родили только 4,4%; суммарный

коэффициент рождаемости составил 1,6, что хоть и несколько выше показателя по стране (в 2019 году – 1,5), но все же свидетельствует о низкой интенсивности деторождения [9]. Сельские жительницы традиционно рожают больше детей, чем женщины, проживающие в городах. В сельской местности РХ на 22,9% больше многодетных семей, чем в городской популяции. Одна из национальных традиций хакасов – создание семей, состоящих из нескольких поколений, и многодетных. Как следствие этого в районах компактного проживания титульного населения (преимущественно сельскохозяйственных) выше рождаемость: в Аскизском – 19,4‰; в Таштыпском – 16,6‰ в 2020 г. В Хакасии, как и в большинстве регионов страны, произошла переоценка репродуктивного поведения населения: уменьшилось число женщин и семейных пар, желающих иметь детей [11, 12].

Негативными демографическими тенденциями являются «постарение рождаемости» (средний материнский возраст в 1998 г. составил 25,6 года, а в 2020 г. – 28,3 года) и рост числа внебрачных рождений, потенцирующих группу социального риска как для матерей, так и для их детей. В сельской местности республики доля внебрачных рождений выше (45,3%), чем в городах (30,9%). В Хакасии 35,7 тысячи несовершеннолетних детей проживает в неполных семьях, причинами образования которых наряду с внебрачной рождаемостью являются разводы и смерть родителей.

Снижение рождаемости в течение последних десятилетий вызвало деформацию структуры населения РХ. Регрессивный тип воспроизводства населения обусловлен снижением доли детей в возрасте до 14 лет (рис. 2).

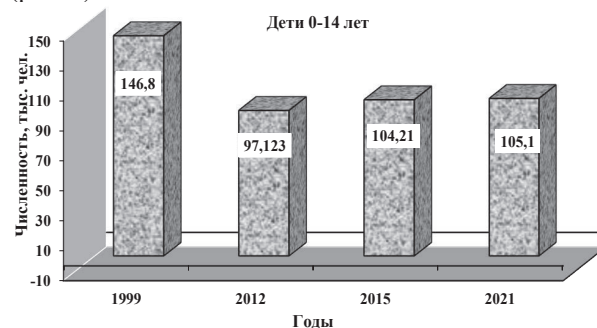


Рис. 2. Динамика численности детского населения от 0 до 14 лет в Республике Хакасия

Число девушек 15–17 лет с 1999 года уменьшилось в 1,9 раза (рис. 3).

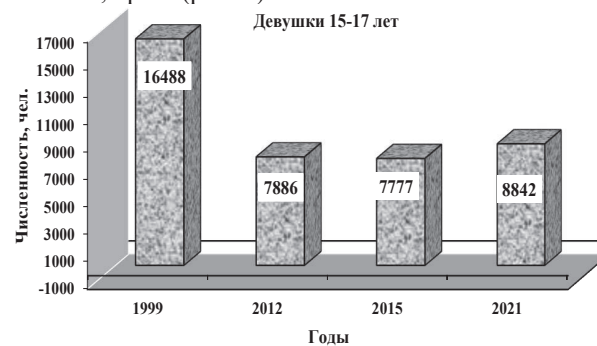


Рис. 3. Динамика численности девушек 15–17 лет в Республике Хакасия



Наряду со снижением численности детей и подростков наблюдается увеличение сектора людей старше 60-летнего возраста. Удельный вес лиц пенсионного возраста вырос до 23,4% к 2020 году, что формирует устойчивый тренд на старение населения республики.

Уровень младенческой, перинатальной и материнской смертности оказывает значительное влияние на численность и структуру населения. Младенческая смертность в РХ в 1989 году составляла 18,6‰; за анализируемый период максимальный уровень ее зарегистрирован в 1995 году (24,6‰). Начиная с 2010 года отмечается неуклонное снижение младенческой смертности, и в 2020 году зарегистрирован ее минимальный уровень (3,9‰), что ниже, чем по стране в целом (4,5‰) [13]. Этот успех связывают с открытием республиканского перинатального центра, в составе которого организованы отделение реанимации для новорожденных и второй этап выхаживания. В 2021 году уровень младенческой смертности повысился до 5,5‰.

Статистический мониторинг перинатальной смертности (ПС) в РХ зафиксировал тренд к устойчивому ее снижению, что стало более заметным после внедрения системы трехуровневого оказания медицинской помощи беременным. За последние 25 лет показатели ПС уменьшились в 1,8 раза: с 14,6‰ в 1997 году до 7,7‰ в 2021 году, что выше, чем по стране в целом (7,33‰). В структуре причин ПС доминируют внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах (66,7%), внутрижелудочковые кровоизлияния (2,4%), внутриутробное инфицирование плода (4,8%). На снижение коэффициента ПС также оказало влияние уменьшение числа врожденных аномалий развития с 1997 года к 2021 году в 5 раз, что обусловлено повсеместным внедрением в РХ пренатального скрининга, охват которым составил 97,3% в 2021 г.

К сожалению, по уровню материнской смертности (МС) в рейтинге регионов РХ занимает аутсайдерские позиции. В 2005 году зарегистрирован максимальный коэффициент МС (47,9 на 100 тысяч живорожденных), который превышал средние значения по стране на 46%. Несмотря на создание медицинской инфраструктуры и системы маршрутизации беременных, существенного снижения МС достичь не удается; ее показатель в 2020 году составил 18,6 на 100 тысяч живорожденных. В 2021 году произошло значительное увеличение числа случаев материнской смертности (95,1‰) из-за пандемии COVID-19. Не происходит существенных изменений и в структуре МС: лидирующие позиции занимают акушерские причины (46,9%), из которых 22,3% составляют акушерские кровотечения; 11,6% – другие осложнения беременности и родов. Анализ случаев МС от акушерских причин показал, что большинство летальных исходов можно было предотвратить. У 53,1% женщин непосредственной причиной смерти явилось наличие экстрагенитальной патологии. В 2021 году структура материнской смертности изменилась за счет гибели женщин от COVID-19.

Одновременно отмечается значительный рост осложненной беременности, родов и послеродового периода: в 1991 г. – 1369,1 на 100 тысяч женского населения; в 2021 г. – 6339,7. Преобладающей патологией в 2021 году являлись дефицитные анемии (46,7%), заболевания мочеполовой системы (13,6%), преэклампсия (4,3%). Осложненные роды составили 78,2%; преждевременные – 5,8%.

На состояние репродуктивного здоровья женщин значительное влияние оказывают культурные, исторические и социально-экономические факторы [14]. Особое место в системе мер по сохранению репродуктивного потенциала женщин в РФ отводится снижению количества аборт, которые, несмотря на многообразие средств контрацепции, играют основную роль в регулировании рождаемости. Появление в стране программы «Материнский капитал» потенцирует снижение числа аборт (Росстат за период с 2005 по 2020 год регистрирует динамику с 38,2 до 15,1 на 1000 женщин фертильного возраста) [1]. Однако в пересчете числа аборт на 100 детей, родившихся живыми, коэффициент (35,9) выше, чем в ряде стран, разрешающих прерывание беременности по желанию женщины: в Европе (12–38), Северной Америке (23), Австралии (19) и Новой Зеландии (23). Одновременно следует отметить, что в некоторых случаях проводимые аборт могут не фиксироваться официальной статистикой, поэтому их истинное количество еще выше [15–17].

Отмечается снижение числа медицинских аборт в РХ: в 1995 г. – 73,7‰, в 2021 г. – 17,0‰; однако до 50% аборт проводится у женщин активного репродуктивного возраста – у лиц младше 30 лет. От числа медицинских аборт, проведенных в 2021 году, на долю первобеременных женщин пришлось 8,6% (что в два раза меньше, чем 10 лет назад), на девочек-подростков в возрасте до 17 лет – 0,9%. В структуре исходов беременности у женщин РХ в 2021 г. число аборт на 100 родившихся составило 39,4%, что свидетельствует о недостаточном использовании средств предупреждения нежелательной беременности.

В число эффективных методов контроля наступления беременности входит гормональная (ГК) и внутриматочная (ВМС) контрацепция. По данным Минздрава РФ, в 2017 г. 10,3% женщин активного репродуктивного возраста использовали ВМС, 12,9% – ГК [18]. В РХ выросло число женщин, применяющих эффективные методы контрацепции, с 4,3% в 1997 г. до 20,9% в 2021 г. Отмечается снижение популярности внутриматочных средств: предпочтение ВМС в 1995 г. отдавала 271 из 1000 женщин фертильного возраста, в 2021 г. – 102,1. Одновременно растет частота применения гормональных препаратов в РХ: в 1995 г. ГК применяли 11 из 1000 женщин репродуктивного возраста, в 2021 г. – 79,8. Учитывая, что ГК относятся к препаратам безрецептурного доступа, женщины могут самостоятельно их приобретать и регулировать длительность использования; истинные показатели могут отличаться от данных официальной статистики.

Негативное влияние на воспроизводство населения оказывают уровень и структура гинекологической заболеваемости в когорте женщин, достигших совершеннолетия [19]. За период с 1997 по 2021 год отмечено снижение уровня сальпингитов и оофоритов (2702,4 и 1349,5 на 100 тыс. женского населения); увеличение числа пациенток с нарушением менструального цикла (994,3 и 1021,8) и эндометриозом (90,0 и 152,9 соответственно). Особую тревогу вызывает рост онкологической патологии в РХ: число больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования, в том числе и репродуктивной системы, увеличилось в 10 раз с 1991 года (192,0 и 2084,2 на 100 тыс. населения соответственно). Коэффициент неопластической трансформации орга-

нов репродукции составил в 2021 году 167,8 случая на 100 тыс. женского населения; из них поражение молочных желез составляет 44,5%, а половых органов – 55,5%. Прогноз для жизни и реализации репродуктивного потенциала отягощается поздней диагностикой новообразований; в 33,4% случаев верификация диагноза происходит на 3–4-й стадии опухолевого процесса молочных желез и в 36,1% – шейки матки.

Одним из показателей благополучия региона проживания населения является распространенность социально обусловленных заболеваний. Наиболее значимым из них является туберкулез, который наносит существенный ущерб обществу за счет ухудшения здоровья как на индивидуальном, так и на популяционном уровне. Динамический мониторинг в РХ числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза показал, что начавшийся рост заболеваемости в 1992 г. с уровня 38,8 (показатель рассчитывается на 100 тыс. населения) достиг максимальных значений (146,4) в 1998 г. Несмотря на предпринимаемые усилия, к 2021 г. удалось снизить заболеваемость до коэффициента лишь 39,5; что выше, чем в среднем по РФ [1]. Преимущественную часть больных туберкулезом составляют жители сельской местности, где, как правило, более низкий уровень жизни, чем в городах.

Серьезную медико-социальную проблему представляет высокая частота ИППП – заболеваний различной этиологии, передаваемых преимущественно половым путем, а также контактно-бытовым и вертикальным [15]. Сифилис является самой значимой проблемой в группе ИППП. Первичная заболеваемость сифилисом в РХ имеет тенденцию к снижению (в 1999 г. – 359,9 и в 2021 г. – 69,5 случая на 100 тысяч населения), но остается на более высоком уровне, чем в РФ (15,0 в 2019 г.). Неоднозначный прогноз для матери и ребенка при сифилисе у беременных женщин. Несмотря на то, что число регистрируемых случаев заболевания снижается (со 171 в 1999 г. до 3 в 2021 г.), врожденный сифилис представляет собой существенную медицинскую проблему. ИППП являются одним из факторов риска заражения ВИЧ-инфекцией. Показатель заболеваемости ВИЧ/СПИД в РХ к 2021 г. увеличился в 36 раз по сравнению с 1999 годом.

ИППП оказывают негативное влияние на реализацию репродуктивного потенциала (формирование вторичного бесплодия) и усиливают риск возникновения злокачественных новообразований половых органов. В 2018 г. в РФ бесплодием страдали 12 млн женщин (88 случаев на 100 тыс. женского населения); 10–25% беременностей закончились самопроизвольным абортom на разных сроках; 12–30% семейных пар были инфертильными [16, 17]. В Хакасии в 2021 г. распространенность бесплодия в супружеских парах составила 224,5 на 100 тысяч населения; в большинстве случаев причина бесплодия – ИППП. Предпосылками для широкого инфицирования ИППП являются ранний сексуальный дебют, половые отношения с партнерами без намерения создания семьи с детьми.

Учитывая негативную динамику демографических показателей, необычайно актуальной становится задача сохранения репродуктивного здоровья детей и подростков, доля которых в общей возрастной структуре населения РХ снизилась с 29,7% (1999 г.) до 23,3% (2021 г.).

За период 1997–2021 гг. коэффициент общей заболеваемости детей от 0 до 14 лет увеличился в 1,4 раза (с 1427,3‰ до 1976,3‰;  $p < 0,001$ ); у подростков от 15 до 17 лет – в 1,1 раза (с 1460,7‰ до 1538,7‰;  $p < 0,001$ ). Первые места в структуре заболеваемости среди подростков занимают болезни органов дыхания (542,4‰); травмы и отравления (158,5‰); болезни органов пищеварения (100,0‰). Данные многочисленных исследований свидетельствуют о негативных трендах в последние десятилетия физического и биологического созревания подрастающего поколения в РФ. Авторы регистрируют ретардацию, «грацилизацию» и дисгармоничность роста и развития у девочек-подростков; обосновывают влияние этих процессов на потенцированную реализацию репродуктивного потенциала [20–22].

В структуре гинекологической заболеваемости девочек в возрасте до 14 лет в РХ, по данным за 2021 г., преобладают (в пересчете на 100 тысяч населения) расстройства менструального цикла (589,5) и воспалительные заболевания органов малого таза (1151,9). За период 1997–2021 гг. у девочек-подростков 15–17 лет частота расстройств менструальной функции увеличилась в 1,7 раза (с 1636,5 до 2736,9), а воспалительных заболеваний органов малого таза – в 1,5 раза (с 946,4 до 1413,7) (рис. 4).

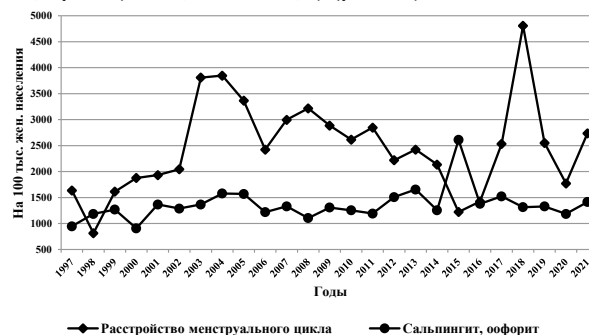


Рис. 4. Гинекологическая заболеваемость у девушек 15–17 лет в Республике Хакасия

Показатель расстройств менструального цикла у девушек РХ ниже, чем в целом по стране (за 2019 год – 5206,7). Данное обстоятельство может свидетельствовать как о недостаточном уровне обращаемости пациенток к специалистам, так и о низкой осведомленности о важности этой проблемы для сохранения репродуктивного здоровья [22]. Значительное влияние на репродуктивное здоровье подростков оказывают употребление алкогольных напитков и психотропных веществ, табакокурение, высокая распространенность ИППП на фоне раннего сексуального дебюта и promiscuity. Коэффициент заболеваемости подростков в РХ гонореей составляет 2,4 на 100 тысяч соответствующего населения, сифилисом – 1,6; а трихомониазом – 7,3.

## Обсуждение

Проведенное исследование дает основание считать, что демографическая ситуация в РХ является сложной и имеет неблагоприятный прогностический тренд. Нами установлено:

– снижение как общей численности населения РХ, так и титульного (коренного) населения республики;

– снижение численности детского населения, уменьшение числа девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста; увеличение возраста первородящих, что в совокупности характеризует тип народонаселения как регрессивный;

– выявлено снижение уровня рождаемости и увеличение коэффициента общей смертности, что обуславливает отрицательный прирост населения в долгосрочной перспективе;

– отмечен высокий уровень осложнений беременности, родов и послеродового периода; в структуре перинатальной смертности значительная доля принадлежит отдельным состояниям, возникшим в перинатальном периоде;

– остается высокой заболеваемость органов репродуктивной системы и воспалительных заболеваний органов малого таза;

– высокий уровень бесплодия среди супружеских пар, а также рост в молодежной среде числа приверженцев чайлдфри (childfree).

Охрана репродуктивного здоровья – новое направление в развитии социальной демографии. В Концепции демографического развития России, принятой Правительством РФ, улучшение репродуктивного здоровья входит в число важнейших национальных приоритетов. Реализация в РХ национального проекта «Здоровье» позволила стабилизировать показатели рождаемости, снизить уровень младенческой, перинатальной и материнской смертности. Однако прогрессивное снижение численности детей и подростков, старение группы женщин репродуктивного возраста, рост гинекологической заболеваемости, сохранение высокого уровня абортот и как следствие бесплодия свидетельствуют о низком репродуктивном потенциале.

## Заключение

Вышеизложенное указывает на недостаточную организацию первичной медико-санитарной помощи, что резко снижает качественное наблюдение за беременными женщинами и приводит к тяжелым осложнениям беременности и родов. Прогрессирующее старение населения РХ способствует снижению его экономической активности и не соответствует социально-экономическим запросам по развитию региона. Выявленный тренд демографических показателей свидетельствуют о необходимости разработки и принятия комплекса медико-социальных мер по совершенствованию охраны репродуктивного здоровья населения Хакасии.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Здравоохранение в России – 2021. М.: Росстат, 2021. [Zdravookhraneniye v Rossii – 2021. Moscow: Rosstat, 2021. (In Russ.)]
2. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М., 2019. [Osnovnyye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatel'nost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossiiskoi Federatsii. Moscow, 2019. (In Russ.)]

3. Юткина И.М., Бурьянова Н.В. Демографическая ситуация в России // Оригинальные исследования. 2020. Т. 10. № 5. С. 262-267. [Yutkina I.M., Bur'yanova N.V. Russian demographic situation. *Original'nye issledovaniya*. 2020; 10(5): 262-267. (In Russ.)]

4. Гулин А.В., Шукуров Ф.А., Халимова Ф.Т. Репродуктивное здоровье женщин разных этнических групп // Биология и интегративная медицина. 2019. № 9(37). С. 4-67. [Gulin A.V., Shukurov F.A., Halimova F.T. Reproductive health of women of different ethnic groups. *Biologiya i integrativnaya meditsina*. 2019; 9 (37): 4-67. (In Russ.)]

5. Низамова Э.И., Мусина Ф.С., Гафаров И.Р., Данилов Р.А. Репродуктивный потенциал России и пути его улучшения // Экономика и управление: научно-практический журнал. 2018. № 1(139). С. 110-113. [Nizamova E.I., Musina F.S., Gafarov I.R., Danilov R.A. Russia's reproductive potential and ways to its improving. *Economics and Management*. 2018; 1(139): 110-113. (In Russ.)]

6. Указ Президента Российской Федерации от 9 октября 2007 года № 1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года». [Decree of the President of Russian Federation No. 1351 of October 9, 2007. «Ob utverzhdenii Kontseptsii demograficheskoi politiki Rossiiskoi Federatsii na period do 2025 goda». (In Russ.)] Доступно по: URL: <https://legalacts.ru/doc/ukaz-prezidenta-rf-ot09102007-n-1351>. Ссылка активна на 12.06.2022.

7. Елин А.М., Пашин Н.П. Проблемы демографии и пути их решения в современной России // Вестник науки и образования. 2019. № 17(71). С. 19-28. [Elin A.M., Pashin N.P. Problems of demography and their solutions in modern Russia. *Herald of Science and Education*. 2019; 17(71): 19-28. (In Russ.)]

8. Красноярскстат. Хакасский республиканский статистический ежегодник – 2020. Красноярск; 2021. [Krasnoyarskstat. Khakasskii respublikanskii statisticheskii ezhegodnik – 2020. Krasnoyarsk; 2021. (In Russ.)] Доступно по: URL: <http://www.krasstat.gks.ru/>. Ссылка активна на 12.06.2022.

9. Рыбаковский Л.Л., Савинков В.И., Кожевникова Н.И. Демографическое развитие азиатской России в XX–XXI веках: оценка результатов // Социологические исследования. 2018. № 11(415). С. 64-74. [Rybakovsky L.L., Savinkov V.I., Kozhevnikova N.I. Demographic development of Asian Russia in the XX–XXI centuries: an assessment of results. *Sotsiologicheskie issledovaniya*. 2018;11(415): 64-74. (In Russ.)]

10. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М., 2019. [Osnovnyye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatel'nost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossiiskoi Federatsii. Moscow, 2019.]

11. Баранцева Н.А. Особенности эволюции семьи в Хакасии в конце 1980-х – 2010-е гг. // Вестник Томского государственного университета. 2016; 404:32-41. DOI: 10.17223/15617793/404/5 [Barantseva N.A. Features of the evolution of the family in Khakassia in the late 1980s–2010s. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2016;404:32–41. (In Russ.)] DOI: 10.17223/15617793/404/5.

12. Барсукова Т.И., Байрамкулова Д.Д. Социальное здоровье девушек-студенток как категории женщин раннего репродуктивного возраста // Власть. 2019. Т. 27. № 4. С. 196-202. [Barsukova T.I., Bairamkulova D.D. Social health of female students as women's early reproductive age category. *Vlast'*. 2019;27(4):196-202. (In Russ.)]

13. Перепелицкая А.Я. Наивысшие успехи в области охраны материнства и детства // Здравоохранение Югры:



опыт и инновации. 2018. № 3(16). С. 63-64. [Perepelitskaya A.Ya. The highest achievements in the field of maternal and child health. *Zdravooohranenie Yugry: opyt i innovatsii*. 2018;3(16):63-64. (In Russ.)]

14. Черненко М.Л., Сафиуллина А.И. Влияние вредных факторов среды на репродуктивное здоровье женщин // *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2020. № 41-1. С. 33-35. [Chernenkova M.L., Safiullina A.I. Influence of harmful environmental factors on women's reproductive health. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2020; 41-1: 33-35. (In Russ.)]

15. Нацун Л.Н. Здоровье женщин репродуктивного возраста // *Society and Security Insights*. 2020. Т. 3. № 3. С. 167-181. [Natsun L.N. Women's of reproductive age health. *Society and Security Insights*. 2020; 3(3): 167-181. (In Russ.)]

16. Сакевич В.И., Денисов Б.П. Репродуктивное здоровье населения и проблема аборт в России: новейшие тенденции // *Социологические исследования*. 2019. № 11. С. 140-151. [Sakevich V.I., Denisov B.P. The latest trends in reproductive health and the problem of abortion in Russia. *Sotsiologicheskie issledovaniya*. 2019;11:140-151. (In Russ.)] DOI: 10.31857/S013216250007457-5.

17. Болькина Ю.С., Радынова С.Б. Современные медико-социальные аспекты аборта // *Дневник науки*. 2021. № 7(55). [Bol'kina Yu.S., Radynova S.B. Modern medical and social aspects of abortion. *Dnevnik nauki*. 2021;7(55). (In Russ.)] Доступно по: [www.dnevniknauki.ru](http://www.dnevniknauki.ru). SMI EL № FS 77-68405 ISSN 2541-8327. Ссылка активна на 12.06.2022.

18. Богомолова К.Р., Петров Ю.А., Палиева Н.В. Медикаментозный аборт как альтернатива инструментальному аборту // *Главный врач Юга России*. 2022. № 1(82). С. 47-51. [Bogomolova K.R., Petrov Yu.A., Palieva N.V.

Medical abortion as an alternative to instrumental abortion. *Glavnyi vrach Yuga Rossii*. 2022;1(82): 47-51. (In Russ.)]

19. Алекешева Л.Ж., Байдалдаева М.Б., Белходжаев А.А., Даниярова А.Б. Репродуктивное здоровье молодых женщин и девушек-подростков // *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2020. № 1. С. 23-26. [Alekesheva L.Zh., Baidal'dayeva M.B., Belkhodzhaev A.A., Daniyarova A.B. Reproductive health of young women and adolescent girls. *Vestnik Kazhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2020;1: 23-26. (In Russ.)]

20. Гладкая В.С., Грицинская В.Л. Характеристика физического развития девочек-подростков коренного и пришлого населения Республики Хакасия // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2015. № 3. С. 27-30. [Gladkaya V.S., Gritinskaya V.L. The characteristics of the physical development of teenage girls, native and alien population of the Republic of Khakassia. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2015; 3: 27-30. (In Russ.)]

21. Грицинская В.Л., Гладкая В.С. Показатели физического развития новорожденных детей в Республике Хакасия // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012. Т. 57. № 1. С. 21-24. [Gritinskaya V.L., Gladkaya V.S. Neonatal physical developmental parameters in the Republic of Khakassia. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2012; 57(1): 21-24. (In Russ.)]

22. Михайлин Е.С., Иванова Л.А., Савицкий А.Г., Берлев И.В. Особенности репродуктивного здоровья современных девочек-подростков (аналитический обзор) // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2015. № 2(61). С. 63-72. [Mikhailin E.S., Ivanova L.A., Savitskii A.G., Berlev I.V. Features of reproductive health of modern adolescent girls (analytical review). *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2015; 2(61):63-72. (In Russ.)]

УДК 616.31-073.75

DOI 10.24412/2220-7880-2023-1-73-78

## СТАНДАРТ АНАЛИЗА И ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ КАК ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ УСЛУГ

<sup>1</sup>Зарипова Э.М., <sup>2</sup>Ярулина З.И., <sup>3</sup>Хафизов М.У., <sup>4</sup>Зарипов И.Л., <sup>4</sup>Теркулова Р.Р.

<sup>1</sup>ООО «Стоматологическая поликлиника № 9 «Азино», Казань, Россия (420140, г. Казань, ул. Ломжинская, 13), e-mail: zaripovasp9@mail.ru

<sup>2</sup>ООО «Орбиталь», Казань, Россия (420124, г. Казань, ул. Меридианная, 26а, оф. 36)

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)», Москва, Россия (125993, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 4)

<sup>4</sup>ГАУЗ «Стоматологическая поликлиника № 1», Набережные Челны, Россия (423808, г. Набережные Челны, набережная им. Г. Тукая, д. 11а)

**Рентгенологические исследования играют ключевую роль в диагностике стоматологических заболеваний. Качество лечения, безусловно, является приоритетным разделом оказания стоматологической помощи. Цель исследования:** повышение качества оказания стоматологической помощи путем совершенствования внутреннего контроля качества рентгенодиагностического обследования в амбулаторно-поликлиническом звене. **Проведен анализ динамики показателей деятельности лечебно-хирургического отделения (по ОМС) стоматологической поликлиники № 9 «Азино» г. Казани и объема рентгенологических исследований за 2014–2021 гг.** Поскольку наиболее часто в стоматологической практике используют методы рентгенографии (рентгеновизиография и ортопантомография), были поставлены задачи систематизации описания данных исследований. **Нами были разработаны алгоритмы и общие правила протоколирования результатов рентгенографии зубов и челюстей, где в четкой последовательности изложены методики интерпретации и описания рентгенологических исследований. Данные наработки позволяют врачам-стоматологам анализировать и вносить результаты рентгенологических исследований в медицинскую документацию в соответствии с установленными стандартами. Это позволит существенно улучшить качество оказания стоматологической помощи на амбулаторно-поликлиническом приеме.**

Ключевые слова: стоматология, рентген, качество.

## STANDARD OF ANALYSIS AND INTERPRETATION OF X-RAY EXAMINATIONS AS A TOOL FOR QUALITY MANAGEMENT OF DENTAL SERVICES

<sup>1</sup>Zaripova E.M., <sup>2</sup>Yarulina Z.I., <sup>3</sup>Khafizov M.U., <sup>1</sup>Zaripov I.L., <sup>4</sup>Terkulova R.R.

<sup>1</sup>«Dental polyclinic No. 9 «Azino», LLC, Kazan, Russia (420140, Kazan, Lomzhinskaya St., 13), e-mail: zaripovasp9@mail.ru

<sup>2</sup>«Orbital», LLC, Kazan, Russia (420124, Kazan, Meridiannaya St., 26a, of. 36)

<sup>3</sup>Moscow Aviation Institute (National Research University), Moscow, Russia (125993, Moscow, Volokolamsk Highway, 4)

<sup>4</sup>State Medical Institution «Dental Polyclinic No. 1», Naberezhnye Chelny, Russia (423808, Naberezhnye Chelny, Gabdulla Tukai Emb., 11a)

**X-ray studies play a key role in the diagnosis of dental diseases. The quality of treatment, of course, is a priority section of the provision of dental care. The purpose of the study: to improve the quality of dental care by improving the internal quality control of X-ray diagnostic examinations in the outpatient clinic. The analysis of the dynamics of the indicators of the activity of the medical and surgical department (CHI) of the dental polyclinic No. 9 «Azino», Kazan and the volume of X-ray studies for 2014–2021 was carried out. Since the methods of radiography (radiovisiography and orthopantomography) are most often used in dental practice, the tasks were set to systematize the description of these studies. We have developed algorithms and general rules for recording the results of radiography of teeth and jaws, where the methods for interpreting and describing radiological studies are set out in a clear sequence. These developments will allow dentists to analyze and enter the results of x-ray studies into medical records in accordance with established standards. This will significantly improve the quality of dental care at outpatient appointments.**

Keywords: dentistry, X-ray, quality.

### Введение

Улучшение качества стоматологической помощи населению как наиболее массового вида помощи является как медицинской, так и не менее значимой социально-экономической проблемой. Согласно Федеральному закону от 21.11.2011 № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» одной из форм контроля качества и безопасности медицинской деятельности является внутренний контроль, основную задачу которого составляет непрерывное улучшение результатов деятельности организации и повышение качества медицинской помощи, ее эффективности и безопасности.

Одной из задач организации и проведения внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности является обеспечение и соответствие оказываемой медицинскими работниками медицинской помощи критериям ее оценки. На данный момент однозначных критериев практически не существует, так как каждая конкретная ситуация, связанная с диагностикой, лечением, профилактикой и исходом заболевания, требует индивидуального разбора с привлечением экспертов, тщательного изучения медицинской документации, др. [1, 2]. В связи с этим необходимы создание модели внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности для стоматологических медицинских организаций, разработка критериев качества медицинской помощи, являющихся объективными и определяющих конечный запланированный результат оказания стоматологических услуг.

Поскольку клиническая эффективность является основополагающим аспектом качества стоматологического лечения, она напрямую зависит от диагностических мероприятий, предшествующих любому стоматологическому вмешательству. В настоящее время практически ни один стоматологический прием не обходится без детального радиодиагностического обследования, и очевидно, что лучевая диагностика в стоматологии сейчас является одним из самых вос-

требуемых методов исследования [3]. Кроме того, во всех клинических рекомендациях (протоколах лечения), разработанных СтАР, в требованиях к амбулаторно-клинической диагностике присутствует оценка состояния зубочелюстной системы с помощью методов и средств лучевой визуализации в разделе обязательных медицинских услуг. В амбулаторно-поликлинической деятельности стоматологов чаще всего применяются методы цифровой рентгенографии (внутриротовые снимки в различных проекциях, панорамные рентгенограммы зубных рядов (ортопантомограммы)).

Для современной стоматологии рентгенологическое обследование является одним из основных методов диагностики [4]. Рентгенография используется во всех областях стоматологической практики: терапии, ортопедии, хирургии, пародонтологии, ортодонтии, имплантологии. Кроме того, рентгенологические исследования представляют собой не только медицинскую, но и юридическую ценность [7].

Однако, к сожалению, врачи-стоматологи не всегда обладают достаточными знаниями рентгеноанатомии структур и радиосемиотики патологических состояний челюстно-лицевой области, навыками скиалогического анализа и интерпретации рентгенографического изображения, документирования полученных результатов. Это обусловлено распространенным до недавнего времени в отечественной стоматологии мнением о лучевой диагностике как о второстепенном, вспомогательном методе обследования, а также крайне ограниченным количеством учебных часов по рентгенологии для студентов стоматологических факультетов в учебных программах высших медицинских учебных заведений. Следствием указанных выше проблем подчас являются ошибки в диагностике заболеваний, что ведет к снижению качества стоматологической помощи, неудовлетворенности пациентов, погрешностям ведения медицинской документации и, следовательно, возможному наложению штрафных санкций надзорными органами.

В связи с вышесказанным цель исследования – повышение качества оказания стоматологической помощи путем совершенствования внутреннего контроля качества рентгенодиагностического обследования в амбулаторно-поликлиническом звене. Исходя из цели устанавливался ряд задач.

Задачи исследования:

1. Провести анализ динамики показателей деятельности лечебно-хирургического отделения (по ОМС) стоматологической поликлиники № 9 «Азино» г. Казани и объема рентгенологических исследований за 2014–2021 гг.

2. Оценить качество документирования результатов рентгенологических исследований по заполнению медицинских карт стоматологического больного.

3. Разработать алгоритм анализа рентгенограмм в качестве внутриклинического стандарта для оптимизации работы врачей на амбулаторном приеме.

4. Изучить динамику качества анализа и интерпретации рентгенологических исследований в медицинских картах после внедрения созданного алгоритма в практику.

## Материал и методы

Для решения первой поставленной задачи мы проанализировали показатели деятельности лечебно-хирургического отделения (по ОМС) стоматологической поликлиники № 9 «Азино» г. Казани за 2014–2021 гг., представленные в таблицах 1, 2.

Таблица 1

### Основные показатели лечебно-хирургического отделения (по ОМС) стоматологической поликлиники № 9 «Азино» г. Казани

Годы	Принято всего, чел.	Из них первичных	Осмотрено в порядке плановой санации
2014	32 095	18 879	8325
2015	38 215	20 031	8754
2016	38 225	20 934	10 454
2017	39 570	22 430	10 454
2018	78 801	33 141	13 859
2019	64 930	31 058	17 108
2020	58 585	15 326	10 228
2021	63 181	16 954	8992

Таблица 2

### Основные показатели деятельности лечебно-хирургического отделения (по ОМС) стоматологической поликлиники № 9 «Азино» г. Казани

Годы	Вылечено всего зубов	По поводу кариеса	По поводу осложненного кариеса	Удалено зубов	Из них взрослых пост.
2014	30 988	25 034	5954	8630	8622
2015	34 888	27 882	7006	12 517	11 314
2016	18 368	13 531	4837	12 366	10 870
2017	16 379	11 621	4758	13 641	11 383
2018	27 354	21 256	6095	14 010	11 976
2019	17 835	13 066	4767	13 850	11 800
2020	31 484	23 020	8464	12 781	11 257
2021	34 982	26 433	8549	15 540	13 258

Представленные данные демонстрируют неравномерное распределение показателей деятельности стоматологического учреждения в изучаемый период с плавным ростом в последние 4 года.

В лечебно-хирургическом отделении рентгенологические исследования применяли на всех видах стоматологического приема (терапевтическом, хирургическом, ортопедическом и т.д.) и включали, в большинстве своем, внутривитальные снимки зубов, реже – ортопантограммы [5]. Интраоральные снимки выполняли с помощью следующих методов: 1) изометрического (периапикальная рентгенография зуба); 2) параллельного или ортогонального с применением позиционеров; 3) интерпроксимального.

## Результаты и их обсуждение

В процессе эндодонтического лечения внутривитальную рентгенографию применяли с целью получения диагностических снимков (для оценки состояния зуба, тканей периодонта, определения формы, количества и состояния корней, постановки диагноза), верификационных или измерительных снимков (на этапе лечения с введенными в каналы эндодонтическими инструментами) и контрольных снимков (для контроля пломбирования сразу после него и контроля эффективности лечения через 6 месяцев и 1 год). Панорамные зоннограммы челюстей (ОПТГ) использовали как скринин-

говый метод оценки состояния зубочелюстной системы в целом, выявления патологии зубов, апикального и маргинального периодонта, челюстей, височно-нижнечелюстных суставов, субантральных зон верхнечелюстных пазух. Для более детальной диагностики в дальнейшем по показаниям пациенты могли быть направлены на конусно-лучевую компьютерную томографию, которая также представлена в нашей поликлинике, поскольку она оснащена соответствующим диагностическим оборудованием [6]. Однако данный вид диагностики не входит в программу ОМС, поэтому не учтен в нашем исследовании.

Объем и структура рентгенологических исследований лечебно-хирургического отделения (по ОМС) поликлиники представлены в таблице 3.

Таблица 3

### Объем рентгенологических исследований лечебно-хирургического отделения (по ОМС) стоматологической поликлиники № 9 «Азино» г. Казани за 2014–2021 гг.

Годы	Кол-во обследованных	Кол-во рентгенограмм	Кол-во ОПТГ
2014	10 053	16 267	1547
2015	19 339	22 019	2083
2016	18 375	20 029	2223



2017	20 624	21 989	2495
2018	25 546	23 988	2720
2019	16 191	22 551	2236
2020	20 091	21 349	2055
2021	24 238	28 062	2609

Представленные показатели свидетельствуют о росте количества рентгенограмм, которые требуют адекватного и целенаправленного анализа для корректной диагностики патологических состояний челюстно-лицевой области одонтогенной природы.

Для решения второй задачи нами был проведен анализ медицинских карт 500 пациентов в возрасте от 20 до 60 лет в период 2019–2020 гг., которым проводили эндодонтическое лечение, выполняли внутриротовые снимки и ортопантограммы, с целью оценки полноты и адекватности их заполнения в плане рентгенологических исследований. Результаты анализа указаны в таблице 4.

Таблица 4

**Структура нарушений при анализе рентгеновских снимков при заполнении медицинских карт, n=500**

Ошибки и нарушения заполнения медицинских карт	Абс. кол-во случаев	%
Отсутствует анализ диагностического снимка	25	5
Отсутствует анализ контрольного снимка	121	24,2
Не отражена локализация кариозной полости	48	9,6
Не указаны глубина кариозной полости и ее соотношение с коронарной пульпой	153	30,6
Не указаны форма и количество видимых корней и каналов	61	12,2
Не указаны распространенность и топография апикальных очагов	37	7,4
Не отражена высота межальвеолярных гребней в области зуба	218	43,6
Не указано наличие костных карманов	12	2,4
Не отражено состояние костной ткани челюстей, ВНЧС и видимых отделов в/ч пазух на ОПТГ	25	5

Из таблицы видно, что чаще всего при расшифровке внутриротовых снимков врачи не отражали локализацию кариозной полости при наличии, ее глубину, форму и видимое количество корней и каналов, при обнаружении околоверхушечных очагов не отмечали их распространенность и взаимосвязь со смежными анатомическими структурами, не указывали состояние межзубных перегородок в плане оценки пародонта. При оценке ортопантограмм основное внимание врачей было направлено на состояние зубов, что закономерно. Однако же диагностика челюстных костей, ВНЧС, альвеолярных бухт верхнечелюстных пазух либо отсутствовала, либо была недостаточной.

Для оптимизации анализа рентгеновских снимков, поэтапного протоколирования и правильной их интерпретации нами был разработан алгоритм анализа рентгенограмм зубов и челюстей в качестве внутреннего стандарта клиники. Подобный алгоритм важен для внутреннего контроля качества стоматологического лечения, а также в разрезе корректной записи в медицинской карте для врача-стоматолога, поскольку законодательно он не имеет права описывать снимки, не имея квалификации рентгенолога. Тем не менее стоматолог должен внести запись в медицинскую карту в раздел «Данные рентгеновских и лабораторных исследований», анализируя снимок клиническим языком, не применяя рентгенологических терминов типа «затенение», «тень», «просветление» и т.д. [8].

**Алгоритм анализа рентгенограмм зубов и челюстей**

*Общие правила*

1. Ф.И.О., год рождения, дата исследования, дозовая нагрузка.
2. Определить метод рентгенологического исследования (внутриротовая рентгенограмма зуба в \_\_\_ проекции, ортопантограмма и др.).
3. Оценить качество рентгенограммы (яркость, резкость, контрастность, полнота охвата исследуемой области).
4. Определить объект исследования (зуб, группа зубов, челюсть и т.д.).

*Протокол анализа внутриротовых рентгенограмм зубов*

1. Состояние коронковой части – форма, наличие аномалий, эрозий, признаков повышенной стираемости.

Если имеются кариозные полости – количество, локализация, форма, соотношение с полостью коронковой пульпы.

Если имеются пломбы – количество, локализация, плотность прилегания пломбирочного материала к стенкам зуба, соотношение пломбирочного материала и полости зуба, нависающие края пломбы, сливающиеся пломбы, дефекты пломб, вторичные кариозные изменения под пломбой.

2. Состояние полости зуба – наличие или отсутствие (облитерация), наличие пломбирочного материала, наличие дентиклей или кальцификатов, перфораций, другие особенности строения.

3. Состояние корней – количество, форма, величина, наличие трещин или переломов, перфораций, резорбций, у детей – степень сформированности корней постоянных зубов и рассасывания молочных.

4. Состояние корневых каналов – ширина, проходимость, признаки облитерации, количество, направление, наличие латеральных и фуркационных каналов.

При наличии пломбирочного материала в канале – равномерность и полнота пломбирования, выход материала за пределы канала, перфорации. При экструзии пломбирочного материала за верхушку указать его локализацию (в периапикальной кости, в губчатой кости на удалении от верхушки, в толще кортикальных пластинок альвеолярных отделов челюстей, дна в/ч пазух, в проекции н/ч каналов, на фоне просвета в/ч пазух и т.д.).

При наличии штифта в канале – размер, направление (вдоль корня, вне канала с перфорацией корня).

5. Оценка пространства периодонтальной связки и твердой пластинки альвеолы – сужение, расширение, равномерность. Твердая пластинка сохранена, истончена, уплотнена, разрушена.

6. Состояние перикорневой и периапикальной костной ткани – не изменена; при наличии очага деструкции – локализация, форма, размеры, контуры, структура, наличие периферического остеосклероза, распространенность.

7. Состояние межальвеолярных гребней – форма, высота, состояние замыкательной кортикальной пластинки, очаги остеопороза, при убыли кости – тип (вертикальный, горизонтальный, смешанный), наличие костных карманов, их глубина и ширина.

#### *Протокол анализа панорамной зонограммы челюстей (ОПТГ)*

1. Общая оценка зубочелюстной системы – межрезцовые линии верхней и нижней челюстей (совпадают, не совпадают), межокклюзионный просвет (равномерный, неравномерный), наличие ретенированных и дистопированных зубов (количество, локализация, положение в челюсти, стадия формирования, состояние фолликула), аномально расположенных, сверхкомплектных зубов, наличие имплантатов (состояние костной ткани перимплантатных зон), протезов.

2. Анализ теней зубов – аналогично протоколу оценки внутриротовой рентгенограммы.

3. Состояние краевых отделов пародонта – высота межзубных перегородок относительно эмалево-цементной границы и длины корня, форма, сохранность замыкательных кортикальных пластинок, наличие над- и поддесневых твердых зубных отложений, характер убыли костной ткани (вертикальный, горизонтальный, смешанный), наличие костных карманов, их глубина и ширина.

4. Состояние альвеолярного отростка в/ч и альвеолярной части н/ч – остеопороз (очаговый, диффузный), остеосклероз (очаговый, диффузный), характеристика очагов деструкции (форма, размеры, контуры, структура, интенсивность, наличие включений), состояние н/ч канала (локализация типичная или изменена, отношение корней зубов к каналу, наличие патологических элементов).

5. Состояние ВНЧС – симметричность, форма и размеры мышечков и венечных отростков, внутрисуставные взаимоотношения, патологические изменения (остеопороз, уплощение, деформация, остеофиты, деструкции, субхондральный склероз, субхондральные кисты, новообразования).

6. Состояние видимых отделов в/ч синусов – тип (пневматический, склеротический), глубина, симметричность строения и выраженность альвеолярных бухт, отношение корней зубов к стенкам синусов, наличие патологических изменений слизистой оболочки, при возможности – генез воспалительных изменений слизистой (одонтогенный, пародонтогенный, риногенный).

Данный алгоритм протоколирования результатов рентгенологических исследований был введен в практику врачей-стоматологов всех специальностей лечебно-хирургического отделения (по ОМС) стоматологической поликлиники № 9 «Азино» г. Казани с февраля 2021 года. В феврале 2022 года мы вновь провели внутреннюю экспертизу качества ведения врачебной документации по данным рентгеновских исследований, проанализировав 500 медицинских

амбулаторных карт пациентов того же возраста и с тем же анамнезом, что и до внедрения алгоритма. Результаты анализа показали значительное повышение качества протоколов, удалось обнаружить только единичные погрешности, которые были откорректированы врачами.

В результате изучения динамики показателей деятельности лечебно-хирургического отделения (по ОМС) нашей поликлиники, объема рентгенодиагностических исследований за 2014–2021 гг., а также оценки качества протоколирования их результатов в медицинской документации были выявлены определенные погрешности, неточности или неполное отражение лучевой картины. Для преодоления трудностей интерпретации и документирования рентгенологических исследований были разработаны алгоритм и протоколы анализа интраоральных и панорамных рентгенограмм. Представленные алгоритмы позволили врачам-стоматологам поэтапно и в определенной последовательности оценивать необходимые параметры исследований, грамотно вносить данные в медицинскую документацию формы 043/У.

#### **Заключение**

Критерии оценки в протоколе анализа рентгенограмм просты в применении, универсальны, экономят время, учитывая, что по регламенту работы врачей-стоматологов на приеме по государственным гарантиям на бесплатной основе выделяется 30 минут на осмотр, сбор жалоб и анамнеза, диагностику, лечение, ведение электронной и аналоговой медицинской документации. Кроме того, применение внутриклинического стандарта анализа рентгенограмм позволило повысить уровень диагностики стоматологических заболеваний, дало возможность улучшить качество оказания услуг на стоматологическом приеме в целом, а также может помочь избежать штрафных санкций надзорных органов, регулярно контролирующих объемы и качество оказания медицинской помощи медицинскими учреждениями, в дальнейшем.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

#### **Литература/References**

1. Вагнер В.Д., Рабинович И.М., Смирнова Л.Е., Поповкина О.А. Оформление медицинской карты стоматологического больного при болезнях периапикальных тканей с учетом требований клинических рекомендаций (протоколов лечения) // Клиническая стоматология. 2013. № 4 (68). С. 64-71. [Vagner V.D., Rabinovich I.M., Smirnova L.E., Popovkina O.A. Registration of a medical card of a dental patient with diseases of periapical tissues, taking into account the requirements of clinical recommendations (treatment protocols). *Klinicheskaya stomatologiya*. 2013;4 (68):64-71. (In Russ.)]
2. Линденбратен А.Л. Качество организации медицинской помощи и критерии его оценки // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. 2013. № 2. С. 20–23. [Lindenbraten A.L. The quality of the organization of medical care and its evaluation criteria. *Rossiyskaya akademya medicinskih nauk. B'ulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya*. 2013;2:20–23. (In Russ.)]

3. Рogaцкий Д.В. Лучевая диагностика в стоматологии – 2D/3D. М.: ТАРКОММ, 2021. 403 с.: ил., фот. [Rogatskin D.V. Luchevaya diagnostika v stomatologii – 2D/3D. Moscow: TARKOMM; 2021. 403 p. (In Russ.)]
4. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия. Национальное руководство / Под ред. А.А. Кулакова, Т.Г. Робустовой, А.И. Неробеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Kulakov A.A., Robustova T.G., Nerobeev A.I., editors. Khirurgicheskaya stomatologiya i chelyustno-litsevaya khirurgiya. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)]
5. Васильев А.Ю., Воробьев Ю.И., Трутень В.П. Лучевая диагностика в стоматологии. М.: МЕДГИЗ, 2007. [Vasil'iev A.Yu., Vorobyov Yu.I., Truten' V.P. Luchevaya diagnostika v stomatologii. Moscow: MEDGIZ; 2007. (In Russ.)]
6. Рабухина Н.А. Рентгендиагностика в стоматологии. М.: МИА, 2003. 449 с. [Rabukhina N.A. Rentgendiagnostika v stomatologii. Moscow: MIA; 2003. 449 p. (In Russ.)]
7. Азаров А.В. Обеспечение и защита прав граждан при оказании медицинской помощи. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 192 с. [Azarov A.V. Obespechenie i zashchita prav grazhdan pri okazanii meditsinskoj pomoshchi. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 192 p. (In Russ.)]
8. Атьков О.Ю. Планы ведения больных. Стоматология / Под ред. О.Ю. Атькова, В.М. Каменских, В.Р. Бесякова. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 248 с. [At'kov O.Yu., Kamenskikh V.M., Besyakov V.R., editors. Plany vedeniya bol'nykh. Stomatologiya. 2nd edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 248 p. (In Russ.)]

УДК 616.89+614.2

DOI 10.24412/2220-7880-2023-1-78-83

## ОПЫТ ВЫЯВЛЕНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У БОЛЬНЫХ КРУГЛОСУТОЧНОГО ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА В ГОРОДЕ КРАСНОДАРЕ

*Ситчихин П.В., Алексеев И.Р.*

ГБУЗ «Специализированная психиатрическая больница № 7» министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия (350087, г. Краснодар, пос. Российский, ул. 16-й Полевой Участок, 11), e-mail: sittschichinp@yandex.ru

**Цель исследования:** изучение опыта выявления и предупреждения COVID-19 у больных круглосуточного психиатрического стационара в период пандемии COVID-19 на примере Краснодарской городской психиатрической больницы. В ретроспективное нерандомизированное одноцентровое сплошное исследование включены все госпитализированные больные, у которых вирус COVID-19 был лабораторно идентифицирован (МКБ-Х: U07.1, 553 человека). Использованы клинико-психопатологический, катamnестический и статистический методы. Среднее количество дней до идентификации COVID-19 составило  $4,3 \pm 0,6$  дня. В первые 24 часа от поступления было выявлено 68,7% больных COVID-19. В период с 25-го часа до 48-го часа пребывания в стационаре диагностировано дополнительно 8,7% больных COVID-19. Среднее количество дней лечения COVID-19 до получения отрицательного ПЦР на COVID-19 составило  $12,1 \pm 0,3$  дня. Выздоровление зарегистрировано в 89,5% случаев. При выписке доля вакцинированных от COVID-19 больных составляла не менее 72%, иногда достигала 93% в месяц. Соответствие современным санитарно-эпидемиологическим требованиям по предупреждению COVID-19 в круглосуточном психиатрическом стационаре минимизирует риски внутрибольничного заражения у больных выраженными психическими расстройствами. Двухэтапный вариант обсервации (предварительная обсервация на 24–48 часов, последующая обсервация длительностью до 14 дней) в психиатрическом стационаре достаточно эффективен. Организация отдельного специализированного отделения для лечения COVID-19 в крупном психиатрическом стационаре у лиц с психическими расстройствами на период пика пандемии возможна и целесообразна.

**Ключевые слова:** COVID-19, выявление, предупреждение, психиатрическая больница.

## ON THE EXPERIENCE OF DETECTING AND PREVENTING COVID-19 INFECTION IN PATIENTS OF KRASNODAR PSYCHIATRIC HOSPITAL

*Sitchikhin P.V., Alekseev I.R.*

Krasnodar Psychiatric Hospital, Krasnodar, Russia (350087, Krasnodar, Rossiiskii settlement, 16th Polevoi Uchastok St., 11), e-mail: sittschichinp@yandex.ru

**The research aims at studying the experience of detecting and preventing COVID-19 in patients of Krasnodar psychiatric hospital during the pandemic. We conducted a retrospective non-randomized single-center follow-up study of 553 COVID-19-positive inpatients. Clinical and psychopathological methods, statistical analysis were used. The average number of days before COVID-19 detection was  $4.3 \pm 0.6$  days. 68.7% of COVID-19 patients were detected within 24 hours of admission. In the next 24 hours other 8.7% of patients were diagnosed with COVID-19. The average treatment period to negative PCR was  $12.1 \pm 0.3$  days. Recovery was registered**



in 89.5% of cases. Not less than 72% of the patients had been vaccinated by the time of hospital discharge. Sometimes the number of the vaccinated reached 93% a month. To conclude, compliance with new sanitation and disease control requirements in an in-patient psychiatric facility helped to minimize the risk of nosocomial spread of COVID-19 infection in mental patients. The two-stage observation (preliminary observation for 24–48 hours, subsequent observation for up to 14 days) in an in-patient psychiatric hospital setting proved to be quite effective. Organization of a separate specialized department for the treatment of COVID-19 patients in a large psychiatric hospital for the period of the peak pandemic is possible and beneficial.

Keywords: COVID-19, identification, prevention, psychiatric hospital.

## Введение

Выявление новой коронавирусной инфекции COVID-19 (далее – COVID-19) в психиатрическом стационаре является актуальной проблемой, т.к. в данных случаях требуется проводить как противоэпидемические мероприятия, так и своевременную корректировку специализированных схем лечения. При этом сохранение доступности специализированной стационарной психиатрической медицинской помощи являлось одним из приоритетных направлений организации медицинской помощи населению в условиях пандемии COVID-19.

По мере ухудшения эпидемической обстановки в 2020–2021 годах нарастал риск проникновения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в психиатрические стационары, вспышки заболевания в которых уже ранее описаны российскими [1], китайскими [2], корейскими [3], европейскими [4, 5] и американскими [6] авторами. По данным эпидрасследования Сисина Е.И. и соавторов (2021), наиболее частыми причинами, способствующими внутрибольничному заражению COVID-19, являются несвоевременная изоляция заболевшего (54,4%), некачественное проведение дезинфекционных мероприятий (19,3%) и тесный контакт с больным COVID-19 (17,5%) [7]. Вследствие наличия психотической или выраженной дефицитарной симптоматики психически больные нередко не способны выполнять ограничительные санитарно-эпидемиологические меры, в т.ч. ограничивать потенциально опасные социальные контакты с больными COVID-19. Заражению COVID-19 также способствуют развитие вторичных иммунодепрессивных состояний, низкий уровень или полное отсутствие гигиенических навыков, а также дефекты в психоэмоциональной сфере [8].

Эпидемиологические данные Taquet M. и соавторов (2021) о новой коронавирусной инфекции показывают, что у пациентов с психическими нарушениями риск заболевания выше на 65% по сравнению с психически здоровыми людьми [9]. Кроме того, душевнобольные часто либо не могут получить полноценного обследования из-за неадекватного или социально опасного поведения, либо прерывают необходимое лечение COVID-19 по причине негативизма, отсутствия критики или обострения психотической симптоматики и вследствие этого могут стать источниками инфекции COVID-19.

Краснодарская городская психиатрическая больница – ГБУЗ «Специализированная психиатрическая больница № 7» МЗ КК (далее – СПб № 7) – крупный психиатрический стационар на 1025 коек с территорией обслуживания – г. Краснодар с населением более 1 млн человек, имеет в своей структуре психиатрические отделения, отделение интенсивной терапии, а также необходимое количество врачей-специалистов (терапевтов, неврологов, инфекционистов и т.д.). В больнице в 2020–2021 гг. был накоплен существенный опыт выявления и раннего лечения больных COVID-19. Поэтому приказом минздрава

Краснодарского края от 8.10.2021 № 5738 на лечебной базе СПб № 7 развернуты койки для специализированного лечения COVID-19 у лиц с психическими расстройствами Краснодарского края.

Цель исследования: изучить опыт выявления и предупреждения COVID-19 у больных круглосуточного психиатрического стационара в период пандемии COVID-19 на примере Краснодарской городской психиатрической больницы.

## Материал и методы

В качестве материала использованы сведения из Федерального регистра лиц, больных COVID-19, получавших медицинскую помощь в СПб № 7 в период с 24.06.2020 (дата выявления первого больного COVID-19) по 11.03.2022 (дата перевода последнего больного из СПб № 7 в ковидный госпиталь в связи с закрытием специализированного отделения для лечения лиц с психическими расстройствами с новой коронавирусной инфекцией COVID-19), а также сведения из официального годового отчета СПб № 7 за 2020 и 2021 годы. В ретроспективное нерандомизированное одноцентровое сплошное исследование включены все больные, госпитализированные в СПб № 7, у которых вирус COVID-19 был лабораторно идентифицирован (МКБ-Х: U07.1, 553 человека).

К маю 2020 г. деятельность СПб № 7 была оперативно реорганизована в соответствии с изменившимися требованиями действующего законодательства, в том числе в здравоохранении<sup>1</sup> и санитарно-эпидемиологической сфере<sup>2</sup>, а в дальнейшем также с учетом актуального опыта ведущих медицинских клиник [7, 8, 10–12].

Оперативным штабом СПб № 7 по предупреждению распространения коронавирусной инфекции COVID-19, созданным на основании внутреннего приказа от 27.03.2020 № 150, были регламентированы маршрутизация потоков больных и алгоритмы оказания медицинской помощи, в том числе в соответствии с актуальными версиями методических рекомендаций Минздрава РФ по профилактике, диагностике и лече-

<sup>1</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19.03.2020 № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» (с изменениями и дополнениями от 4.02.2022), зарегистрирован в Минюсте РФ 19.03.2020, регистрационный № 57786. Доступно по: <https://base.garant.ru/73769697/?ysclid=14vgremt2y295943246>. Ссылка активна на 14.05.2022.

<sup>2</sup> Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22.05.2020 № 15 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» с изменениями и дополнениями от 4.02.2022, зарегистрирован в Минюсте РФ 26.05.2020, регистрационный № 58465. Доступно по: <https://base.garant.ru/74177903/?#friends>. Ссылка активна на 3.05.2022.

нию COVID-19<sup>3</sup>. Так, при поступлении лиц с психическими расстройствами в приемном отделении больницы тщательно собирался эпидемиологический анамнез, производились термометрия, пульсоксиметрия, физикальный осмотр, в том числе осмотр зева и аускультация легких. При выявлении у поступающих лиц информации о контактах за последние 14 дней с лицами, находящимися под наблюдением по инфекции, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, или с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз COVID-19, или с выезжавшими за границу в эпидемиологически неблагоприятные страны такие пациенты направлялись на обсервацию. Также обсервации подлежали все больные с лихорадкой, катаральными явлениями или подозрением на пневмонию.

Предварительная обсервация таких лиц осуществлялась в условиях отделения по типу провизорного госпиталя на 25 коек, расположенного в одноэтажном отдельно стоящем здании. В стандарт обследованном в первые 24 часа обязательно входили: динамический контроль температуры тела, сатурации, частоты дыхательных движений, пульса и артериального давления каждые 6 часов, мазок из носоглотки на ПЦР на SARS-CoV-2, рентгенография органов грудной клетки (или КТ при наличии медицинских показаний), общий анализ крови с развернутой лейкоформулой. При лабораторном подтверждении у взрослого больного заболевания COVID-19 он незамедлительно переводился в профильное отделение СПб № 7 для лечения COVID-19 у лиц с психическими расстройствами или подлежал переводу в ковидный госпиталь в зависимости от тяжести соматического состояния. Лица до 18 лет оставались для лечения COVID-19 в боксах детского отделения СПб № 7 при легком течении инфекционного процесса, а в остальных случаях переводились в ковидные госпитали с рекомендациями по терапии психического расстройства.

После получения отрицательного ПЦР-теста на COVID-19 для дальнейшей обсервации пациенты переводились в общепсихиатрическое отделение, расположенное в общем корпусе отделений, при обязательном разделении потоков в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями, на срок до 14 дней. Пациенты, поступившие в один день, госпитализировались в одну палату с учетом гендерного признака. После окончания обсервации больные переводились в соответствующие психиатрические отделения согласно районам обслуживания г. Краснодара и выраженности психической патологии. При выявлении COVID-19 обсервация для пациентов данной палаты продлевалась еще на 14 дней.

Выписка реконвалесцента COVID-19 из профильного отделения СПб № 7 для лечения COVID-19 для продолжения лечения в т.н. зеленой (чистой) зоне в специализированном психиатрическом отделении или в амбулаторных условиях осуществлялась только после получения отрицательного результата лабораторного исследования на COVID-19 согласно санитарно-эпидемиологическим правилам (СП 3.1.3597-20).

Учитывая быстрое развитие повышенной тревожности, склонность к развитию депрессии, психоэмоциональному выгоранию при работе с больными

COVID-19, а также явления COVID-диссидентства в студенческой среде, подтвердившиеся в дальнейшем в публикациях различных отечественных авторов [13, 14], а также особенности трудовой деятельности в психиатрическом стационаре, студенты медицинских вузов и колледжей, а также врачи, обучающиеся в ординатуре, к работе в вышеуказанном отделении не привлекались.

Статистический анализ результатов исследования выполнялся с применением пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). При частотном анализе использован критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ), в т.ч. по таблицам 2x2. Данные представлены в виде среднего арифметического (M) со стандартной ошибкой среднего арифметического (m) и  $\pm 95,0\%$ -ным доверительным интервалом (далее – Д.И.). Статистически значимым считался критерий достоверности  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

За 626 дней с июня 2020 г. по март 2022 г. в СПб № 7 оказана медицинская помощь 553 больным COVID-19. Количество выявленных больных колебалось от 0 (июнь 2021 г.) до 105 (февраль 2022 г.), в среднем за месяц – 26 человек. При этом СПб № 7 продолжила оказывать все виды психиатрической медицинской помощи. Например, за 2020 г. в СПб № 7 среди всех поступивших пациентов выявлено 186 больных COVID-19, а за 2021 г. – 208 больных, что составило от всех поступивших за год больных в стационар соответственно 5,38% и 3,80%. В целом динамика выявления COVID-19 в изучаемой группе психически больных (см. рис.) не противоречила официальным данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о динамике заболеваемости COVID-19 всего населения на обслуживаемой территории (г. Краснодар)<sup>4</sup>.

Средний возраст больных –  $58,8 \pm 0,8$  года (Д.И.:  $57,1 \div 60,5$  года), больные в возрасте 60 лет и старше составили 50,5%, преобладали лица женского пола (59%). Большая доля лиц старше 60 может быть объяснена как существенной долей лиц данного возраста в популяции Краснодарского края, так и значительной заболеваемостью тяжелыми формами COVID-19 у лиц указанного возраста [15].

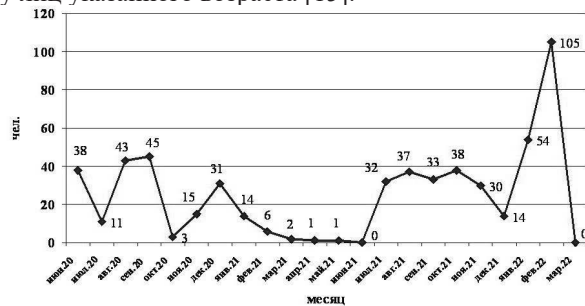


Рис. Динамика выявления COVID-19 по месяцам (человек)

При вышеописанной организации диагностического и лечебного процессов среднее количество дней, проведенных в стационаре СПб № 7 до идентификации COVID-19, составило  $4,3 \pm 0,6$  дня (Д.И.:  $3,2 \div 5,4$

<sup>3</sup> Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6», утв. Министерством здравоохранения РФ 28 апреля 2020 г. Доступно по: <https://base.garant.ru/73964533/>. Ссылка активна на 2.05.2020.

<sup>4</sup> Статистика развития пандемии коронавируса COVID-19 в Краснодарском крае. Электронный ресурс. Доступно по: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia/krasnodarskij-kraj/?ysclid=1680jrw9ei469972923>. Ссылка активна на 30.07.2022.

дня). При этом в 68,7% случаев (380 б-х, I место) заболевание было выявлено в первые 24 часа от поступления, в 8,7% (48 б-х, IV место) – в период с 25-го часа до 48-го часа пребывания в стационаре. Из других медицинских организаций переведены 54 больных с психическими расстройствами с COVID-19 (9,8% от всех поступивших больных, III место), остальные случаи (71 больной, 12,8%, II место) представлены выявлением инфекции в более поздние сроки от начала госпитализации, в т.ч. по причине длительности инкубационного периода COVID-19. Выделение периода с 25-го часа до 48-го часа обусловлено длительностью минимального инкубационного периода инфекции<sup>5</sup>. Частотным анализом выявлена статистически значимая разница между I и II местами ( $\chi^2=54,7$ ,  $p=0,0001$ ). Но не выявлено статистически значимой разницы как между II и III местами ( $\chi^2=2,08$ ,  $p=0,15$ ), так и между III и IV местами ( $\chi^2=0,32$ ,  $p=0,56$ ). Статистически значимая разница между выявленными в СПб № 7 в первые двое суток инфекционными больными (I+IV места) и больными, переведенными из других ЛПУ (III место), составила  $\chi^2=76,2$ ,  $p=0,0001$ . Таким образом, меры по выявлению COVID-19 являлись эффективными. В результате проведенных мероприятий был предотвращен занос COVID-19 в круглосуточный психиатрический стационар, что существенно снизило для больных риск инфицирования COVID-19.

Среднее количество дней, проведенных больными в других стационарах (соматических больницах, иных психиатрических больницах, ковидных госпиталях, психоневрологических интернатах) до перевода в СПб № 7, составило  $4,6 \pm 1,2$  дня (Д.И.:  $2,1 \div 7,0$  дня) от верификации инфекции. При этом в первые 10 дней от идентификации вируса COVID-19 в СПб № 7 были переведены 87,0% пациентов. Причинами перевода больных из ковидных госпиталей в СПб № 7 являлись, как правило, превалирование психических расстройств над соматической патологией, в т.ч. выраженные обострения эндогенных заболеваний, попытки суицида, делирии, дезорганизованное поведение дементных больных, выраженные невротические расстройства (в т.ч. с паническими атаками) и т.д.

Ковид-инфекция протекала в легкой степени у 79,6% больных (I место), средней степени тяжести – 12,9% (II место), тяжелой – 1,5% (IV место) и крайне тяжелой – 6,0% (III место). Выявлена статистически значимая разница между I и II местами ( $\chi^2=190,1$ ,  $p<0,0001$ ), между II и III местами ( $\chi^2=12,7$ ,  $p<0,001$ ), между III и IV местами ( $\chi^2=14,7$ ,  $p<0,001$ ).

Пневмония верифицирована с помощью КТ ОГК или рентгенографии ОГК у 36,7% больных. Всем пациентам по показаниям назначалась инсуффляция увлажненным кислородом, ИВЛ потребовалась в 0,9% случаев. Переводы больных в ОРИТ составили лишь 4,7% случаев, т.к. реаниматологи активно консультировали больных уже при отрицательной динамике состояния, а не только при развитии жизнеугрожающих состояний. ЭКМО в СПб № 7 не применялось по причине отсутствия необходимого оборудования.

Частота тяжелых клинических форм COVID-19 с поражением легких при вспышках в медицинских организациях Ханты-Мансийского автономного округа РФ, по данным Сисина Е.И. и соавторов (2021), составила 19,0%, а в популяции РФ – 24,3% при отсутствии статистически значимой разницы ( $p>0,05$ ) [7]. В данном исследовании выявлена статистически значимая разница между частотой регистрации пневмонии у больных COVID-19 в СПб № 7 и вышеуказанными данными Сисина Е.И. и соавторов (2021 г.) ( $\chi^2=8,04$ ,  $p=0,005$ ). Это может быть объяснено как более тяжелым течением COVID-19 у психически больных, в т.ч. на фоне предшествующей психофармакотерапии или истощения организма вследствие нарушений питания по причине отказа от еды (например, по бредовым мотивам), так и большей доступностью КТ-исследования в СПб № 7 по сравнению со среднестатистическим круглосуточным стационаром (в СПб № 7 имеется собственный КТ-аппарат). Статистически значимая разница выявлена также при сравнении с популяционными данными ( $\chi^2=26,7$ ,  $p<0,001$ ).

Среднее количество дней лечения COVID-19 в СПб № 7 до получения отрицательного ПЦР на COVID-19 составило  $12,1 \pm 0,3$  дня (Д.И.:  $11,5 \div 12,6$  дня). Выздоровления достигали в 89,5% случаев. Летальные исходы наблюдались статистически значимо реже и составили 9,2% ( $\chi^2=260,5$ ,  $p<0,0001$ ), а в 1,3% случаев лечение не было завершено либо в связи с категорическим отказом больного от лечения в психиатрическом стационаре, либо в связи с необходимостью оказания высококвалифицированной специализированной медицинской помощи в профильном соматическом стационаре (например, экстренное оперативное лечение и т.д.).

По данным Kim M.J. (2020 г.), доля летальных исходов в психиатрических стационарах Южной Кореи составила 6,93% [3], что ниже, чем в данном исследовании, однако статистически значимой разницы не выявлено ( $\chi^2=0,55$ ,  $p=0,46$ ). Большая частота летальных исходов может быть объяснена как преклонным возрастом умерших больных (средний возраст составил 79 лет), так и тяжелым течением заболевания уже на момент диагностирования COVID-19 (в крайне тяжелом состоянии находились 64,7% из скончавшихся больных). Кроме того, из соматических стационаров и ковидных госпиталей в СПб № 7 больные переводились нередко в состоянии соматогенного делирия, что является прогностически неблагоприятным признаком.

Одним из главных направлений предупреждения COVID-19 у лиц с психическими расстройствами считаем вакцинацию. Восприятие COVID-19 населением России в условиях пандемии существенно зависит от уровня достатка, образования и жизненного опыта, от общественного мнения и публикаций в средствах массовой информации [12, 16]; наличия родственников, переболевших COVID-19, культуральных особенностей и концепции внутренней картины болезни [17].

Поэтому сотрудниками СПб № 7 решение пациентов об отказе от вакцинации расценивалось как недостаточная критичность и некомплайентность. При этом углубленная психодиагностика нередко выявляла инкапсулированные бредовые идеи, остаточные вербальные галлюцинации, негативизм и асоциальные тенденции. После дополнительных психобразовательных и санитарно-просветительских мероприятий, а также корректировки психофармакотерапии

<sup>5</sup> Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15», утв. Министерством здравоохранения РФ 22 февраля 2022 г. Доступно по: <https://base.garant.ru/403564992/?ysclid=14vgyzqyo0454857201> и по [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf). Ссылка активна на 12.05.2022.



психическое состояние улучшалось, внутренняя картина болезни корректировалась, и больные начинали более адекватно относиться к вакцинопрофилактике COVID-19. В результате при выписке доля вакцинированных от COVID-19 лиц, после обеспечения СПб № 7 необходимым количеством вакцин (использовалась комбинированная векторная вакцина «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V»)), не опускалась ниже 72%, а иногда достигала 93% в месяц.

Ситуация осложнялась изменением нозологической структуры психических расстройств контингента больных в стационаре, т.к. для уменьшения рисков заражения в период пандемии COVID-19 приоритетным являлось оказание медицинской помощи именно в амбулаторных условиях, особенно для пограничной психопатологии (в результате плановое отделение невротиков было перепрофилировано в обсервационное отделение). Поэтому в психиатрическом стационаре больные госпитализировались, как правило, экстренно и преимущественно с выраженными или значительно выраженными психическими расстройствами, у которых купировать обострение в амбулаторных условиях не удавалось, а также больные, представляющие опасность для себя или для окружающих.

Полученные данные о минимальной доле вакцинированных лиц соответствуют сумме долей лиц, позитивно настроенных на продолжение психофармакотерапии (51,1%), и лиц, активно желавших сотрудничать и мотивированных на активную социальную жизнь (22,8%), полученной в предыдущих исследованиях в круглосуточном стационаре СПб № 7 в 2018–2019 гг. [18]. При этом приоритетным являлось введение в условиях психиатрического стационара обеих доз вакцины «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V»), как указано в инструкции к препарату. Это увеличивало иммунную прослойку среди психически больных на территории обслуживания, уменьшало риск заражения COVID-19 при регоспитализации и снижало долю тяжелых форм COVID-19.

Ограничениями исследования являются его изучаемый контингент (городские жители территории Юга России) и период его проведения. Экстраполирование результатов исследования на популяции с существенно отличающимися демографическими характеристиками или состоящие из сельских жителей, а также на штаммы возбудителей COVID-19, существенно отличающиеся от циркулировавших в РФ в 2020–2022 годах, без дополнительной корректировки нецелесообразно.

## Выводы

1. Строгое и последовательное выполнение современных санитарно-эпидемиологических требований по предупреждению новой коронавирусной инфекции COVID-19 в круглосуточном психиатрическом стационаре позволяет минимизировать риски внутрибольничного заражения даже у лиц с выраженными психическими расстройствами.

2. Двухэтапный вариант обсервации (предварительная обсервация на 24–48 часов, последующая обсервация длительностью до 14 дней) в психиатрическом стационаре доказал свою эффективность.

3. Организация специализированного профильного отделения в крупном психиатрическом стационаре для лечения COVID-19 у лиц с психическими расстройствами, при условии полного обеспечения необходимым оборудованием, кислородом, медикаментами, квалифицированным, обученным медицин-

ским персоналом, в том числе инфекционистами и реабилитологами, на период пика пандемии возможна и целесообразна.

## Благодарности

Авторы выражают признательность заместителю главного врача по медицинской части ГБУЗ СПб № 7 МЗ КК заслуженному работнику здравоохранения Кубани главному внештатному психиатру Краснодарского края Шапошникову Н.Н., который осуществлял общую поддержку исследования.

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

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Литература/References

1. Бебчук М.А., Басова А.Я., Безменов П.В. Детский психиатрический стационар во время пандемии COVID-19. Организационные, клинические аспекты и противоэпидемические мероприятия: первые итоги // Российский психиатрический журнал. 2020. № 4. С. 15–23. [Bebchuk M.A., Basova A.Ya., Bezmenov P.V. Children's psychiatric hospital during the COVID-19 pandemic. Organizational and clinical problems and anti-epidemic measures: first results. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*. 2020;4:15–23. (In Russ.)] DOI: 10.24411/1560-957X-2020-10402.
2. Xiang Y.T., Zhao Y.J., Liu Z.H. et al. The COVID-19 outbreak and psychiatric hospitals in China: managing challenges through mental health service reform. *Int. J. Biol. Sci.* 2020;16(10):1741–1744.
3. Kim M.J. "It was a medical disaster": The psychiatric ward that saw 100 patients diagnosed with new coronavirus. Independent [published online March 1, 2020]. Доступно по: URL: <https://www.independent.co.uk/news/world/asia/coronavirussouthkorea-outbreak-hospital-patients-lockdown-a9367486.html>. Ссылка активна на 9.05.2022.
4. Garriga M., Agasi I., Fedida E. et al. The role of mental health home hospitalization care during the COVID-19 pandemic. *Acta Psychiatr. Scand.* 2020;141(5):479–480.
5. Starace F., Ferrara M. COVID-19 disease emergency operational instructions for Mental Health Departments issued by the Italian Society of Epidemiological Psychiatry. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2020;29:e116.
6. Bojdani E., Rajagopalan A., Chen A. et al. COVID-19 Pandemic: Impact on psychiatric care in the United States. *Psychiatry research*. 2020;289:113069. Advance online publication.
7. Сисин Е.И., Голубкова А.А., Козлова И.И., Остапенко Н.А. Эпидемиологические особенности вспышек новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в медицинских организациях // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021. № 20(5). С. 89–97. [Sisin E.I., Golubkova A.A., Kozlova I.I., Ostapenko N.A. Outbreaks of new coronavirus infection (COVID-19) in medical organizations. Epidemiological practices of investigating the causes and conditions of their occurrence. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(5):89–97. (In Russ.)] DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-5-89-97.
8. Самойлов М.И., Паньков А.С., Кузьмина Д.А., Крюкова Е.М. Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в специализированном стационаре психиатрического профиля // Дезинфекционное дело. 2022. № 1(119). С. 45–49. [Samoylov M.I., Pan'kov A.S., Kuz'mina D.A., Kryukova E.M. Prevention of new coronavirus infection (COVID-19) in a specialized psychiatric hospital. *Disinfection*

*Affairs*. 2022;1(119):45-49. (In Russ.)] DOI: 10.35411/2076-457X-2022-1-45-49.

9. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: a study of 62,354 COVID-19 cases. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):130–140. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4.

10. Мосолов С.Н. Актуальные задачи психиатрической службы в связи с пандемией COVID-19 // Современная терапия психических расстройств. 2020. № 2. С. 26-32. [Mosolov S.N. Psychiatric Services Strategies During the COVID-19 Pandemic. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2020;2:26-32. (In Russ.)] DOI: 10.21265/PSYPH.2020.53.59536.

11. Петрова Н.Н., Пашковский В.Э., Сивашова М.С. и др. Влияние психических расстройств на исход COVID-19 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021. № 13(5). С. 40–47. [Petrova N.N., Pashkovskiy V.E., Sivashova M.S. et al. Impact of mental disorders on COVID-19 outcome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2021;13(5):40–47. (In Russ.)] DOI: 10.14412/2074-2711-2021–5–40-47.

12. Спасенников Б.А. COVID-19: Уроки истории (личное мнение ученого) // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2022. № 1–2. С. 70-87. [Spasennikov B.A. COVID-19: History Lessons (Personal Opinion of a Scientist). *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko*. 2022;1–2:70-87. (In Russ.)] DOI: 10.25742/NRIPH.2022.01.008.

13. Леванова О.Г., Демакова Л.В., Блинова О.А., Замараева Е.Е. Психоэмоциональное состояние ординаторов в условиях пандемии COVID-19 // Вятский медицинский вестник. 2022. № 2(74). С. 78-82. [Levanova O.G., Demakova L.V., Blinova O.A., Zamaraeva E.E. Residents' psychoemotional state during the COVID-19 pandemic. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2022;2:78-82. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2220-7880-2022-2-78-82.

14. Солдаткин В.А., Солдаткина С.В., Бойко Е.О., Былева Е.А. Студенческое COVID-диссидентство: результаты скринингового исследования // Психическое здоровье. 2021. № 9. С. 21-32. [Soldatkin V.A., Soldatkina S.V., Boyko E.O., Byleva E.A. Student COVID-dissidence: results

of the screening study. *Mental health*. 2021;9:21-32. (In Russ.)] DOI: 10.25557/2074-014X.2021.09.21-32.

15. Харитонов С.В., Погонченкова И.В., Лямина Н.П., Рассулова М.А. Психические расстройства у больных специализированного стационара по долечиванию коронавирусной инфекции // Вестник психотерапии. 2020. № 74(79). С. 7–29. [Kharitonov S.V., Pogonchenkova I.V., Lyamina N.P., Rassulova M.A. Mental disorders in patients of a specialized hospital for the aftercare of coronavirus infection. *Vestnik psikhoterapii*. 2020;74(79):7-29. (In Russ.)]

16. Левашов В.К. и соавторы. Вызовы пандемии и стратегическая повестка дня для общества и государства: социально-политическое положение и демографическая ситуация в 2021 году / отв. ред. В.К. Левашов, Г.В. Осипов, С.В. Рязанцев, Т.К. Ростовская; ФНИСЦ РАН. М.: ФНИСЦ РАН, 2021. [Levashov V.K. et al. The challenges of the pandemic and the strategic agenda for society and the state: socio-political situation and demographic situation in 2021. Levashov V.K., Osipov G.V., Ryzantsev S.V., Rostovskaya T.K., editors. Moscow: FNISTC RAS; 2021. (In Russ.)] DOI: 10.19181/monogr.978-5-89697-384-3.2021. Доступно по: URL: <https://www.fnisc.ru/publ.html?id=10225>. Ссылка активна на 14.08.2022.

17. Первичко Е.И., Митина О.В., Степанова О.Б., Коноховская Ю.Е., Дорохов Е.А. Восприятие COVID-19 населением России в условиях пандемии 2020 года // Клиническая и специальная психология. 2020. Т. 9. № 2. С. 119–146. [Pervichko E.I., Mitina O.V., Stepanova O.B., Koniukhovskaya Yu.E., Dorokhov E.A. Perception of COVID-19 During the 2020 Pandemic in Russia. *Klinicheskaya i spetsial'naya psikhologiya*. 2020;2:119–146. (In Russ.)] DOI:10.17759/cpse.2020090206.

18. Шапошников Н.Н., Астахова Л.В., Ситчихин П.В., Казинцева Ю.А. Клинико-социальный профиль лиц, страдающих шизофренией и повторно госпитализированных в психиатрический стационар, в современных условиях // Вятский медицинский вестник. 2022. № 2(74). С. 57-62. [Shaposhnikov N.N., Astakhova L.V., Sitchikhin P.V., Kazintseva Yu.A. Clinical and social profile of rehospitalized schizophrenia patients in modern world. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2022;(2-74):57-62. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2220-7880-2022-2-57-62.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616-001.37

DOI 10.24412/2220-7880-2023-1-83-90

### ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТНО-ИНВОЛЮТИВНЫХ, СТРЕССОРНЫХ ФАКТОРОВ, НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЭКЗОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИФИЗА

<sup>1</sup>Богомолов Д.В., <sup>2</sup>Горностаев Д.В., <sup>2</sup>Кузнецова Т.Р., <sup>2</sup>Иевлев Ф.В., <sup>2</sup>Джансуева А.С., <sup>2</sup>Дорохина Г.В.

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, Москва, Россия (125284, г. Москва, ул. Поликарпова, 12/13), e-mail: usicc@yandex.ru

<sup>2</sup>ГБУЗ «Бюро судмедэкспертизы ДЗМ», Москва, Россия (115516, г. Москва, Тарный пр-д, д. 3), e-mail: gornost@yandex.ru

Данный обзор литературы отражает необходимость дальнейшего изучения нейроэндокринной системы в условиях влияния на эпифиз различных факторов. Встречаются данные об исследованиях, позволяющих провести параллель между особенностями макро- и микроскопического строения железы и наличием определенных заболеваний. Доказана корреляция формы шишковидного тела с различными психическими и нейродегенеративными заболеваниями. Существуют наблюдения, указывающие на уменьшение

объема шишковидной железы при шизотипическом расстройстве, а также на разных стадиях шизофрении. С возрастом происходит уменьшение соотношения объемов ядра и цитоплазмы, что расценивается авторами как проявление гиподисфункции клеток. Помимо «мозгового песка», характерными изменениями эпифиза являются также глиозы и кисты. С возрастом в эпифизе, как и во всех внутренних органах, происходят дегенеративные изменения как на физиологическом, так и на морфологическом уровнях. В процессе адаптации организма к стрессу участвует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, изменения в организме вовлекают и другие органы и системы. То есть нельзя отрицать роль стрессора и процессов адаптации в морфологических и функциональных изменениях шишковидной железы. Одним из стрессовых факторов также являются и токсичные вещества, такие, как этиловый спирт. Доказано влияние этанола на деятельность многих эндокринных органов, в том числе шишковидной железы.

Ключевые слова: шишковидная железа, гистологическое исследование.

## INFLUENCE OF AGE-INVOLUTION, STRESS FACTORS, NEURODEGENERATIVE DISEASES AND EXOGENOUS INTOXICATION ON MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE EPIPHYSIS

<sup>1</sup>Bogomolov D.V., <sup>2</sup>Gornostaev D.V., <sup>2</sup>Kuznetsova T.R., <sup>2</sup>Ievlev F.V., <sup>2</sup>Dzhansueva A.S., <sup>2</sup>Dorokhina G.V.

<sup>1</sup>Russian Center of Forensic Medical Examination, Moscow, Russia (125284, Moscow, Polikarpov St., 12/13), e-mail: usicc@yandex.ru

<sup>2</sup>Bureau of Forensic examination DZM, Moscow, Russia (115516, Moscow, Tarny Ave., 3), e-mail: gornost@yandex.ru

This literature review is conducted in compliance with the study of the neuroendocrine system in the conditions when various factors influence on the pineal gland. There are data on the studies carried out, allowing to draw a parallel between the features of the macro- and microscopic structure of the gland and the presence of certain diseases. The correlation of the shape of the pineal body with various mental and neurodegenerative diseases has been proven. There are observations indicating a decrease in the volume of the pineal gland in schizotypal disorder, as well as in different stages of schizophrenia. With age, there is a decrease in the ratio of the volumes of the nucleus and cytoplasm, which is regarded by the authors as a manifestation of cell hypofunction. In addition to «brain sand», gliosis and cysts are also characteristic changes in the pineal gland. With age, in the epiphysis, as in all internal organs, degenerative changes occur both at the physiological and morphological levels. In the process of adapting the body to stress, the hypothalamic-pituitary-adrenal system is involved, changes in the body involve other organs and systems. That is, the role of the stressor and adaptation processes in the morphological and functional changes in the pineal gland cannot be denied. One of the stress factors are also toxic substances, such as ethyl alcohol. The influence of ethanol on the activity of many endocrine organs, including the pineal gland, has been proven.

Keywords: pineal gland, histological examination.

В современной медицинской литературе проблеме морфофункциональных изменений шишковидной железы при воздействии стрессовых факторов уделено незаслуженно мало внимания. Существуют данные о проведенных исследованиях, позволяющих прочертить параллель между особенностями макро- и микроскопического строения железы и наличием определенных заболеваний, которыми страдал человек. В своей научной работе, посвященной исследованию корреляции формы шишковидного тела при различных психических и нейродегенеративных заболеваниях, Е.И. Фокин продемонстрировал данные о существовании шаровидных, каплевидных, цилиндрических, полигональных, треугольных и лентовидных форм эпифиза, отметив, что для болезни Альцгеймера наиболее характерны шаровидные, каплевидные и цилиндрические формы, а при шизофрении – только коническая, шаровидная и каплевидная формы [1].

В условиях высокого уровня смертности при пагубном употреблении психоактивных веществ и, зная морфологические особенности нормально функционирующих желез, в том числе эпифиза, возможно высказаться о влиянии токсикогенных факторов на морфофункциональные изменения данной железы у лиц молодого возраста, подверженных воздействию алкоголя и наркотических препаратов.

На сегодня существует множество статей, посвященных истории изучения шишковидной железы, количество их увеличивается с каждым годом. Стоит отметить, что первопроходцем в изучении этого органа как эндокринной железы стал древнеримский ученый Гален, дав ей название *glandula pinealis*, тем самым указывая на сходство ее внешнего вида с сосновой шишкой. Прорыв в области изучения функции шишковидного тела произошел в начале XX века. А. Лернер и его команда в 1959 году выделили вещество, которому дали название мелатонин (*melas* – черный) [2]. Это позволило придать эпифизу значение эндокринного органа, что стало важным событием в развитии эндокринологии.

Большой вклад в накопление познаний о шишковидной железе внес отечественный ученый А.М. Хелимский. Его научная деятельность была посвящена изучению анатомии, гистологии и физиологии шишковидной железы, ее морфологическими особенностями при возрастных и патологических изменениях организма. В монографии «Эпифиз (шишковидная железа)», изданной в 1969 году, объединены результаты многолетних исследований в данной области, которые и по сей день дают возможность детально изучить особенности макро- и микроскопического строения, а также патологических изменений эпифиза [3, 4].



В 1975 году С.П. Веселовой была защищена диссертация на тему «Эпифиз и гипоталамо-гипофизарные связи», одной из целей которой было получение доказательств влияния шишковидной железы на гонады посредством гипоталамо-гипофизарной системы. Серией других опытов было также доказано влияние пинеалэктомии на эстрадиол-индуцированную овуляцию неполовозрелых крыс. Доказано активирующее влияние эпифизэктомии на созревание желтого тела яичников у животных, подвергшихся постоянному освещению, субтотальной экстирпации яичников и эпифизэктомии [5].

Развитие шишковидной железы происходит на 5–6-й неделе внутриутробной жизни плода в виде выпячивания крыши промежуточного мозга. Таким образом, можно сделать вывод, что этот орган является частью центральной нервной системы с гормональной активностью. По данным А.М. Хелимского, с 3,5 месяца внутриутробного развития эпифиз можно считать оформленным, через месяц происходит его первая перестройка с увеличением объема цитоплазмы, появлением в ней зерен темно-бурого пигмента, появляются ложные розетки. В 6 месяцев становятся различимы первичная паренхима и строма. Вторая перестройка эпифиза происходит в 8 месяцев в передней части органа, а с 9-го месяца – в задней части.

Сам эпифиз представляет собой непарный орган, расположенный в надбугорной части промежуточного мозга, в бороздке между верхними холмиками крыши среднего мозга. Форма эпифиза различна, реже шаровидная, чаще овоидная. Данные о массе органа у взрослого человека отличаются в разных литературных источниках, но она все же варьирует в пределах 0,1–0,2 г; размеры эпифиза также неодинаковы, длина и ширина 8–15 и 6–10 мм соответственно [6, 7]. Изменения в массе органа могут быть связаны с различными патологическими состояниями, а также образованием кальцинатов, в том числе «мозгового песка». Разница в массе обусловлена наличием кальцинатов в железе [18]. Существуют наблюдения, указывающие на уменьшение объема шишковидной железы при шизотипическом расстройстве [9], а также на разных стадиях шизофрении [10]. Снаружи шишковидное тело покрыто тонкой соединительной тканью, от которой вглубь органа отходят ветвящиеся перегородки, разделяющие его на дольки. Цвет железы варьирует от красного до бурого. Паренхима органа представлена тяжами, группками и фолликулами, образованными пинеалоцитами, а также клетками нейроглии, выполняющими опорную функцию. Последние со скудной цитоплазмой и уплотненным ядром располагаются по периферии дольки, их отростки, направляясь к междольковым перегородкам, образуют так называемую краевую кайму. Пинеалоциты залегают в центре долек, крупные, многоугольные, с пузырьковидными ядрами, имеют отростки, направляясь к капиллярам, образуют булавовидные расширения. Среди пинеалоцитов различают темные и светлые клетки. Светлые (главные) пинеалоциты имеют светлую гомогенную цитоплазму. Темные пинеалоциты меньших размеров, содержат ацидофильные/базофильные гранулы в цитоплазме. Разные формы пинеалоцитов представляют собой не самостоятельные формы клеток эпифиза, а различные функциональные состояния органа [11, 12]. Кровоснабжение органа осуществляется посредством ветвей задней мозговой и верхней мозжеч-

ковой артерий, за счет которых артериальная кровь наполняет густую капиллярную сеть органа. Венозный отток осуществляется в большую вену мозга и синусы твердой мозговой оболочки [13]. Отсутствие плотных контактов между эндотелиальными клетками обеспечивает несостоятельность гематоэнцефалического барьера [14].

Наибольшей функциональной активностью эпифиз обладает в 5–7-летнем возрасте, с наступлением полового созревания его активность и размеры уменьшаются, в дальнейшем происходит его возрастная инволюция с преобладанием стромального компонента, обызвествлением с отложением карбоната и фосфата кальция, так называемого мозгового песка, за счет которого орган становится видимым на рентгенограммах [15]. В ретроспективном исследовании, проведенном на 216 пациентах с использованием компьютерного томографа, обследуемые были разделены на 9 возрастных групп, в каждой из которых 24 пациента в возрасте от 2 до 89 лет. При обработке данных программным обеспечением SPSS были получены результаты, свидетельствующие о том, что наибольшей частотой обнаружения кальцинатов в полости черепа отличается эпифиз (75,0%), наиболее редкой локализацией оказались базальные ганглии (0,9%) и сосудистое сплетение третьего желудочка (0,9%) [16]. Вне зависимости от отношения к центральной части железы, мозговые песчинки могут располагаться в любом ее месте: перикапиллярно, интрацеллюлярно, между пинеалоцитами [17]. С возрастом происходит уменьшение соотношения объемов ядра и цитоплазмы, что расценивается авторами как проявление гиподисфункции клеток, накопление в цитоплазме гранул липофусцина, инвагинации ядра, что наблюдалось многими исследователями [18, 19, 20]. Результаты исследования, опубликованные в 2011 году в журнале «Вестник новых медицинских технологий», показали, что возрастные изменения шишковидной железы заключаются в дезорганизации ее дольчатой структуры за счет преобладания стромального компонента и кальциево-кремниевых включений [21].

Помимо «мозгового песка», характерными изменениями эпифиза являются также глиозы и кисты. По мнению А.М. Хелимского, очаговые глиозы эпифиза не стоит относить к патологическим явлениям, так как образование глиозов – это, вероятнее всего, следствие гибели части паренхиматозных клеток в результате усиленного синтеза гормонов с преобладанием протеолиза над синтезом белков цитоплазмы. В некоторых случаях центральная часть глиоза подвергается размягчению с образованием полости – кисты, заполненной белоксодержащей жидкостью.

С возрастом в эпифизе, как и во всех внутренних органах, происходят дегенеративные изменения как на физиологическом, так и на морфологическом уровнях: наблюдаются дегенеративные изменения аксонов от верхних шейных ганглиев, утрачивается количество бета-адренергических рецепторов, теряется способность наращивать число адренергических рецепторов в ответ на адренергическую депривацию, снижается не только чувствительность рецепторов к стимуляции, но и сама стимуляция [22, 23, 24].

Одним из самых важных и основных гормонов эпифиза является мелатонин, или индол-5-ацетил-5-метокситриптамин. В опубликованной в феврале 2014 года в журнале *Cellular and Molecular Life*

Sciences статье источниками экстрапинеального синтеза мелатонина указаны многие органы и ткани, мелатонин был обнаружен в клетках мозга, сетчатки, хрусталика, улитки, эпителия дыхательных путей, кожи, желудочно-кишечного тракта, печени, щитовидной железы, поджелудочной железы, тимуса, селезенки, клетках иммунной системы, каротидном теле, половых путях и эндотелиальных клетках [25]. В кишечнике мелатонина синтезируется больше, чем в шишковидной железе, однако именно пинеальный мелатонин является регулятором циркадных ритмов.

Синтетическая активность железы регулирует периодичностью освещения: в темноте происходит синтез гормонально активных веществ, в то время как свет оказывает подавляющее действие на метаболизм железы, причем интенсивность угнетающего воздействия коррелирует с длиной волны (короткие волны ультрафиолетового спектра обладают более выраженным действием на меланопериновые клетки сетчатки глаза по сравнению с длинными волнами [26]. Из ткани шишковидной железы выделено более 30 биологически активных веществ, среди которых присутствуют: мелатонин, 5-метокситриптофан, адреналин, серотонин, норадреналин, гистамин, инозит, йодированные соединения, таурин, птеридины, аргинин-вазотонин, ангиотензин-1, меланотропин, липотропин, энкефалины. Субстратом для синтеза мелатонина в организме является поступающая извне аминокислота триптофан. Первым этапом является ее превращение в 5-окситриптофан под воздействием триптофан-гидроксилазы. Из этого соединения под действием декарбоксилазы образуется серотонин. Часть серотонина подвергается ацетилированию, превращаясь в N-ацетилсеротонин. Заключительным этапом синтеза является превращение N-ацетилсеротонина в индол-N-ацетил-5-метокситриптамин (мелатонин) под влиянием фермента оксиндол-О-метилтрансферазы (ОИОМТ) [26]. Синтез серотонина происходит в светлых пинеалоцитах, процесс контролируется норадренергическими нейронами. Доступным для темных пинеалоцитов, а значит, для синтеза мелатонина, серотонин становится под влиянием холинергической системы, обеспечивая высвобождение серотонина из светлых пинеалоцитов. Синтез серотонина запускается путем стимуляции альфа- и бета-рецепторов через норэпинефрин и активацию аденилатциклазы, что в конечном счете приводит к активации фермента N-ацетилтрансферазы и образованию мелатонина [27, 28]. В организме метаболизм мелатонина происходит в печени и головном мозге.

Множество научных публикаций посвящено изучению фармакологических эффектов мелатонина. Ежегодно появляются данные о том или ином протекторном воздействии мелатонина на различные органы и системы органов при определенных состояниях организма. Так, было отмечено благоприятное терапевтическое действие мелатонина в роли ингибитора ферроптоза при лечении черепно-мозговой травмы [29]. Антиоксидантное действие мелатонина было рассмотрено как способ предотвратить или уменьшить окислительный стресс при повреждении печени, вызванный избыточным накоплением активных форм кислорода вследствие избыточного накопления жирных кислот и употребления алкоголя [30]. В исследовании бакинских ученых было отмечено, что интенсивность перекисного окисления липидов зависит от функционального состояния органов и

тканей, а также от факторов, оказывающих на них воздействие [31]. Большое число исследований указывает на противоопухолевое действие мелатонина, в том числе при лечении остеосаркомы [32].

Адаптация – это совокупность реакций организма, направленных на поддержание его устойчивости при изменении условий внешней среды. Независимо от источника раздражения (стрессора), в организме происходили однотипные изменения, получившие название «триада Селье»: гипертрофия надпочечников, инволюция тимуса и лимфоузлов с лимфопенией, острые язвы по ходу желудочно-кишечного тракта. Организм претерпевает три стадии общего адаптационного синдрома: тревоги, устойчивости и истощения. В зависимости от длительности и интенсивности действия стрессора, на пике истощения может произойти гибель организма [33]. Так как в процессе адаптации организма к стрессу участвует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, изменения в организме вовлекают и другие органы и их системы [34]. Таким образом, нельзя отрицать роль стрессора и процессов адаптации в морфологических и функциональных изменениях шишковидной железы. В монографии Слепушкина В.Д., Анисимова В.Н., Хавинсона В.Х., Морозова В.Г., Васильева Н.В. и Косых В.А. [35] особая роль в регуляции деятельности иммунной системы отведена эпителиально-эпифизарной системе, тесно связанной с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой. При удалении эпифиза у половозрелых крыс наблюдались нарушения в системе иммунитета в виде увеличения продолжительности отторжения кожных трансплантатов, уменьшения реакции ГЗТ, уменьшения клеточности вилочковой железы. Данные изменения обусловлены отсутствием угнетающего влияния на функцию гипофиза; в результате происходит активация функции надпочечников с последующим увеличением в плазме крови глюкокортикостероидов, что, в свою очередь, обуславливает инволютивные изменения в лимфоидной ткани, в том числе вилочковой железы, являющейся центральным органом иммуногенеза. На основании клинических наблюдений авторами (W. Bergmann, P. Engel) был сделан вывод о противоопухолевом действии эпифиза: неоперабельным онкологическим больным в течение трех лет производились введение эпифизана либо имплантация эпифизов телят или свиней. Наибольший терапевтический эффект был получен у больных раком молочной железы, раком желудка и матки. Данный эффект авторы связывают с противоопухолевым действием в отношении гормонозависимых опухолей: подавлением эпифизом СТГ в гипофизе и нормализацией функционирования эндокринной системы.

В монографии В.Д. Слепушкина и В.Г. Пашинского «Эпифиз и адаптация организма» [36] опытным путем доказана связь между эпифизом и гипоталамусом путем секреции активных веществ в спинномозговую жидкость. В своей работе, с опорой на учение Селье об общем адаптационном синдроме, авторы поделились результатами исследования гистологического строения эпифиза, гипофиза и надпочечников у лиц, погибших от механических и термических травм в различные фазы шока: в первую группу вошел материал от лиц, умерших в первые 10–18 часов с признаками некупированного шока. В данном случае наблюдались признаки гипертрофии пучковой зоны коры надпочечников, имеющих пенистый

вид цитоплазмы (продуцирующей глюкокортикоиды), атрофии мозгового слоя с мелкими скоплениями лимфоидных клеток, очаги некроза пучковой зоны как признак длительной стимуляции АКТГ и перехода клеток к голокриновому типу секреции. В гипофизе преобладали гипертрофия базофильных клеток, уменьшение количества секрета в задней доле, что указывало на гиперфункцию железы и элиминацию секрета из задней доли. В эпифизе выявлялись включения мелких слоистых песчинок, слегка превышающих размеры ядер пинеалоцитов, внутридолевые глиозы, светлая цитоплазма пинеалоцитов, мелкие ядра. Описанные признаки, по мнению авторов, указывали на снижение функциональной активности железы. Во вторую группу вошли внезапно скончавшиеся в первые 5–6 суток в результате тромбоэмболии легочной артерии на фоне стабилизации состояния. В надпочечниках выявлялись расширение клубочковой зоны признаками инвазии в сетчатую зону, дистрофическими изменениями последней, аденомы в толще капсулы, образованные клетками клубочковой и пучковой зон, мелкие лимфоидные скопления в мозговом слое, что свидетельствовало о гипертрофии уже клубочковой зоны коры надпочечников, продуцирующей минералкортикоиды. В гипофизе отмечалась гипертрофия базофильных клеток с инвазией в нейрогипофиз. В эпифизе же наблюдалось обилие делящихся ядер пинеалоцитов с крупными ядрышками, с наличием мелких капель коллоида, нарастание массы железы, что свидетельствовало о ее гиперфункциональном состоянии. В эпифизе, в толще ткани и особенно по периферии, в толще сосудистого сплетения наблюдалось множество песчинок мелких и крупных размеров, слоистого строения, цитоплазма пинеалоцитов выглядела компактной, ядра – мелкими, пикнотичными, масса органа уменьшена. Указанные признаки свидетельствовали о функциональном истощении шишковидной железы.

Одним из стрессовых факторов, провоцирующих развитие компенсаторно-приспособительных реакций в шишковидной железе, С.Т. Lan, J.C. Hsu и Е.А. Ling считают депривацию сна. Было обнаружено, что через 5 дней недосыпа в паренхиматозных клетках эпифиза наблюдались структурные изменения, отражающие процессы повышенного синтеза и секреции, также выявлены деградировавшие органеллы в некоторых пинеалоцитах и симпатических нервных окончаниях, что может быть связано с перегрузкой секреторной активности шишковидной железы во время стресса и приводит к функциональному истощению и необратимому повреждению органелл, связанных с окислением. При инъекции мелатонина крысам, лишенным сна, признаки активации пинеалоцитов и частота обнаружения деградировавших органелл были снижены, что может свидетельствовать о протекторном действии мелатонина [37].

Одним из стрессовых факторов также являются и токсичные вещества, такие, как этиловый спирт. Доказано влияние этанола на деятельность многих эндокринных органов, в том числе шишковидной железы. Психоактивные вещества (ПАВ) относятся к биологическим веществам широкого фармакологического спектра действия. Для того, чтобы сформировать зависимость от ПАВ, необходимо многократное повторяющееся их влияние на ЦНС. В ходе исследования, посвященного изучению влияния этанола на плод крыс, было установлено его

влияние на активность ферментных систем, а именно: N-ацетилтрансферазы, обеспечивающей синтез предшественника мелатонина – N-ацетилсеротонина. Этанол оказывает угнетающее действие на активность N-ацетилтрансферазы по сравнению с контрольной группой крыс [38]. Однако, вопреки этим данным, в исследовании С.Т. Chung, L. Tamarkin, P.L. Hoffman и В. Tabakoff говорится о том, что этанол повышает активность аденилатциклазы, связанной с бета-адренергическими рецепторами коры головного мозга, и демонстрируется как воздействие этанола на систему рецептор – эффектор может привести к эндокринологическому ответу, что вызывает разобщение в представлении о воздействии этанола на железу [39]. В исследовании J. Jimenez, С. Osuna, А. Rubio и J.M. Guetgero, посвященном влиянию хронического введения этанола на ферментные системы, выявлено, что при длительном воздействии этилового спирта на организм время ночной активации N-ацетилтрансферазы задерживается на 2 часа, а в работе J.A. Creighton и P.K. Rudeen указано, что эта задержка составляет 7 часов, а пик ночной активности фермента достигается через 4 часа (на 2 часа позже, чем у животных в контрольной группе) [40]. В 2018 году в журнале *Tissue and Cell* были опубликованы результаты исследования, подтверждающие влияние этанола не только на функциональную активность пинеалоцитов, но и на морфологическую структуру шишковидной железы в целом. Среди 48 самцов крыс половина из них была подвергнута алкоголизации путем введения 40%-ного раствора этилового спирта в течение длительного времени. Анализ структуры шишковидного тела проводился через 3, 6, 9 и 12 месяцев от начала эксперимента. Результатом хронического воздействия этанола на организм стала прогрессирующая жировая дистрофия за счет накопления избыточного количества липидов в цитоплазме пинеалоцитов преимущественно в центральной части железы, а также в цитоплазме клеток новообразованной микроглии с нарастающим увеличением количества глиальных элементов. Также наблюдалось утолщение сосудистой стенки. Благодаря наличию свойства липофильности у этанола и его способности разрушать клеточные мембраны были обнаружены признаки дегенерации миелина в нервных волокнах шишковидной железы [41]. В 1989 году на территории Италии было проведено большое исследование, основанное на результатах опыта над животными, у которых отмечалась изменчивость в отношении к употреблению алкоголя в зависимости от освещенности помещения; пребывание в постоянной темноте вызывало увеличение употребления алкоголя, равно как и подкожное введение мелатонина, в то время как после пинеалэктомии отмечалось временное снижение его предпочтения. У 10 хронических алкоголиков со стажем более 5 лет и ежедневным употреблением этилового спирта свыше 100 г в сутки проводился мониторинг 24-часовой экскреции мелатонина с мочой дважды: в первый раз – после употребления дозы алкоголя; второй раз – после двух недель воздержания от алкоголя, которое контролировалось во время пребывания в больнице с помощью определения этанола в крови и сопровождалось явлениями абстинентного синдрома. Результаты исследования показали, что как острое, так и хроническое введение алкоголя, а также отмена алкоголя усиливают синтез и выво-



бождение норадреналина и вызывают изменения чувствительности рецепторов к нему. На роль этанола в колебании суточного содержания мелатонина через стимуляцию норадренергической системы также указывают результаты некоторых исследований [42, 43].

Функциональная активность шишковидного тела подвержена влиянию не только этилового спирта, но и других экзогенных стрессоров, в том числе и наркотических веществ. Так, немецкими учеными было доказано влияние каннабиноидов на ферментативные системы эпифиза путем воздействия на цепочку внутриклеточной передачи сигналов и снижения уровня N-ацетилтрансферазы, что в итоге сказывается на уровне конечного продукта работы железы – мелатонина [44].

Реакция на стресс была продемонстрирована также в эксперименте R. Milin, J. Milin, K. Djaković-Svajcer и V. Brakus путем введения в организм морфина и наблюдения за реакцией пинеалоцитов через 10, 20 и 30 минут. Результаты наблюдения показывают ответ шишковидной железы через 20 и 30 минут после воздействия стрессового фактора в виде восстановления ее функциональной активности [45].

#### Заключение

На основании изученного материала, собранного с использованием интернет-ресурса PubMed, можно сделать выводы о том, что за последние 20 и более лет прорыв в изучении шишковидного тела сделан главным образом благодаря изучению химических свойств его основного вещества – мелатонина, а также взаимодействия эпифиза с эффекторными органами. Особенности макроскопического строения glandula pinealis изучены с помощью лучевых методов исследования, как правило, в случаях прижизненной диагностики патологических процессов. К наиболее частым темам, освещаемым в научных публикациях, относились опухолевые поражения (как первичные, так и метастатические очаги), кисты, кровоизлияния и кальцинаты. В большинстве работ указываются различные причины появления мозгового песка. Немалый интерес вызывает влияние экзогенных факторов на морфофункциональные изменения эпифиза у лиц молодого возраста, подверженных зависимости от психоактивных веществ. Это наводит на мысль о проведении корреляции между возрастом, степенью дегенерации органа и наличием факта употребления наркотических средств. При выявлении взаимосвязи между патологическими изменениями эпифиза и степенью его морфологических изменений следует включить шишковидное тело в комплекс органов, используемых для диагностики экзогенной интоксикации.

Из методов, перспективных в плане изучения эпифиза, по данным выполненного обзора, наиболее интересно было бы использовать морфометрию по отношению к эндокринному компоненту железы и ИГХ к глиальным элементам (глиальные белки, маркеры пролиферации и апоптоза и др.).

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

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Литература/References

1. Фокин Е.И. Морфология шишковидной железы человека в позднем постнатальном онтогенезе, при болезни Альцгеймера и шизофрении: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. М., 2008. 27 с. [Fokin E.I. Morfoloziya shishkovidnoi zhelezy cheloveka v pozdnem postnatal'nom ontogeneze, pri bolezni Al'tsgeimera i shizofrenii [dissertation]. Moscow; 2008. 27 p. (In Russ.)]
2. Зверева Е.Е., Бессалова Е.Ю. История изучения шишковидного тела: между мифологией и наукой // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2016. № 3. С. 186-193. [Zvereva E.E., Bessalova E.Yu. The history of the study of the pineal body: between mythology and science. *Krymskii zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny*. 2016;3:186-193. (In Russ.)]
3. Хелимский А.М. Возрастная и патологическая морфология шишковидной железы (эпифиза): автореф. дис. <...> канд. мед. наук. М., 1956. 16 с. [Helimsky A.M. Vozrastnaya i patologicheskaya morfoloziya shishkovidnoi zhelezy (epifiza): [dissertation]. Moscow; 1956. 16 p. (In Russ.)]
4. Хелимский А.М. К гистофизиологии и патологии эпифиза (шишковидной железы): автореф. дис. <...> д-ра мед. наук. Алма-Ата, 1969. 29 с. [Helimsky A.M. K gistofiziologii i patologii epifiza (shishkovidnoi zhelezy) [dissertation]. Alma-Ata; 1969. 29 p. (In Russ.)]
5. Веселова С.П. Эпифиз и гипоталамо-гонадные связи: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. М., 1975. 32 с. [Veselova S.P. Epifiz i gipotalamo-gonadnye svyazi [dissertation]. Moscow; 1975. 32 p. (In Russ.)]
6. Tenorio F., Simões M. de J., Teixeira V.W., Teixeira Á.A. Effects of melatonin and prolactin in reproduction: review of literature. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992). 2015 May-Jun;61(3):269-74. DOI: 10.1590/1806-9282.61.03.269. PMID: 26248251.
7. Горчаков В.Н., Сергеева И.Г., Тулупов А.А. Нейрохирургическая анатомия головного мозга: учебное пособие. Новосибирский государственный университет. Новосибирск: РИЦ НГУ, 2015. 124 с. [Gorchakov V.N., Sergeeva I.G., Tulupov A.A. Neurokhirurgicheskaya anatomiya golovnogo mozga: uchebnoe posobie. Novosibirskii gosudarstvennyj universitet. Novosibirsk: RIC NGU; 2015. 124 p. (In Russ.)]
8. Tapp E., Blumfield M. (1970). The Weight of the Pineal Gland in Malignancy. *British Journal of Cancer*. 24(1): 67-70. DOI:10.1038/bjc.1970.9.
9. Takahashi T., Nakamura M., Sasabayashi D. et al. Reduced pineal gland volume in schizotypal disorder. *Schizophr. Res.* 2019 Jul;209: 289-291. DOI: 10.1016/j.schres.2019.05.004. Epub 2019 May 11. PMID: 31088700.
10. Takahashi T., Nakamura M., Sasabayashi D. et al. Reduced pineal gland volume across the stages of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2019 Apr;206:163-170. DOI: 10.1016/j.schres.2018.11.032. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30527931.
11. Букалев А.В., Виноградова И.А. Роль эпифиза в организме // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Серия: Естественные и технические науки. 2012. № 2 (123). С. 31-36. [Bukalev A.V., Vinogradova I.A. Role of the epiphysis in the body. *Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennyye i tekhnicheskyye nauki*. 2012;2 (123):31-36. (In Russ.)]
12. Jiménez-Heffernan J.A., Bárcena C., Agra C., Asunción A. Cytologic features of the normal pineal gland of adults. *Diagn. Cytopathol.* 2015 Aug;43(8):642-5. DOI: 10.1002/dc.23282. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25914033.
13. Дорохович Г.П. Анатомия эндокринных желез, Минск, 2020. 31 с. [Dorokhovich G.P. Anatomiya endokrinnykh zhelez, Minsk, 2020. 31 p. (In Russ.)]

14. Ostrowski K., Dzedzic-Goclawska A., Michalik J., Stachowicz W., Mazur S. Crystallinity of human pineal calcospherulites. *Calcif. Tissue Int.* 1980;30(3):179-82. DOI: 10.1007/BF02408625. PMID: 6249471.
15. Ghorbanlou M., Moradi F., Mehdizadeh M. Frequency, shape, and estimated volume of intracranial physiologic calcification in different age groups investigated by brain computed tomography scan: a retrospective study. *Anat. Cell Biol.* 2022 Mar 31;55(1):63-71. DOI: 10.5115/acb.21.137. PMID: 34866062; PMCID: PMC8968236.
16. Зверева Е.Е. Мозговой песок в шишковидном теле: теории и закономерности образования (обзор литературы) // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2016. № 1. С. 32-37. [Zvereva E.E. Brain sand in the pineal body: theories and patterns of education (literature review). *Krymskii zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny.* 2016. № 1. P. 32-37. (In Russ.)]
17. Johnson J.E., Jr. Fine structural alterations in the aging rat pineal gland. *Exp. Aging Res.* 1980;6:189-211.
18. Galliani I., Frank F., Gobbi P. et al. Histochemical and ultrastructural study of the human pineal gland in the course of aging. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* 1989;21:571-578.
19. Reuss S., Spies C., Schroder H. and Vollrath L. The aged pineal gland: reduction in pinealocyte number and adrenergic innervation in male rats. *Exp. Gerontol.* 1990;25:183-188.
20. Соколов Д.А., Бугримов Д.Ю. Материалы к возрастной морфологии шишковидной железы человека // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18. № 2. С. 268-269. [Sokolov D.A., Bugrimov D.Yu. Materials for the age morphology of the human pineal gland. *Vestnik novykh medicinskikh tekhnologii.* 2011;18(2):268-269. (In Russ.)]
21. Cimino M., Vantini G., Algeri S., Curatola G., Pezzoli C., and Stramentinoli, G. Age-related modification of dopaminergic and beta-adrenergic receptor system: restoration to normal activity by modifying membrane fluidity with S-adenosylmethionine. *Life Sci.* 1984;34:2029-2039.
22. Greenberg L.H. Regulation of brain adrenergic receptors during aging. *Fed. Proc.* 1986;45:55-59.
23. Jengeleski C.A., Powers R.E., O'Connor D.T., and Price D.L. Noradrenergic innervation of human pineal gland: abnormalities in aging and Alzheimer's disease. *Brain Res.* 1989;481:378-382.
24. Асуña-Castroviejo, D., Escames, G., Venegas, C. et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell. Mol. Life Sci.* 71, 2997-3025 (2014). Available at: <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1579-2>.
25. Joshua J. Gooley, Shantha M.W. Rajaratnam, George C. Brainard, Richard E. Kronauer, Charles A. Czeisler, Steven W. Lockley. Spectral Responses of the Human Circadian System Depend on the Irradiance and Duration of Exposure to Light. *Science Translational Medicine.* 12 May 2010. V. 2. Issue 31. P. 31ra33.
26. Агулова Л.П. Хронобиология: учеб. пособие. Томск: Томский государственный университет, 2013. 260 с. [Agulova L.P. *Khronobiologiya: Textbook.* Tomsk: Tomskii gosudarstvennyi universitet; 2013. 260 p. (In Russ.)]
27. Karbownik M., Reiter R.J. Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 2000; 1:9-22.
28. Cardinali D.P., Vacas M.I. Cellular and molecular mechanisms controlling melatonin release by mammalian pineal glands. *Cell. Mol. Neurobiol.* 1987 Dec;7(4):323-37. DOI: 10.1007/BF00733786. PMID: 2897878.
29. Rui T., Wang H., Li Q, Cheng Y. et al. Deletion of ferritin H in neurons counteracts the protective effect of melatonin against traumatic brain injury-induced ferroptosis. *J. Pineal Res.* 2021 Mar;70(2):e12704. DOI: 10.1111/jpi.12704. Epub 2020 Nov 29. PMID: 33206394.
30. Sato K., Meng F., Francis H., Wu N. et al. Melatonin and circadian rhythms in liver diseases: Functional roles and potential therapies. *J. Pineal Res.* 2020 Apr;68(3):e12639. DOI: 10.1111/jpi.12639. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32061110.
31. Алиев А.Г., Мамедова Н.Т., Мадатова В.М., Бабаева Р.Ю. Изменение интенсивности продуктов перекисного окисления липидов у одновременно энуклеированных и эпифизэктомированных животных // Бюллетень науки и практики. 2017. № 6 (19). С. 54-57. [Aliiev A.G., Mamedova N.T., Madatova V.M., Babaeva R.Yu. Changes in the intensity of lipid peroxidation products in simultaneously enucleated and epiphysectomized animals. *Byulleten' nauki i praktiki.* 2017;6 (19):54-57. (In Russ.)]
32. Chen Y., Zhang T., Liu X., Li Z., Zhou D., Xu W. Melatonin suppresses epithelial to mesenchymal transition in the MG 63 cell line. *Mol. Med. Rep.* 2020 Mar;21(3):1356-1364. DOI: 10.3892/mmr.2019.10902. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31894324.
33. Порядин Г.В., Власов А.П., Анашкин С.Г., Потянова И.В., Турыгина С.А. Обоснование патогенетической терапии системных дистресс-повреждений оксидативного характера // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2013. № 2. С. 63-68. [Poryadin G.V., Vlasov A.P., Anashkin S.G., Potyanova I.V., Turygina S.A. Substantiation of pathogenetic therapy of systemic oxidative distress injuries. *Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2013;2:63-68. (In Russ.)]
34. Urbanski H.F. Role of circadian neuroendocrine rhythms in the control of behavior and physiology. *Neuroendocrinology.* 2011;93(4):211-22. DOI: 10.1159/000327399. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21508622; PMCID: PMC3128131.
35. Слепушкин В.Д., Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Васильев Н.В., Косых В.А. Эпифиз, иммунитет и рак (теоретические и клинические аспекты). Томск: Изд-во Томского университета, 1990. 148 с. [Slepushkin V.D., Anisimov V.N., Khavinson V.H., Morozov V.G., Vasil'ev N.V., Kosykh V.A. *Epifiz, immunitet i rak (teoreticheskie i klinicheskie aspekty).* Tomsk: Tomskii gosudarstvennyi universitet; 1990. 148 p. (In Russ.)]
36. Слепушкин В.Д., Пашинский В.Г. Эпифиз и адаптация организма. Томск: Изд-во Томского университета, 1982. 210 с. [Slepushkin V.D., Pashinsky V.G. *Epifiz i adaptatsiya organizma.* Tomsk: Tomskii gosudarstvennyi universitet; 1982. 210 p. (In Russ.)]
37. Lan C.T., Hsu J.C., Ling E.A. Influence of sleep deprivation coupled with administration of melatonin on the ultrastructure of rat pineal gland. *Brain Res.* 2001 Aug 10;910(1-2):1-11. DOI: 10.1016/s0006-8993(01)02714-7. PMID: 11489248.
38. Rudeen P.K., Bylund D.B., Kappel C.A. Reduction of rat pineal N-acetyltransferase activity by fetal alcohol exposure. *Alcohol Suppl.* 1987;1:481-5. PMID: 3426719.
39. Chung C.T., Tamarkin L., Hoffman P.L., Tabakoff B. Ethanol enhancement of isoproterenol-stimulated melatonin and cyclic AMP release from cultured pineal glands. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989 Apr;249(1):16-22. PMID: 2540311.
40. Jimenez J., Osuna C., Rubio A., Guerrero J.M. Effect of chronic ethanol administration on the rat pineal N-acetyltransferase and thyroxine type II 5'-deiodinase activities. *Biosci. Rep.* 1993 Apr;13(2):91-8. DOI: 10.1007/BF01145961. PMID: 8374061
41. Martínez-Salvador J., Ruiz-Torner A., Blasco-Serra A., Martínez-Soriano F., Valverde-Navarro A.A. Morphologic variations in the pineal gland of the albino rat

after a chronic alcoholisation process. *Tissue Cell*. 2018 Apr; 51:24-31. DOI: 10.1016/j.tice.2018.01.004. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29622084.

42. Murialdo G., Filippi U., Costelli P., Fonzi S., Bo P., Polleri A., Savoldi F. Urine melatonin in alcoholic patients: a marker of alcohol abuse? *J. Endocrinol. Invest.* 1991 Jun;14(6):503-7. DOI: 10.1007/BF03346853. PMID: 1774447.

43. Moss H.B., Tamarkin L., Majchrowicz E., Martin P.R., Linnoila M. Pineal function during ethanol intoxication, dependence, and withdrawal. *Life Sci.* 1986 Dec 8;39(23):2209-14. DOI: 10.1016/0024-3205(86)90398-x. PMID: 3784775.

44. Koch M., Dehghani F., Habazettl I., Schomerus C.,

Korf H.W. Cannabinoids attenuate norepinephrine-induced melatonin biosynthesis in the rat pineal gland by reducing arylalkylamine N-acetyltransferase activity without involvement of cannabinoid receptors. *J. Neurochem.* 2006 Jul;98(1):267-78. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.03873.x. PMID: 16805813.

45. Milin R., Milin J., Djaković-Svajcer K., Brakus V. Morfodinamički odgovor pinealne zlezde na trenutni stresogeni atak – dejstvo morfina [Morphodynamic response of the pineal gland to an initial stress attack – the effect of morphine]. *Glas. Srp. Akad. Nauka Med.* 1990;(39):113-28. Serbian. PMID: 2130014.

УДК 616.36-003.826:611.018.74:612.35:612.13

DOI 10.24412/2220-7880-2023-1-90-95

## РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК СИНУСОИДАЛЬНЫХ СОСУДОВ ПЕЧЕНИ И ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В РАЗВИТИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup>Косарева Т.С., <sup>1</sup>Хохлачева Н.А., <sup>2</sup>Ким Г.С., <sup>1</sup>Зеленин В.А.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия (426034, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281), e-mail: ur@igma.udm.ru

<sup>2</sup>ООО «Лунный камень», Московская область, Томилино, Россия (140070, г.о. Люберцы, р.п. Томилино, ул. Потехина, 12)

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из наиболее частых заболеваний печени и встречается у 25% жителей планеты. Распространенность НАЖБП неуклонно растет, что располагает к более глубокому изучению патогенетических механизмов ее развития. В современной теории патогенеза НАЖБП одно из основополагающих мест занимает инсулинорезистентность (ИР) тканей. В последнее время уделяется внимание изучению внутрипеченочной гемодинамики и функционального состояния эндотелиальных клеток сосудов у больных НАЖБП. В этой обзорной статье представлены методы диагностики морфологических и функциональных нарушений печени у пациентов, страдающих НАЖБП, основными из которых являются: исследование сывороточного содержания оксида азота, сывороточного энтерального эндотоксина, эндотелина-1, индуцибельной синтазы оксида азота в ткани печени, сосудистого эндотелиального фактора роста, иммуногистохимическое исследование биоптата печени по экспрессии гладкомышечного актина-альфа, периферическая артериальная тонометрия, полигепатография, цветное доплеровское исследование спленопортального кровотока, ультрасонография. Предполагается, что нарушение внутрипеченочной гемодинамики, дисфункция эндотелиальных клеток и ИР являются взаимосвязанными звеньями патогенеза НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, внутрипеченочная гемодинамика, эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентность.

## THE ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL CELLS OF THE SINUSOIDAL VESSELS OF THE LIVER AND INTRAHEPATIC HEMODYNAMICS IN THE DEVELOPMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (LITERATURE REVIEW)

<sup>1</sup>Kosareva T.S., <sup>1</sup>Khokhlacheva N.A., <sup>2</sup>Kim G.S., <sup>1</sup>Zelenin V.A.

<sup>1</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia (426034, Udmurt Republic, Izhevsk, Kommunarov St., 281), e-mail: ur@igma.udm.ru

<sup>2</sup>Medical Center «Moonstone», Moscow region, Tomilino, Russia (140070, Lyubertsy, R.P. Tomilino, Potekhin St., 12)

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common liver diseases that occurs in 25% of the world's inhabitants. The prevalence of NAFLD is constantly increasing. In this context, to get a deep insight into the pathogenetic mechanisms of the disease is of great importance. The pathogenesis of NAFLD is thought to be related mainly with insulin resistance (IR) syndrome. Recently, intrahepatic hemodynamics and the functional state of vascular endothelium in patients with NAFLD have been actively investigated. This review presents methods for diagnosing morphological and functional changes in the liver in patients with NAFLD. The most common of them are: examination of serum nitric oxide, VEGF, serum enteral endotoxin, endothelin-1, nitric oxide, VEGF, serum enteral endotoxin, inducible nitric oxide synthase levels in the liver,



**immunohistochemical study of liver biopsy, peripheral arterial tonometry, polyhepatothography, color Doppler of splenoportal blood flow, ultrasonography. It is hypothesized that changes in intrahepatic hemodynamics, endothelial cell dysfunction and IR act together to induce the development of NAFLD.**

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, intrahepatic hemodynamics, endothelial dysfunction, insulin resistance.

### Введение

НАЖБП рассматривается как системное мультифакториальное хроническое заболевание печени, не связанное с употреблением алкоголя в гепатотоксических дозах. НАЖБП является одним из наиболее частых заболеваний печени и встречается у 25% жителей планеты [1–3]. Рассматривая современную концепцию патогенеза НАЖБП, можно выделить ведущее место инсулинорезистентности тканей (ИР). Несмотря на то, что на данную проблему обращало внимание большое количество исследователей, участие ИР в развитии НАЖБП до конца не определено [4]. В настоящее время в литературе активно обсуждается роль синусоидальных эндотелиальных клеток внутрипеченочных сосудов и внутрипеченочной гемодинамики в развитии НАЖБП [2, 5, 6].

#### *Эндотелиальная дисфункция при НАЖБП*

Процесс эндотелиальной дисфункции (ЭД) обычно проявляется в виде нарушений в производстве или биодоступности эндотелиального оксида азота (NO), повышения окислительного стресса в эндотелии и в итоге приводит к аномальным протромботическим, провоспалительным состояниям, сужению сосудов и, как следствие, изменениям сосудистой активности [7]. Эндотелий состоит из монослойных клеток, называемых эндотелиальными клетками, которые играют важную роль в нормальной функции сосудистой стенки. Распределение этого слоя характеризуется циркулирующими эндотелиальными клетками-предшественниками (ЕРС), которые играют важную роль в регенерации эндотелиальной оболочки кровеносных сосудов. Уровень эндотелиальных клеток-предшественников синусоидальных сосудов печени у пациентов с НАЖБП снижен, а их функция ослаблена, что коррелирует с эндотелиальной дисфункцией [8]. Поддержание стенки эндотелия имеет важное значение для защиты от атеросклероза как мелких артериол, так и крупных магистральных артерий. Эндотелиальная дисфункция приводит к дисбалансу в выработке сосудорасширяющего вещества (NO, гиперполяризующий фактор эндотелия (EDHF) и простаглицлин) и сосудосуживающего вещества (ангиотензин II, секреторный ET-1, норэпинефрин, лейкотриен и тромбоксан А), необходимых для сосудистого гомеостаза [7, 9]. Когда происходит нерегулярная выработка вазоактивных веществ, расширяющих сосуды, это провоцирует периферическую сосудистую сеть к протромботическим и проатерогенным эффектам (адгезия лейкоцитов, активация тромбоцитов, проокисление, нарушение свертывания, воспаление сосудов, атеросклероз и тромбоз) [9].

Брус Т.В., Кравцова А.А. [7] путем биомоделирования стеатоза и стеатогепатита у 228 крыс изучали иммуноферментным методом концентрацию эндотелина-1 (ET-1), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), оксида азота II (NO), десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭЦ) в крови. Отметим, что содержание ET-1 в крови у особей с моделированным стеатогепатитом увеличи-

валось, по сравнению с интактными животными, с нарастающей прогрессией ( $p < 0,001$ ). У крыс с моделированным стеатозом печени определено менее выраженное повышение концентрации ET-1 ( $p = 0,035$ ). При этом существенно не изменялось содержание в крови VEGF и NO, запускающих пролиферацию клеток эндотелия, с последующим увеличением их слоя, способствующих расширению сосудов, пристеночной внутрисосудистой циркуляции крови, участвующих в межкапиллярном обмене. Также обнаружено, что гематологическая концентрация ЦЭЦ у моделей животных со стеатогепатитом увеличивалась в 2,2 раза в сравнении с интактными животными ( $p < 0,001$ ). На основании выявленного повышения содержания ЦЭЦ в совокупности с нормальными значениями VEGF авторы предполагают тенденцию к увеличенному апоптозу гепатоцитов [7].

Marcos Pasarín et al. подтверждают, что резистентность к инсулину является основным патогенным субстратом для развития НАЖБП [10]. Взаимосвязь ИР с ЭД подтверждена в нескольких исследованиях на моделях животных и людях, а именно: что действие инсулина связывает сосудистый гомеостаз и обмен глюкозы: в физиологических условиях инсулин может влиять на выработку NO, который в значительной степени опосредует сосудорасширяющие, противовоспалительные и антипротромботические свойства здорового эндотелия [11, 12]. Степень ИР соответствует тяжести ЭД с важным воздействием на структурные и функциональные изменения макро- и микроциркуляции, которые могут привести к нарушению перфузии печени [13, 14, 15, 16]. В последние годы внутрипеченочная ЭД была продемонстрирована на нескольких моделях заболеваний печени, включая цирроз [17], ишемию-реперфузию [18], эндотоксемию [19] и жировую дистрофию печени [20, 21].

Клинические исследования дисфункции эндотелиальных синусоидальных клеток внутрипеченочных сосудов при НАЖБП немногочисленны. При оценке функции эндотелия использовался метод периферической артериальной тонометрии (ПАТ) с помощью аппаратно-программного комплекса EndoPAT 2000, разработчик – Itamar Medical Ltd. У пациентов со стеатогепатитом, по сравнению с проявлением простого стеатоза печени, выявлено снижение функции эндотелиоцитов. Это наводит на мысль о том, что, учитывая особенности патогенеза НАЖБП, с целью сдерживания прогрессии заболевания, осложнений, в стратегию лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) должны включаться средства, способствующие улучшению внутрипеченочной микроциркуляции, влияющие на ЭД, к примеру, L-орнитин-L-аспарат [2, 22].

По некоторым литературным данным [8, 23], при НАСГ, по сравнению с простым стеатозом, существенно изменяется только эндотелий-зависимая дилатация. В развитии ЭД большое значение придается энтеральному эндотоксину (ЭЭ). ЭТ при проникновении в печень взаимодействует с эндотелиальными клетками синусоидов, способствуя возникновению

ЭД [8, 23]. Н.И. Гейвандова и др. [8] в своих исследованиях определили концентрацию в крови эндотелина-1 (ЭТ-1), NO и участие сывороточного ЭЭ у пациентов с НАЖБП. В ходе исследований выявлено наличие ЭД у больных НАСГ. Нарастание концентрации ЭТ-1 и NO интерпретируется авторами как дополнительный воспалительный критерий, способствующий прогрессированию стеатоза в стеатогепатит. Кроме того, доказано, что рост уровня ЭТ-1 при НАСГ коррелирует с нарастанием инсулинорезистентности тканей.

Прогрессирование стеатоза в стеатогепатит у больных НАЖБП сопровождается повышением уровня эндотоксинемии и появлением корреляции показателей эндотоксина и ЭТ-1. При стеатозе печени данные показатели сохраняются в пределах нормальных значений, что можно интерпретировать как отсутствие ЭД [8].

Основным эффектором фиброза печени считается, прежде всего, активация звездчатой клетки печени (ЗКП) и, как следствие, образование фибробластов под влиянием провоспалительных цитокинов, свободных радикалов, аммиака и других веществ. Последние исследования доказали, что активацию ЗКП вызывает также ЭД, возникающая под воздействием различных факторов [24]. Так, эндотелин способствует активации и контрактильности ЗКП, в то время как молекула NO, в случае нормальной активности эндотелиальной синтазы, способствует релаксации ЗКП. ЭД и активация ЗКП приводят к нарушению внутрипеченочной микроциркуляции, что еще более способствует усугублению процессов фиброгенеза [25].

#### *Внутрипеченочная гемодинамика*

Многие гепатологи настаивают, что основной структурой такого органа, как печень, является не что иное, как обширная сосудистая сеть. Именно она играет главную роль в развитии многих острых и хронических заболеваний печени. В данном контексте структура печени рассматривается как результат действия функциональных гемодинамических факторов. Полученные в клинике и эксперименте данные указывают на то, что нарушения внутрипеченочной гемодинамики являются более ранней находкой, чем клиническая манифестация нарушений функционирования печени [6]. За счет мощной системы саморегулирования кровообращения печень занимает ведущее место в различных процессах организма, в том числе обменных, что позволяет ей находиться в тесной связи с другими системами органов [26, 27].

На функциональную способность печени влияют не только нарушения собственного кровообращения, но и изменения в центральной гемодинамике. При снижении сердечного выброса, по некоторым клиническим данным, сопряженно снижается кровенаполнение печени, что приводит к нарушению распределения кислорода между зонами ацинуса с развитием гипоксии гепатоцитов. Некоторыми исследователями доказано, что сперва наблюдается повышение тонуса артериол и капилляров печени, затем тонуса венул, что является предиктором повышения внутрипеченочного сосудистого сопротивления портальному кровотоку, что приводит к развитию морфологических и функциональных нарушений в печени [28, 29].

Несколькими зарубежными авторами были продемонстрированы существенные изменения печеноч-

ного кровотока при НАЖБП [16]. Исследования на кроликах с вызванным диетой стеатозом различной степени тяжести, путем исследования биоптатов печени, доказали, что сокращение синусоидальной перфузии сопряжено с накоплением триглицеридов в гепатоцитах [30], что усугубляет стеатоз и играет большую роль в нарушении собственно микроциркуляции печени. В эксперименте показано: подобные изменения могут наблюдаться у людей с генетической предрасположенностью к НАЖБП и вне зависимости от функциональных нарушений, вызванных ИР, причиной чего является повышение механического компонента внутрипеченочного сосудистого сопротивления портальному кровотоку, возникающего при стеатозе и сопряженного с его тяжестью [31, 32]. Предполагаемое действие данных нарушений гемодинамики при перфузии печени впоследствии было исследовано на крысах, получавших диету с высоким содержанием холестерина, у которых развивался стеатоз. По сравнению с контрольной группой у крыс со стеатозом при иммуногистохимическом исследовании биоптатов печени обнаружено снижение микроциркуляции печени, что позволяет предположить снижение насыщения тканей печени кислородом [30, 33].

Крахмалова Е.О. и др. [34] на основании эхонографического исследования натощак на ультразвуковом сканере экспертного класса Philips IU22 (США) конвексным мультисекторным датчиком с диапазоном частот 2–5 МГц выявили, что при стеатозе, в отсутствие клинической симптоматики фиброзных изменений печени, у больных с такой коморбидной патологией, как гипертоническая болезнь, изменяется портальная и печеночная гемодинамика в виде увеличения удельного веса артериального кровотока (снижение максимальной систолической скорости кровотока, максимальной линейной скорости кровотока, усредненной по времени, объемной скорости кровотока внутрипеченочных сосудов), уплотнения стенок артериальных сосудов (изменение структуры паренхимы внутрипеченочных артериальных сосудов), повышения индекса артериальной перфузии по изменению объемной скорости кровотока в общей печеночной артерии (мл/мин.), объемной скорости кровотока в воротной вене (мл/мин.), что в совокупности указывает на хроническую гипертензию в артериальной системе печени. В исследовании авторы также обнаружили, что при коморбидности с ГБ и ишемической болезнью сердца (ИБС) явления артериальной портальной гипертензии выражены более значительно. У пациентов, страдающих НАЖБП в сочетании с ГБ и ИБС, происходят более стремительные изменения не только артериального, но и венозного кровотока (снижение линейной скорости кровотока в воротной вене), что приводит к более скорому формированию портальной гипертензии и запускает механизмы формирования фиброза печени, зафиксированные при эхонографическом исследовании (эластометрия) [34].

Дудановой А.П. и соавт. [35] была проведена триплексная цветная доплеровская ультрасонография сосудов печени и селезенки одним исследователем на аппарате Vivid-pro-7, США, с датчиком 3,5 МГц 37 больным НАЖБП. Диагноз НАЖБП устанавливался на основании клинических данных (гиперферментемия, увеличение размеров печени, диффузное усиление структуры органа при УЗИ,

сниженная плотность ткани печени при СКТ) и результатов гистологического исследования биоптатов печени, полученных при слепой чрескожной пункционной биопсии у 30 (81,1%) больных и прицельной лапароскопической биопсии у 7 (18,9%) больных. Обнаружено изменение следующих параметров печеночной гемодинамики, нарастающее по мере прогрессирования стеатоза: увеличение диаметра воротной и селезеночной вен, замедление линейной скорости кровотока в них, снижение систолической и диастолической скорости кровотока в общей печеночной и селезеночной артериях, увеличение пульсационного и резистивного индексов данных артерий, увеличение индекса застоя, портального гипертензивного индекса и снижение печеночного сосудистого индекса с максимальной отрицательной динамикой данных параметров при III степени стеатоза. Также было определено, что по мере прогрессирования стеатоза печени происходит нарушение венозного и артериального кровотока печени, при этом артериальный спленопортальный кровоток страдает меньше, чем венозный, и коррелирует со степенью жировой инфильтрации печени [35].

Повышение внутрипеченочного сосудистого сопротивления является одним из самых ранних факторов нарушений гемодинамики печени и развивается за длительное время до возникновения портальной гипертензии (ПГ). Внутрипеченочное сосудистое сопротивление – это динамический, регулирующийся комплекс взаимосвязей между поврежденными гепатоцитами, синусоидальными эндотелиальными клетками, звездчатыми клетками печени (ЗКП) и клетками Купфера, которые влияют на диаметр синусоидов. Указанные нарушения имеют большое значение на ранних стадиях развития заболеваний печени. На ранней стадии повышение внутрипеченочного сосудистого сопротивления запускает патогенетические механизмы печеночной патологии. На стадии цирроза печени данные изменения оказывают влияние в формировании осложнений (20–30%) [25, 36, 13].

Динамический компонент увеличения сосудистого сопротивления связан с нарушением функции внутрипеченочного эндотелия синусоидальных клеток, активацией ЗКП, клеток Купфера, а также с большим количеством факторов, малоизученных на текущий момент. Нарушение внутрипеченочной гемодинамики запускает механизмы патологических изменений морфофункционального состояния печени, что приводит к развитию воспаления и фиброза печеночной ткани и, как следствие, механическому сдавливанию кровеносных сосудов печени, еще более затрудняя кровоток. Таким образом, изменение морфофункционального печеночного континуума ведет к нарушению микроциркуляции, регенерации, метаболизма и последующему формированию фиброза печени [37].

Ухудшение внутрипеченочной гемодинамики при НАЖБП отметили Загудаева Н.С. и Ермолова Т.В. [25]: при обследовании пациентов с начальной стадией фиброза печени (0–2-я стадии) методом эластографии (FibroScan), изучении уровня аммиака биохимическим методом в капиллярной крови пациентов, оценке внутрипеченочной гемодинамики неинвазивным методом полигепатографии (ПГГ) с помощью аппаратно-программного диагностического комплекса «Валента». При оценке полигепатограмм были выявлены изменения внутрипеченочной микро-

циркуляции – увеличение базового сопротивления, изменение формы и амплитуды кривых на синусоидальном уровне (отток). Уровень аммиака оказался выше у пациентов с НАСГ по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ) [25].

Нарушение внутрипеченочной гемодинамики и эндотелиальная дисфункция синусоидальных клеток сосудов печени должны рассматриваться как две взаимосвязанные части единого патологического процесса. Данные изменения были подтверждены в результате исследования портопеченочной гемодинамики у пациентов с хроническими заболеваниями печени [22, 25]. Так, Ермоловой Т.В., Ермоловым С.Ю. [22] проведено исследование групп пациентов с такими патологиями печени, как стеатогепатит неалкогольной этиологии (стадия 0–1 фиброза), хронические гепатиты вирусной этиологии (В и С), до начала специфической противовирусной терапии. Портопеченочная гемодинамика исследовалась методом модифицированной импедансографии печени (полигепатографии) с использованием функциональных тестов с нитратами и диафрагмальным дыханием, изучение активации ЗКП проводили с помощью иммуногистохимического исследования биоптата печени по экспрессии SMA-alpha (гладкомышечный актин-альфа), эндотелиальную функцию оценивали с помощью периферической артериальной тонометрии, также изучали уровень метаболитов NO в периферической крови по Грисс, экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота в ткани печени (iNOS). По результатам исследования было выявлено нарушение внутрипеченочной гемодинамики на уровне синусоидальных сосудов печеночной дольки с увеличением уровня базового сосудистого сопротивления и снижением кровенаполнения печени. У обследованных пациентов были обнаружены признаки нарушения функции синусоидального эндотелия внутрипеченочных сосудов: нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, отмечено достоверное повышение уровня содержания метаболитов NO, по сравнению с контрольной группой, появление у всех больных воспалительной синтазы iNOS в непаренхиматозных клетках печени. При изучении биоптатов печени исследователями обнаружены признаки активации ЗКП с экспрессией SMA-alpha. Доказано, что уже на ранних стадиях фиброза (0–1) при хронических заболеваниях печени выявляются признаки активации ЗКП, ЭД, нарушения циркуляции крови в печени на микрососудистом уровне. Однако также следует помнить, что особенности изменения внутрипеченочной гемодинамики во многом определяет этиология печеночных нарушений [22].

Важно отметить, что тяжесть НАЖБП коррелирует с развивающейся при ИР периферической ЭД [12], умеренным хроническим воспалением и низкой фибринолитической активностью [23, 38]. В настоящее время было бы трудно рекомендовать фармакологическую стратегию, специально нацеленную на коррекцию внутрипеченочной ЭД. Тем не менее необходимо рассматривать любую стратегию лечения НАЖБП, которая потенциально может принести пользу синусоидальным эндотелиальным клеткам [39].

## Заключение

В настоящее время имеющиеся в литературе данные свидетельствуют, что нарушение внутрипеченочной гемодинамики и эндотелиальная дисфункция



синусоидальных клеток сосудов печени являются взаимосвязанными частями единого патологического процесса при НАЖБП. При этом нарушение состояния эндотелиальных клеток сосудов нередко наблюдается на фоне инсулинорезистентности, а состояние внутрисосудистой гемодинамики находится в зависимости от центрального кровообращения. Более глубокое понимание взаимодействия между приведенными факторами имеет патогенетическое аргументированное обоснование для совершенствования лечения НАЖБП.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные принципы ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Доктор.Ру. 2019. Т. 3 № 158. С. 11–14. [Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Modern principles of management of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Doctor.Ru.* 2019; 3 (158):11-14. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-11-14. (In Russ.)]
2. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 54–63. [Vinnitskaya E.V., Sandler Yu.G., Bordin D.S. A new paradigm of non-alcoholic fatty liver disease: phenotypic diversity of metabolically associated fatty liver disease. *Effective Pharmacotherapy.* 2020; 16 (24): 54–63. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-54-63. (In Russ.)]
3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG2 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25. № 6. С. 31–41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in the Russian Federation: the results of the study DIREG2. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015; 25 (6): 31–41. (In Russ.)]
4. Сучкова Е.В., Лукашевич А.П., Вахрушев Я.М. Неалкогольная жировая болезнь печени. Ижевск: ИГМА, 2021. 102 с. [Suchkova E.V., Lukashovich A.P., Vakhrushev Ya.M. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni.* Izhevsk: ISMA; 2021. 102 p. (In Russ.)]
5. Тимакова А.Ю., Скирденко Ю.П., Ливзан М.А. и др. Кардиоваскулярная коморбидность при неалкогольной жировой болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. Т. 10. № 182. С. 88–95. [Timakova A.Yu., Skirdenko Yu.P., Livzan M.A. et al. Cardiovascular comorbidity in non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2020; 10 (182): 88–95. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-88-95. (In Russ.)]
6. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Соколовский С.В. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011. № 2. С. 36–43. [Zinov'eva E.N., Mekhtiev S.N., Sokolovsky S.V. Endothelial dysfunction as a factor of progression of non-alcoholic steatohepatitis. Therapeutic approaches. *Effective Pharmacotherapy. Gastroenterology.* 2011; 2: 36–43. (In Russ.)]

7. Брус Т.В., Кравцова А.А. Эндотелиальная дисфункция при неалкогольной жировой болезни печени // Детская медицина Северо-Запада. 2018. Т. 7. № 1. С. 47. [Brus T.V., Kravtsova A.A. Endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. *Children's Medicine of the North-West.* 2018; 7(1): 47. (In Russ.)]
8. Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Нигиян З.В. и др. Значение эндотелиальной дисфункции у больных неалкогольной жировой болезнью печени // Детская гастроэнтерология. 2014. Т. 11. № 99. С. 50–53. [Geyvandova N.I., Yagoda A.V., Nigiyan Z.V., et al. The significance of endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatrics Gastroenterology.* 2014; 11 (99): 50–53. (In Russ.)]
9. Peltec Angela, Alnabhalie Murad, Testemitanu Nicolae. Endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. *One health and risk management.* 2022; 3 (1): 4-10.
10. Pasarín Marcos, Juan G. Abalde, Liguori Eleonora et al. Intrahepatic vascular changes in non-alcoholic fatty liver disease: potential role of insulin-resistance and endothelial dysfunction. *World Journal of Gastroenterology.* 2017; 23(37): 6777-6787. DOI: 10.3748/wjg.v23.i37.6777.
11. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2001; 50: 1844-1850.
12. Villanova N., Moscatiello S., Ramilli S. et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005; 42: 473-480. DOI: 10.1002/hep.20781.
13. Зарифов Ш., Мурадов А.М., Мурадов А.А. Структурно-гемодинамические и доплерографические характеристики печени пациентов с острой печеночной недостаточностью // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. 2020. Т. 10 № 4. С. 341-347. [Zarifov Sh., Muradov A.M., Muradov A.A. Structural-hemodynamic and dopplerographic characteristics of the liver of patients with acute hepatic insufficiency. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadjikistana.* 2020; 10 (4): 341-347. (In Russ.)]
14. Шиповская А.А., Дуданова О.П., Курбатова И.В., Ларина Н.А. Воспаление и инсулинорезистентность в прогрессировании ранних форм неалкогольной жировой болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. Т. 8. № 168. С. 23–28. [Shipovskaya A.A., Dudanova O.P., Kurbatova I.V., Larina N.A. Inflammation and insulin resistance in the progression of early forms of non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019; 8(168): 23–28. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-23-28. (In Russ.)]
15. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K. et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation.* 2006; 113: 1888-1904. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213.
16. Sven Francque, Wim Laleman, Len Verbeke et al. Increased intrahepatic resistance in severe steatosis: endothelial dysfunction, vasoconstrictor overproduction and altered microvascular architecture. *Laboratory Investigation.* 2012; 92: 1428–1439.
17. Bosch J., Abalde J.G., Fernández M. et al. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. *Journal of Hepatology.* 2010; 53: 558-567. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.021.
18. Russo L., Gracia-Sancho J., García-Calderó H. et al. Addition of simvastatin to cold storage solution prevents endothelial dysfunction in explanted rat livers. *Hepatology.* 2012; 55: 921-930. DOI: 10.1002/hep.24755.
19. La Mura V., Pasarín M., Meireles C.Z. et al. Effects of simvastatin administration on rodents with lipopolysaccharide-

- induced liver microvascular dysfunction. *Hepatology*. 2013; 57: 1172-1181. DOI: 10.1002/hep.26127.
20. Pasarín M., Abalde J.G., Rodríguez-Vilarrupla A. et al. Insulin resistance and liver microcirculation in a rat model of early NAFLD. *Journal of Hepatology*. 2011; 55: 1095-1102. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.01.053.
21. Pasarín M., La Mura V., Gracia-Sancho J. et al. Sinusoidal endothelial dysfunction precedes inflammation and fibrosis in a model of NAFLD. *PLoS One*. 2012; 7. DOI: 10.1371/journal.pone.0032785. [Electronic resource]. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0032785> (date of the application: 3.03.2022).
22. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю. Механизмы прогрессирования хронических заболеваний печени у пациентов с начальной стадией фиброза печени // Национальная ассоциация ученых. 2017. Т. 4 № 31. С. 14–16. [Ermolova T.V., Ermolov S.Yu. Mechanisms of progression of chronic liver diseases in patients with the initial stage of liver fibrosis. *National Association of Scientists*. 2017; 4 (31): 14-16. (In Russ.)]
23. Targher G., Bertolini L., Rodella S. et al. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16: 1394-1399. DOI: 10.1038/oby.2008.64.
24. Малеев В.В., Ситников И.Г., Бохонов М.С. Вопросы гепатологии. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2016. 367 с. [Maleev V.V., Sitnikov I.G., Bokhonov M.S. *Voprosy hepatologii*. St. Petersburg, 2016. 367 p. (In Russ.)]
25. Ермолова Т.В., Загудаева Н.С. Гипергаммониемия и нарушение внутрипеченочной гемодинамики у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом с начальной стадией фиброза // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2019. № 2. С. 18–19. [Ermolova T.V., Zagudaeva N.S. Hyperammonemia and violation of intrahepatic hemodynamics in patients with non-alcoholic steatohepatitis with the initial stage of fibrosis. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2019; 2: 18–19. (In Russ.)]
26. Apresyan A.G., Manasyan S.G., Serdyukov S.V. Disorders of intrahepatic microcirculation of blood at diseases of cardiovascular system and chronic liver diseases. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe*. (East European Scientific Journal). 2017; 3(19): 56–62.
27. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ибрагимова З.М. Функциональные расстройства желчного пузыря и неалкогольная жировая болезнь печени: клинические особенности и новые подходы к терапии // Медицинский совет. 2020. № 15. С. 54–64. [Mehtiev S.N., Mehtieva O.A., Ibragimova Z.M. Functional disorders of the gallbladder and non-alcoholic fatty liver disease: clinical features and new approaches to therapy. *Medical Council*. 2020;(15):54–64. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-15-54-64. (In Russ.)]
28. Кнышова В.В., Антонюк М.В., Минеева Е.Е. Состояние внутрипеченочной гемодинамики при формировании метаболического синдрома // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2009. Т. 4-5. № 39-40. С. 70-73. [Knyshova V.V., Antonyuk M.V., Mineeva E.E. The state of intrahepatic hemodynamics in the formation of metabolic syndrome. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2009; 4-5 (39-40): 70-73. (In Russ.)]
29. Селиванова Г.Б., Потешкина Н.Г., Ибрагимова А.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистая коморбидность как единые звенья патогенеза метаболического синдрома // Лечебное дело. 2021. № 2. С. 49-56. [Selivanova G.B., Poteshkina N.G., Ibragimova A.M. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular comorbidity as single links in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Lechebnoe delo*. 2021; 2: 49-56. (In Russ.)]
30. Ijaz S., Yang W., Winslet M.C. et al. Impairment of hepatic microcirculation in fatty liver. *Microcirculation*. 2003; 10: 447-456. DOI: 10.1038/sj.mn.7800206.
31. Valenti L., Al-Serri A., Daly A.K. et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010; 51: 1209-1217. DOI: 10.1002/hep.23622.
32. Sookoian S., Castaño G.O., Scian R. et al. Genetic variation in transmembrane 6 superfamily member 2 and the risk of nonalcoholic fatty liver disease and histological disease severity. *Hepatology*. 2015; 61: 515-525. DOI: 10.1002/hep.27556.
33. Ijaz S., Yang W., Winslet M.C. et al. The role of nitric oxide in the modulation of hepatic microcirculation and tissue oxygenation in an experimental model of hepatic steatosis. *Microvascular Research*. 2005; 70: 129-136. DOI: 10.1016/j.mvr.2005.08.001.
34. Крахмалова Е.О., Козлов А.П. Состояние портального кровотока у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и сопутствующей кардиоваскулярной патологией // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 3. [Krahmalova E.O., Kozlov A.P. The state of portal blood flow in patients with non-alcoholic fatty liver disease and concomitant cardiovascular pathology. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; (3). Доступно по: URL: <https://science-education.ru/ru/article/viewid=9157>. Ссылка активна на: 25.01.2022. (In Russ.)]
35. Дуданова О. П., Белавина И. А. Особенности спленопортального кровотока при неалкогольной жировой болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 5. С. 14-18. [Dudanova O.P., Belavina I.A. Features of splenoportal blood flow in non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010; 5: 14-18. (In Russ.)]
36. Ахмедов В.А., Пьянников В.В., Керученко А.Л. Влияние метаболического синдрома на внутрипеченочную гемодинамику и состояние паренхимы печени // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2011. Т. 9. № 2. С. 176–181. [Akhmedov V.A., Pyannikov V.V., Keruchenko A.L. The effect of metabolic syndrome on intrahepatic hemodynamics and the state of liver parenchyma. *Vestnik NGU. Series: Biology, Clinical Medicine*. 2011; 9(2): 176–181. (In Russ.)]
37. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сологуб Т.В. и др. Некоторые механизмы нарушений внутрипеченочной микроциркуляции при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. Т. 2. № 150. С. 183–191. [Ermolova T.V., Ermolov S.Yu., Sologub T.V. et al. Some mechanisms of intrahepatic microcirculation disorders in chronic liver diseases at the initial stages of fibrosis and their correction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 2(150): 183–191. (In Russ.)]
38. Якупов И.Ф. Влияние состояния печени на течение сердечно-сосудистых заболеваний // Практическая медицина. 2012. Т. 5. № 60. С. 104-106. [Yakupov I.F. The effect of liver condition on the course of cardiovascular diseases. *Practical Medicine*. 2012; 5 (60): 104-106. (In Russ.)]
39. Targher G., Bertolini L., Rodella S. et al. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16: 1394-1399. DOI: 10.1038/oby.2008.64.
40. Verrijken A., Francque S., Mertens I. et al. Prothrombotic factors in histologically proven non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014; 59: 121-129. DOI: 10.1002/hep.26510.

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АСИММЕТРИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Макарова Н.А., Позолотина Л.А.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf7@kirovgma.ru

Обзорная статья посвящена структурной и функциональной асимметрии центральной нервной системы, а также ее влиянию на диагностику, развитие и оперативное лечение и фармакотерапию различных заболеваний, таких, как ревматоидный артрит, ишемический инсульт, первичная артериальная гипертензия, астма, синдром иммунодефицита человека, афазия, рак желудка. Описана зависимость течения разных психических заболеваний, например, шизофрении и эпилепсии, от доминирующего полушария. Найдена связь интенсивности лечения пациентов с алкогольной и наркотической зависимостью (токсикомании и героиновой зависимости) с предпочтением правой или левой рук. Рассмотрена склонность детей (правшей, левшей или амбидекстров) школьного возраста к развитию неврологических заболеваний или заболеваний опорно-двигательного аппарата. Авторами было высказано предположение о необходимости сбора дополнительной информации о доминирующем полушарии мозга для успешного лечения заболеваний.

Ключевые слова: асимметрия, левополушарные, правополушарные, симметричные, ревматоидный артрит, ишемический инсульт, ВИЧ.

## FUNCTIONAL ASYMMETRY OF THE BRAIN. IMPACT OF ASSYMMETRY ON THE DEVELOPMENT OF DISEASES

Makarova N.A., Pozolotina L.A.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf7@kirovgma.ru

The review article is devoted to the structural and functional asymmetry of the central nervous and other systems, as well as their impact on the diagnosis, development and surgical treatment and pharmacotherapy of various diseases, such as rheumatoid arthritis, ischemic stroke, hypertension, human immunodeficiency syndrome, aphasia and stomach cancer. The dependence of the course of various mental diseases, for example, schizophrenia and epilepsy, on the dominant hemisphere is described. The dependence on the intensity of treating patients with alcohol and drug addiction (substance abuse and heroin addiction) with the preference of the right or left hands was found. The tendency of right-handed, left-handed or ambidextrous children of school age to develop neurological diseases or diseases of the musculoskeletal system has been considered. As a conclusion, the authors suggested an individual approach in determining treatment for patients with a certain dominant hemisphere of the brain.

Keywords: asymmetry, left hemisphere, right hemisphere, symmetrical, rheumatoid arthritis, ischemic stroke, HIV.

Одной из важных целей в исследовании человека является поиск упорядоченности в хаотичных явлениях мира, его преобразование и подчинение. Теория билатеральной симметрии организма долгие столетия упрощала изучение его строения. Результаты таких исследований значительно облегчают диагностику, выявление заболеваний различных органов, а также их операционное лечение и фармакотерапию [1]. Есть мнение, что рак до сих пор не поддается адекватному лечению и даже прогрессирует каждое столетие. Например, 100 лет назад частота данного заболевания была 1:30, 50 лет назад – 1:50, а в наши дни – 1:5 [2].

С середины XX в. начинает появляться ряд монографических работ, доказывающих структурную и функциональную асимметрию центральной нервной системы человека [3]. У людей с преобладанием того или иного полушария или симметричных могут по-разному проявляться симптомы многих заболеваний. Например, по данным Кузиковой М.Е. и соавт., у людей с доминированием правого полушария, в отличие левополушарных, была показана более высокая

склонность к депрессиям [4]. Logue D.D. [5] провел анализ леворуких детей, проходивших лечение в городской психиатрической клинике. Он изучил частоту и тяжесть их психических расстройств по сравнению со сверстниками-правшами. В результате этого исследования были получены такие данные: левши по сравнению с правшами имели большую вероятность развития психических заболеваний (на 31%), тревожности (на 70%) и депрессии. Леворукость была фенотипическим фактором риска психических расстройств и их повышенной тяжести [5].

Также многие исследования показали, что мужчины и женщины с доминированием одного и того же полушария имеют разные показатели по силе и частоте некоторых заболеваний. Так, Flor-Henry P. и его соавт. (1983) было отмечено, что доминантное полушарие мозга мужчин более уязвимо. Его нарушение чаще всего приводит к развитию психических заболеваний. У женщин была замечена другая тенденция: чаще всего возникали поражения недоминантного полушария и соответствующие изменения психики, особенно аффективные нарушения [6].



При анализе частоты кровоизлияний в мозг у мужчин и женщин Канарейкин К.Ф. и Бабенкова С.В. (1973) обнаружили, что в 65% наблюдений они происходили в левом полушарии, а 35% – в правом [7]. Такими авторами, как Ожигова А.П., Дробинина С.В. и Лазуткин А.С. (2000), было отмечено влияние стороны инсульта на его дальнейшую симптоматику. Так, левосторонние инсульты сопровождались нарушением речи, а правосторонние – лишь потерей сознания. В первом случае такое заболевание легче диагностировать, чем во втором, ведь потеря сознания является симптомом и других заболеваний [8].

Абрамова Т.Я. с соавт. (1995) установили существование клиничко-иммунологического различия ревматоидного артрита у больных, имеющих разное доминантное полушарие мозга. Для правой с ревматоидным артритом были характерны активное начало обострения и более выраженная реакция на терапию, тогда как для амбидекстров – менее яркое начало и более длительное сохранение активного прогрессирующего течения данного заболевания [9]. Также были замечены различные клинические и иммунологические особенности у мужчин и женщин в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от тяжести заболевания и места повреждения в одном из полушарий головного мозга [10].

Иммунологические показатели у ВИЧ-инфицированных мужчин с доминантным левым полушарием оказались менее отклонены от нормы, чем с правым доминантным полушарием [11]. Мужчины-правши и левши различаются по показателям и их периферической крови: левши имеют более высокое содержание моноцитов, экспрессирующих HLA-DR-молекулы на своей поверхности, и циркулирующих иммунных комплексов, чем правши. У мужчин-амбидекстров была замечена более высокая пролиферативная активность мононуклеарных клеток, чем у тех же правшей. В то же время женщины-правши отличаются относительно более высоким уровнем в периферической крови моноцитов, содержащих в цитоплазме TNF- $\alpha$ , - $\beta$ , а также большим содержанием CD3+ клеток по сравнению с амбидекстрами. Количество же моноцитов, экспрессирующих HLA-DR-антигены, и CD4+DR+ клеток в крови у женщин первой группы достоверно меньше относительно второй группы. Данные результаты показывают, что полушария головного мозга у здоровых людей могут оказывать неодинаковое регулирующее влияние на фенотипические и функциональные свойства иммунокомпетентных клеток периферической крови [12].

Ф.Х. Низамов (1996) описал изменения количественных параметров мозговых артерий и их ветвей и тем самым их асимметрии как по полушариям, так и между ними. Эти данные могут объяснить различные клинические проявления, часто наблюдаемые при хронической и острой недостаточности мозгового кровообращения [13]. Но не только оно асимметрично: у мелких и крупных сосудов также есть индивидуальная асимметрия, что может повлиять на течение такого заболевания, как первичная артериальная гипертензия. Леутин В.П. с соавт. в своей работе описал частоту данного заболевания среди правополушарных пациентов [14]. При этом в сравнении со здоровыми у них отмечалось сочетание большей частоты латерализации с большей величиной асимметрии [15].

Функциональная асимметрия оказывает влияние и на нейробиологические особенности фокальной эпилепсии [16]. Правши, левши и амбидекстры различаются по нейрофизиологическим характеристикам: ближе всего – правши и левши, так как и у тех, и у других чаще всего преобладает по мощности электроэнцефалограммы правое полушарие, а по вызванным потенциалам – левое. Группа амбидекстров представляет собой совершенно другую организацию, отличную от организации правшей и левшей. Oyebode F. и Davison K. (1990) также изучали праворуких и леворуких пациентов, страдающих эпилепсией с психозами и без них, а также больных шизофренией. Они выявили, что мужчины с данным заболеванием имели абсолютную праворукость в 100% случаев, а среди больных шизофренией процент праворуких был 61,5, амбидекстров и леворуких – 38,5%. Такой же закономерности не нашли среди женщин. Среди них праворукость встречалась у 70,6%, а леворукость и амбидекстрия – у 29,4% [17]. Также, изучая эффективность терапии шизофрении, Сычугова Е.М. с соавт. (2020) показали, что пациенты с симметричным профилем функциональной асимметрии характеризуются большей частотой обострений, требующих повторных госпитализаций в психиатрический стационар (более 1 раза в год), а также большей частотой возникновения экстрапирамидных побочных эффектов. В клинической картине заболевания при этом относительно высока доля полиморфных и синдромально незавершенных расстройств [18].

Отечественные и зарубежные авторы находили зависимость и в развитии алкоголизма и наркомании от доминирующего полушария [19–21]. Так, London (1987) показал, что примерно у 50% леворуких мужчин либо у имеющих леворуких родственников первой степени родства алкоголизмом страдал отец, в отличие от 26% праворуких мужчин, не имевших близких родственников – левшей. Он предположил, что риском развития этого заболевания является «аномальный паттерн мозговой доминантности», проявляющийся в левшестве. Также в исследовании Лондона по лечению пациентов с алкоголизмом прослеживается такая тенденция: терапия алкоголиков-левшей проходит хуже, чем алкоголиков-правшей [21]. У больных алкоголизмом по сравнению с контрольной группой достоверно чаще встречались случаи амбидекстрии по ведущему глазу, тогда как у больных с химической зависимостью было достоверное преобладание левостороннего доминирования [22]. По мнению других авторов, преобладание правополушарного доминирования способствует более быстрому развитию алкогольной зависимости человека [23].

При исследовании наркоманов и токсикоманов выявлено, что среди них чаще встречаются пациенты с ведущей левой ногой и рукой. Амбидекстры встречались одинаково во всех группах. Оценивались ведущий глаз и ведущее ухо у больных токсикоманией. Так был сделан вывод о более частом преобладании у них левого уха и левого глаза по сравнению с контрольной группой [22]. С.Г. Александров (2004), описывая терапию героиновых наркоманов в зависимости от профиля асимметрии, отметил, что значимое улучшение функционального состояния центральной нервной системы к окончанию пребывания в стационаре отмечалось только у левополушарных пациентов, по сравнению с правополушарными и симметричными. Однако такие показатели не подни-

мались выше среднего уровня нормы. Кроме того, у лиц со смешанным профилем асимметрии и левшей на протяжении первых 10-11 дней значения уровня функциональных возможностей находились в пределах I степени сдвига (снижения) функционального состояния ЦНС при патологии [24].

Koff E. et al. (1981) заметили, что правши и левши имеют различия в морфологической асимметрии лица. Она заключается в том, что правши имеют отклонение носа вправо, а левши – влево. Правая половина лица у большинства людей больше левой [25]. Привычное поднятие брови чаще осуществляется на узкой половине. Разжевывание пищи, если все зубы здоровы, лучше осуществляется функционально доминирующей стороной [26]. В речевом акте правая половина рта более активна у 86% правшей и у 67% левшей [27], это характерно и для больных с афазией; при пении, счете, перечислении дней недели шире открывается левая половина рта [28]. Исследования Бина Али с соавт. показали, что даже такое заболевание, как кариес, у левшей встречается реже, чем у правшей [29].

У детей школьного возраста была установлена закономерность сочетания доминирования правой или левой рук, ноги, глаза, уха и склонности к определенным заболеваниям. Так, полное левостороннее преобладание вышеназванных органов сопровождалось склонностью к неврологическим заболеваниям, полное правостороннее доминирование – к заболеваниям опорно-двигательного аппарата [30].

По данным Стениной А.С. и соавт. (2010), характер функциональной межполушарной асимметрии определяет параметры иммунной системы больных раком желудка с повышенной симпатической активностью. Смещение вегетативного равновесия в сторону симпатикотонии у левополушарных раковых больных сопровождается повышением митоген-индуцированной пролиферативной активности Т- и В-лимфоцитов, а также относительным повышением количества CD8+ лимфоцитов в периферической крови. У правополушарных отмечается другая картина: происходит понижение спонтанной и митоген-индуцированной пролиферативной активности, Т- и В-лимфоцитов, а также относительное снижение количества CD3+, CD4+, CD20+ лимфоцитов и уровня фагоцитарной активности моноцитов в периферической крови [31]. Исследование, проведенное Рамадхани и соавт., показало, что частота рака молочной железы у женщин в постменопаузе была выше у левшей по сравнению с правшами [32]. К такому же выводу пришел и другой автор [33]. Исследователи из Королевской бесплатной медицинской школы и больницы Университетского колледжа (Лондон, Великобритания) изучили 17 000 человек и обнаружили, что у левшей вероятность развития язвенного колита в два раза выше, чем у правшей [34].

Также ряд исследований посвящен изучению развития астмы и аллергического ринита у правшей и левшей. Результаты авторов показали частоту данных заболеваний у левшей и амбидекстров, в меньшей степени у правшей [35, 36].

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что течение заболеваний, их профилактика и лечение зависят от структурной и функциональной асимметрии центральной нервной системы пациента. Следовательно, для их успешного лечения важно учитывать информацию о доминирующем полушарии головного мозга пациента.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Добрых В.А. Аритмии сердца: симметрия, золотое сечение. Хабаровск: Антар, 2011. 138 с. [Dobrykh V.A. Aritmii serdtsa: simmetriya, zolotoe sechenie. Khabarovsk: Antar; 2011. 138 p. (In Russ.)]
2. Кутушов М.В. Диссимметрия жизни – симметрия рака. Москва: «Молодая гвардия». 2006. 27 с. [Kutushov M.V. Dissimetriya zhizni – simmetriya raka. Moscow: Molodaya Gvardiya, 2006. 27 p. (In Russ.)]
3. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека. 2-е изд. М.: Медицина, 1981. 201 с. [Bragina N.N., Dobrokhotova T.A. Funktsional'nye asimmetrii cheloveka. 2nd ed. Moscow: Medicine; 1981. 201 p. (In Russ.)]
4. Кузикова М.Е., Маничева Ю.С., Шабаяев В.С. Специфичность психофизиологических процессов у лиц с различным профилем функциональной асимметрии полушарий головного мозга // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2018. Т. 13. № 1. С. 304–308. [Kuzikova M.E., Manicheva Yu.S., Shabaev V.S. Specificity of psychophysiological processes in persons with different profiles of functional asymmetry of the cerebral hemispheres. Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya. 2018; 13(1): 304–308. (In Russ.)]
5. Logue D.D., Logue R.T., Kaufmann W.E., Belcher H.M. Psychiatric disorders and left-handedness in children living in an urban environment. *Laterality*. 2015;20(2):249–256. DOI: 10.1080/1357650X.2014.961927.
6. Flor-Henry P. Cerebral basis of psychopathology. Boston etc.: *Wright*, 1983. 357 p.
7. Канарейкин К.Ф., Бабенкова С.В. Особенности восстановительного периода у больных, перенесших инсульт с локализацией очага в правом полушарии головного мозга // Журнал невропатологии и психиатрии. 1973. № 4. С. 485–490. [Kanareykin K.F., Babenkova S.V. Features of the recovery period in stroke patients with localization of the focus in the right hemisphere of the brain. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii*. 1973;4:485-490. (In Russ.)] Доступно по: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihologicheskie-osobennosti-bolnyh-s-posledstviyami-insulta-v-levom-i-pravom-polushariyah-olovnogo-mozga-v-protseesse-reabilitatsii>. Ссылка активна на 1.02.2023.
8. Ожигова А.П., Дробинина С.В., Лазуткин А.С. Функциональная асимметрия полушарий и пластичность мозга. Научная конференция «Новое в изучении пластичности мозга». 28–29 января 2000 года. Москва. [Ozhigova A.P., Drobina S.V., Lazutkin A.S. Funktsional'naya asimmetriya polusharii i plastichnost' mozga. Nauchnaya konferentsiya «Novoe v izuchenii plastichnosti mozga». 2000. Jan. 28–29. Moscow. (In Russ.)]
9. Абрамова Т.Я. Клинико-иммунологические особенности ревматоидного артрита у больных правшей и амбидекстров: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Новосибирск: Институт клинической иммунологии СО РАМН. 1995. 132 с. [Abramova T.Ya. Kliniko-immunologicheskie osobennosti revmatoidnogo artrita u bol'nykh pravshei i ambidektrov [dissertation]. Novosibirsk: Institute of Clinical Immunology SB RAMS. 1995. 132 p. (In Russ.)]
10. Ребенко Н.М. Клинико-иммунологические особенности у больных в остром периоде ишемического инсульта: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Новосибирск,

2004. 24 с. [Rebenko N.M. Kliniko-immunologicheskie osobennosti u bol'nykh v ostrom periode ishemicheskogo insulta [dissertation]. Novosibirsk, 2004. 24 p. (In Russ.)]
11. Gruzelier J. The state of hypnosis: Evidence and applications. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1996;89(4):313–317. DOI:10.1093/qjmed/89.4.313
12. Абрамов В.В., Гонтова И.А., Абрамова Т.Я. Асимметрия полушарий головного мозга и лимфоидных органов: роль в иммуногенезе и гемопоэзе. Функциональная межполушарная асимметрия. Москва. Научный мир. 2004. 523–543 с. [Abramov V.V., Gontova I.A., Abramova T.Ya. Asymmetry of brain hemispheres and lymphoid organs: role in immunogenesis and hematopoiesis. Functional interhemispheric asymmetry. Moscow. Scientific world. 2004. 523–543 p. (In Russ.)]
13. Низамов Ф.Х. Морфофункциональная характеристика кровоснабжения коры центрального поля двигательного анализатора полушарий большого мозга и высших отделов экстрапирамидной системы человека в онтогенезе: автореф. дис. <...> д-ра мед. наук. Новосибирск; 1996. 36 с. [Nizamov F.H. Morfofunktsional'naya kharakteristika krovosnabzheniya kory tsentral'nogo polya dvigatel'nogo analizatora polusharii bol'shogo mozga i vysshikh otdelov ekstrapiiramidnoi sistemy cheloveka v ontogeneze. Novosibirsk; 1996. 36 p. (In Russ.)]
14. Леутин В.П., Николаева Е.И. Психофизиологические механизмы адаптации и функциональная асимметрия мозга. Н.: Наука, Сиб. Отд-ние; 1988. 192 с. [Leutin V.P., Nikolaeva E.I. Psikhofiziologicheskie mekhanizmy adaptatsii i funktsional'naya asimmetriya mozga. Novosibirsk: Nauka; 1988. 192 p. (In Russ.)]
15. Шпак Л.В., Галошина Е.С. Преимущества оценки гемодинамических показателей у больных артериальной гипертензией методом объемной компрессионной осциллометрии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. Т. 12. № 2. С. 10–17. [Shpak L.V., Galoshina E.S. Benefits of volumetric compression oscillometry for the assessment of hemodynamic parameters in patients with arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(2):10-17. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2013-2-10-17>.
16. Каменецкая Б.М., Мельникова Т.С. Особенности электроэнцефалограммы у больных эпилепсией в зависимости от латерализации процесса // Труды Московского НИИ психиатрии МЗ РСФСР. 1976. Т. 78. № 5. С. 29–32 [Kamenetskaya B.M., Melnikova T.S. Osobennosti elektroentsefalogrammy u bol'nykh epilepsiei v zavisimosti ot lateralizatsii protsessa. *Trudy Moskovskogo NII psikhiiatrii*. 1976;78(5):29–32. (In Russ.)]
17. Oyeboode F., Davison K. Handedness and epileptic schizophrenia. *British J. Psychiatry*. 1990;156:228–230. DOI: 10.1192/bjp.156.2.228.
18. Сычугов Е.М., Касимова Л.Н., Зайцев О.С. Влияние функциональной асимметрии на эффективность терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. 2020. № 4. С. 22–27. [Syhugov E.M., Kasimova L.N., Zaitsev O.S. Influence of functional asymmetry on treatment of schizophrenia. *Modern therapy of mental disorders*. 2020;35(4):22-27. (In Russ.)] DOI: 10.21265/PSYPH.2020.69.26.003.
19. Москвин В.А. Межполушарная асимметрия и проблема алкоголизма // Вопросы психологии. 1999. № 5. С. 80–89. [Moskvin V.A. Hemispheric asymmetry and the problem of alcoholism. *Questions of psychology*. 1999;5:80–89 (In Russ.)] DOI: 10.14341/qjmed201078491-314.
20. Москвин В.А. Межполушарные отношения и проблема индивидуальных различий. М.: Изд-во МГУ; Оренбург: ИПК ОГУ, 2002. 288 с. [Moskvin V. A. Mezhpolusharnye otnosheniya i problema individual'nykh razlichii. Moscow: Moscow SU; Orenburg: IPK OSU, 2002. 288 p. (In Russ.)]
21. London E.D. et al. Morphine-induced metabolic changes in human brain. Studies with positron emission tomography and [fluorine 18] fluorodeoxyglucose. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1990;1(47):73–81.
22. Руководство по аддиктологии / Под ред. В.Д. Менделевича. СПб.: Речь, 2007. 768 с. [Mendelevich V.D., editor. *Rukovodstvo po addiktologii*. St. Petersburg: Rech'; 2007. 768 p. (In Russ.)]
23. Новикова Г.А., Соловьев А.Г. Функциональная асимметрия полушарий головного мозга при алкогольной зависимости // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2012. Т. 10. № 3. С. 13–17. [Novikova G.A., Soloviev A.G. Functional asymmetry of brain hemispheres in alcohol dependence // 2012; 10(3):13–17. (In Russ.)] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/funktsionalnaya-asimmetriya-polushariy-golovnoy-mozga-pri-alkogolnoy-zavisimosti> (дата обращения: 7.02.2023).
24. Александров С.Г. Специфика межполушарных отношений у больных с опиоидной зависимостью в абстинентный и ранний постабстинентный период // Физиология человека. 2004. Т. 30. № 4. С. 40–45. [Alexandrov S.G. Specificity of interhemispheric relations in patients with opium addiction in the withdrawal and early post-withdrawal period. *Human Physiology*. 2004;30(4):40–45. (In Russ.)]
25. Koff E., Rierdan J., Jacobson, S. The personal and interpersonal significance of menarche. *J. Am. Acad. Child Psychiatry*. 1981;20(1):148–158. DOI: 10.1016/s0002-7138(09)60724-x.
26. Лобзин О.В. Особенности прикуса у близнецов в связи с функциональной асимметрией организма: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Москва; 1968. 24 с. [Lobzin O.V. Osobennosti prikusa u bliznetsov v svyazi s funktsional'noi asimmetriey organizma [dissertation]. Moscow; 1968. 24 p. (In Russ.)]
27. Graves R., Goodglass H., Landis T. Mouth asymmetry during spontaneous speech. *Neuropsychologia*. 1982;20(4):371–381. DOI: 10.1016/0028-3932(81)90049-x.
28. Graves R., Landis T. Hemispheric control of speech expression in aphasia. A mouth asymmetry study. *Arch. Neurol*. 1985;42(3):249–251. DOI: 10.1001/archneur.1985.04060030067011.
29. Cakur B., Yildiz M., Dane S., Zorba Y. The effect of right or left handedness on caries experience and oral hygiene. *Neurosciences in Rural Practice*. 2011; 2(1):40–42. DOI: 10.4103/0976-3147.80093.
30. Николаева А.А., Николаева Е.И., Мукай Ж.В. Состояние здоровья старших школьников с различным профилем функциональной асимметрии // Педиатрия. 1996. № 1. С. 54–56. [Nikolaeva A.A., Nikolaeva E.I., Mukai Zh.V. Health status of senior schoolchildren with a different profile of functional asymmetry. *Pediatrics*. 1996;1:54-56. (In Russ.)]
31. Стенина А.С., Абрамова Т.Я., Соловьева И.Г., Кожевников В.С., Абрамов В.В. Вегетативный баланс и параметры иммунной системы у больных раком желудка с различным характером функциональной межполушарной асимметрии. / Всероссийская конференция «Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга»; Москва, 2–3 декабря, 2010 года. [Stenina A.S., Abramova T.Ya., Solov'eva I.G., Kozhevnikov V.S., Abramov V.V. Vegetativnyi balans i parametry immunnoi sistemy u bol'nykh rakom zheludka s razlichnym kharakterom funktsional'noi mezhpolusharnoi asimmetrii. Vserossiiskaya konferentsiya «Sovremennye napravleniya issledovaniy funktsional'noi mezhpolusharnoi asimmetrii i plastichnosti mozga»; Moscow, December 2–3, 2010. (In Russ.)]
32. Ramadhani M.K., Elias S.G., Noord P.A., Grobbee D.E., Peeters P.H., Uiterwaal C.S. Innate left-handedness and risk of



breast cancer: case-cohort study. *BMJ*. 2005; 331(7521):882–883. DOI: 10.1136/bmj.38572.440359.AE.

33. Ерендеева Л.Э., Завьялова М.В., Слонимская Е.М., Перельмутер В.М. Влияние функциональной асимметрии на прогноз рака молочной железы // Бюллетень сибирской медицины. 2002. Т. 1. № 1. С. 36–39. [Erendeeva L.E., Zav'yalova M.V., Slonimskaya E.M., Perel'muter V.M. Influence of functional asymmetry on the prognosis of breast cancer. *Bulleten' sibirskoy meditsiny*. 2002; 1(1): 36-39 (In Russ.)]

34. Weitzman J. Left-handed risk? *Trends in Molecular*

*Medicine*. 2001; 7(9): 387 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1471-4914\(01\)02142-6](https://doi.org/10.1016/S1471-4914(01)02142-6).

35. Krommydas G.C., Gourgoulisianis K.I., Andreou G., Molyvdas P.A. Left-handedness in asthmatic children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2003; 14(3):234–7. DOI: 10.1034/j.1399-3038.2003.00013.x.

36. Krommydas G.C., Gourgoulisianis K.I., Raftopoulos V., Kotrotsiou E., Paralikas T., Agorogiannis G., Molyvdas P.A. Non-right-handedness and asthma. *Allergy*. 2004;59(8):892–3. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00524.x.

УДК 616.71-018.46-002-053.2-02-092

DOI 10.24412/2220-7880-2023-1-100-110

## ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО ГЕМАТОГЕННОГО ОСТЕОМИЕЛИТА (КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

<sup>1</sup>Стрелков Н.С., <sup>2</sup>Разин М.П., <sup>3</sup>Минаев С.В., <sup>4</sup>Аксельров М.А., <sup>2</sup>Леушина Е.С., <sup>2</sup>Трошина А.Ю., <sup>3</sup>Родионенко А.И., <sup>3</sup>Шамадаев Э.З.

<sup>1</sup>ФКУ «ГБ МСЭ по Удмуртской Республике» Минтруда России, Ижевск, Россия (426008, г. Ижевск, ул. Свердлова, 22), e-mail: [info@mseur.ru](mailto:info@mseur.ru)

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь, Россия (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310)

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54)

В критическом обзоре рассматривается эволюция взглядов на этиологию и патогенез острого гематогенного остеомиелита со времен Гиппократов по настоящее время. Приведены взгляды исследователей на разных этапах исторического и научного развития. Различные теории возникновения остеомиелита противоречиво трактовали природу заболевания: одни ученые считали, что причина кроется в особенностях кровоснабжения кости, другие – что в сенсibilизации организма, также существовала теория, где основным фактором считался длительный спазм сосудов при травме или охлаждении. Но все эти теории не отражали механизмов начальных изменений в тканях, не могли расшифровать патогенез, что затрудняло своевременную диагностику и выбор тактики лечения острого остеомиелита. Появление концепции о том, что острый гематогенный остеомиелит включает в себя два различных по происхождению патологических процесса (первичный и вторичный остеомиелит), стало началом формирования современного представления об этиологии и патогенезе. Отмечено преимущество проведения операций в интрамедуллярной стадии первичного острого гематогенного остеомиелита. Выделены факторы, играющие важную роль в патогенезе первичного и вторичного остеомиелита. Также представлены классификации острого гематогенного остеомиелита, основанные на многообразии клинических проявлений, различных механизмов возникновения и патогенеза, выделены виды возможных осложнений.

Ключевые слова: острый гематогенный остеомиелит, дети, современная патогенетическая классификация.

## EVOLUTION OF THE CONCEPTS ABOUT ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF ACUTE HEMATOGENIC OSTEOMYELITIS (CRITICAL REVIEW)

<sup>1</sup>Strelkov N.S., <sup>2</sup>Razin M.P., <sup>3</sup>Minaev S.V., <sup>4</sup>Aksel'rov M.A., <sup>2</sup>Leushina E.S., <sup>2</sup>Troshina A.Yu., <sup>3</sup>Rodionenko A.I., <sup>3</sup>Shamadaev E.Z.

<sup>1</sup>General Office of Medical and Social Assessment to the Udmurtia Region, Izhevsk, Russia (426008, Izhevsk, Sverdlov St., 22), e-mail: [info@mseur.ru](mailto:info@mseur.ru)

<sup>2</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

<sup>3</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia (355017, Stavropol, Mira St., 310)

<sup>4</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54)

The article presents the researchers' views on the etiology and pathogenesis of acute hematogenous osteomyelitis at different stages of historical and scientific development, from Hippocrates' time to the present. Various theories give contradictory interpretation of the disease nature. Some scientists believed that the cause lay in

the peculiarities of the blood supply to the bone; others thought that it was caused by sensitization of the body. According to another theory prolonged vasospasm during injury or cold exposure was the main cause. All these theories did not reflect the mechanisms of initial changes in the tissues and could not interpret the pathogenesis. All this made it difficult to timely diagnose the disease and choose the proper treatment for acute osteomyelitis. The modern concept of etiology and pathogenesis of acute hematogenous osteomyelitis suggests two pathological processes of different origin (primary and secondary osteomyelitis). An operation should be performed at the intramedullary stage of primary acute osteomyelitis. Factors that play an important role in the pathogenesis of primary and secondary osteomyelitis have been identified. Classification of acute hematogenous osteomyelitis based on clinical manifestations, various mechanisms of occurrence and pathogenesis is also given. Possible complications are discussed.

Keywords: acute hematogenous osteomyelitis, children, modern pathogenetic classification.

Костные нагноения под названием «тиф конечности» были известны еще врачам древности: Гиппократу, Авиценне, Галену. Термин «острый гематогенный остеомиелит» (ОГО) предложил в 1853 г. Chassaignac. Позднее было установлено, что в воспалительный процесс, помимо костного мозга, вовлекаются спонгиоза, компактный слой кости, периост, мягкие ткани, окружающие кость, регионарная сосудистая и нервная системы. Исходя из этого, некоторые авторы предлагали использовать вместо термина «остеомиелит», термины «остит» и «паностит», но эти определения не прижились в клинической практике, так как не отражали суть заболевания.

#### *Эволюция взглядов на этиологию и патогенез ОГО*

Впервые микроорганизмы у больных остеомиелитом обнаружили Martin (1869) и Lucke (1874). Чистую культуру возбудителя из гноя больной остеомиелитом девочки выделил Pasteur (1874) и назвал его стафилококком. Впоследствии работами многочисленных исследователей было доказано, что любой микроорганизм или их ассоциации могут вызвать остеомиелитический процесс. Однако до настоящего времени, независимо от возраста больных, основным возбудителем болезни остается золотистый (в том числе возрастающий по числу наблюдений метициллин-резистентный) стафилококк, частота которого при остром гематогенном остеомиелите, по данным отечественных и зарубежных авторов, колеблется от 65 до 90% [1]. Такое доминирующее значение стафилококка по сравнению с другими возбудителями заболевания, по мнению R. Cunningham и соавт. (1996), объясняется наличием у возбудителя поверхностных антигенов, которые играют решающую роль в слипании бактерии с коллагеном, и эндотоксинов, подавляющих локальный иммунный ответ со стороны костного мозга. Определенное значение в более высокой патогенности стафилококка придается его биологическим свойствам, в частности, такому «ферменту» защиты, как окружающая микроорганизм оболочка глюкозы, которая способствует его склеиванию с другими микроорганизмами и защищает от воздействия антибиотиков.

Между тем, по данным исследователей [2, 3], при внутриутробном инфицировании плода, после осложненных родов и у младенцев, которым оказывались реанимационные пособия, в 25,9% случаев идентифицируются грамотрицательные бактерии.

Начало активных исследований патогенеза острого гематогенного остеомиелита относится к концу XIX в. В этот период абсолютное большинство исследователей при создании экспериментальных моделей исходило из высказанной Lucke (1874) концепции о септической природе заболевания.

Впервые модель остеомиелита путем внутривенного введения стафилококка после предварительной травматизации конечности у животных была создана Becker в 1883 г., а затем и другими исследователями.

Таким образом, уже этими работами начального периода изучения патогенеза было убедительно доказано, что острый гематогенный остеомиелит возникает на фоне бактериемии. Поскольку при введении больших доз культуры возбудителя животные, как и больные, нередко погибали от сепсиса, был сделан вывод о его септической природе. Вместе с тем оставалось неясным, почему острый гематогенный остеомиелит преимущественно встречается в детском возрасте и поражает метафизарные отделы кости.

Первой научно обоснованной концепцией, отвечающей на эти нерешенные вопросы, явилась разработанная независимо друг от друга А.А. Бобровым (1888) и E. Lexer (1894) так называемая сосудистая (тромбоэмболическая) теория. Авторы объясняли возникновение остеомиелита особенностями кровоснабжения растущей кости, а также капиллярной сетью расширенных в виде лакун сосудов костного мозга, способствующей резкому замедлению кровотока и осаждению бактериальных эмболов.

Позднее последователь сосудистой теории остеомиелита А.О. Willensky (1934) полагал, что заболевание обусловлено не пассивной обструкцией сосудистой системы микробными эмболами, а развитием прогрессирующего тромбартериита и тромбофлебита. Сосудистая теория получила широкое признание и, несмотря на анатомические исследования М.Г. Привеса (1938), Б.В. Огнева (1939) и др., опровергавших изолированность кровоснабжения эпифиза, метафиза и диафиза кости, более 50 лет была основополагающей.

Вместе с тем, основанная на признании септической природы острого гематогенного остеомиелита, сосудистая теория не раскрывала ряд важных с научной и практической точки зрения вопросов. В частности, оставались неясными механизмы возникновения воспалительного процесса, а также причины, лежащие в основе различных форм остеомиелита, и связанные с ними клинические особенности заболевания.

В течение 1937 г. – 1940-х гг. прошлого столетия С.М. Дерижанов, опираясь на достижения иммунологии и аллергологии, представил новое объяснение патогенеза острого гематогенного остеомиелита. На основании экспериментальных исследований, выполненных на предварительно сенсибилизированных животных, и данных аутопсии больных, погибших от остеомиелита, автор считал, что возрастные особенности кровоснабжения костей, сепсис и септические эмболы не играют в развитии заболевания никакой роли. Согласно высказанной им концепции, острый остео-

мислит возникает только на фоне сенсibilизации организма в результате активизации «дремлющей» инфекции под влиянием провоцирующих причин.

Слабым звеном этой аллергической теории, по мнению И.С. Венгеровского (1964), М.Л. Дмитриева (1973) и др., являлось то, что она полностью исключала в патогенезе развития заболевания значение анатомо-физиологических особенностей растущего организма. Вместе с тем она раскрывала не отмечавшееся ранее другими исследователями значение воздействия на организм так называемых неспецифических раздражителей, выступающих в качестве пусковых механизмов развития заболевания, и открывала новые биологические направления в изучении патогенеза ОГО. В частности, близкой по значению к аллергической теории явилась выдвинутая Н.Н. Еланским (1954) так называемая нервно-рефлекторная теория, согласно которой основной причиной возникновения острого гематогенного остеомиелита является длительный спазм сосудов, возникающий в ответ на воздействие того или иного фактора (травмы, охлаждения и др.).

Авторы более поздних работ уточнили отдельные стороны патогенеза остеомиелита: типичное возникновение первичного воспалительного очага в метафизарном отделе длинной трубчатой кости, соотношение степени сосудистых расстройств и длительности заболевания и др. [4–6]. К числу наиболее значимых работ этого периода, которые существенно изменили представления о происходящих при остром остеомиелите местных нарушениях, следует отнести работы М.В. Гринева (1972–1977) о влиянии внутрикостного давления на формирование остео-некроза, а также сформулированное К.С. Ормантаевым, Т.Ж. Султанбаевым (1979) положение о том, что в зависимости от распространенности экссудата по отношению к костномозговому каналу в течении заболевания следует выделять интрамедуллярную и экстрамедуллярную стадии развития патологического процесса.

Таким образом, клинико-экспериментальные исследования этого периода, выполненные на основании различных теорий патогенеза острого гематогенного остеомиелита, значительно расширили представления о сущности данной патологии. Вместе с тем, противоречиво трактуя природу заболевания, они не отражали механизма начальных изменений в тканях в момент их соприкосновения и взаимодействия с микроорганизмами и, взятые в отдельности, не могли расшифровать патогенез болезни во всем многообразии ее клинических проявлений. Отсутствие ясности в этих вопросах затрудняло своевременное распознавание острого остеомиелита, выбор оптимальной тактики лечения и оценку его результатов.

Учитывая вышеизложенное, после критического анализа теорий, классификаций и опыта была выдвинута концепция о том, что понятие «острый гематогенный остеомиелит», по сути, включает два различных по происхождению патологических процесса: первичный остеомиелит – самостоятельное заболевание, которое развивается вследствие активизации находящейся в костном мозге дремлющей (латентной) или транзитной инфекции под влиянием провоцирующих факторов; и метастатический (вторичный остеомиелит) – осложнение генерализованной инфекции, возникающее вследствие септической тромбоэмболии сосудов костного мозга.

### *Современные представления о патогенезе ОГО*

Изучение сущности возникающих при остром гематогенном остеомиелите морфологических изменений в течение длительного времени являлось предметом пристального внимания ученых. При этом для исследования гистоморфологической картины заболевания использовались главным образом методы световой микроскопии [7–9]. В этих работах были подробно изучены структурные изменения, возникающие в кости и окружающих ее мягких тканях, в различные стадии острого остеомиелита. Однако авторам не удалось раскрыть тонкие механизмы начальной фазы воспаления и тем самым объяснить природу заболевания в соответствии с той или иной теорией его патогенеза.

Устранение этого белого пятна в патогенезе первичного остеомиелита было осуществлено Н.С. Стрелковым [10] путем экспериментальных исследований на животных (кроликах) с использованием различных методов, включая трансмиссионную электронную и сканирующую электронную микроскопию. Полученные данные в сочетании со сравнительным анализом результатов исследований биопсийного материала больных острым остеомиелитом позволили уточнить характер и динамику развивающихся микроскопических изменений в кости и тем самым устранить имевшийся пробел в патогенезе заболевания.

В течение первых минут заболевания (по данным экспериментальных исследований) после контакта возбудителя с костным мозгом и активизации воспалительного процесса макроскопические изменения в зоне начинающегося воспаления были минимальными и проявлялись небольшим отеком костного мозга и единичными мелкими геморрагиями. При световой микроскопии отмечались обычная картина костного мозга, сохраненные костные балки и небольшие мелкие скопления эритроцитов. При сканирующей электронной микроскопии в жировом мозге выявлялись жировые клетки и островки гемопоэза между ними. Между тем при трансмиссионной электронной микроскопии в указанный период определялись тучные клетки с началом процесса дегрануляции. При этом специфические гранулы, содержащие гепарин, серотонин и гистамин, выходили путем экзоцитоза во внеклеточную среду.

Таким образом, эти данные полностью подтвердили концепцию, высказанную А. Polikard (1970) и соавт., что в начале воспаления между первичными нарушениями, связанными с агрессором, и сосудистой реакцией имеется некоторый латентный период, в течение которого происходят сложные биохимические реакции, приводящие к формированию очага воспаления. Очевидно, при остром гематогенном остеомиелите длительность биохимической фазы воспаления после воздействия повреждающего агента, которую в клинической практике определяют как светлый промежуток, во многом зависит от исходной иммунологической резистентности организма больного и вирулентности находящегося в контакте с костным мозгом возбудителя.

В условиях эксперимента практически одновременно с начальной фазой воспалительный процесс переходил в следующую фазу сосудистых расстройств: в капиллярах микроциркуляторного русла возникали признаки повышения проницаемости их стенки. Эти процессы характеризовались появлением многочисленных микропиноцитозных везикул в люминальных участках цитоплазмы эндотелиоцитов кровеносных



капилляров костного мозга и разобщением межэндотелиальных контактов в стенках венул и капилляров, возникновением разнокалиберных вакуолей, что свидетельствовало об усилении их проницаемости.

При сканирующей электронной микроскопии в стенках отдельных микрососудов регистрировались межэндотелиальные люки и эндотелиальные поры со скоплением вокруг них форменных элементов крови.

В костном мозге возникали диффузные микроциркуляторные расстройства в виде расширения капилляров, артериол и венул с депонированием в них крови, возникновением сладж-феномена. В этот период в периваскулярном пространстве происходило накопление жидкой части крови, возникало краевое стояние лейкоцитов, и начинался процесс адгезии их к люминальной поверхности эндотелиоцитов венул и капилляров.

Вышеуказанные изменения сопровождалась высокой функциональной активностью нейтрофилов с формированием их контактов не только с эндотелием, но и с другими форменными элементами крови, в частности, с эритроцитами. В просвете паралитически расширенных микрососудов появлялись многочисленные липидные капли, образовавшиеся в результате деструкции адипоцитов костного мозга и проникновения нейтральных жиров в капилляры, возникал резкий отек тканей.

Одновременно происходило накопление лимфоцитов и макрофагов в очаге формирующегося воспаления, что свидетельствовало об активной функции иммунокомпетентных клеток уже в начальной фазе воспалительного процесса. Значительно увеличивалось количество микробных тел в виде больших скоплений, часто вблизи тучных клеток, находящихся в состоянии дегрануляции, и в просвете сосудов. В эндотелиоцитах формировались пальцевидные выросты, охватывающие микробные тела. Эти процессы также сопровождалось повреждением нервных волокон в виде вакуолизации их аксоплазмы и разобщением слоев миелина.

К концу первых суток от начала воспалительного процесса в стенках кровеносных сосудов костного мозга отмечались значительное набухание, вакуолизация эндотелиоцитов вследствие нарастания деструктивных процессов в них. Уже в этот период возникали начальные признаки мукоидного и фибриноидного набухания стенок сосудов, субклеточные депозиты фибрина, нарастала проницаемость сосудистой стенки. В костном мозге определялись мелкие и более крупные очаги геморрагий, выраженный отек и серозный экссудат, содержащий единичные нейтрофильные лейкоциты, моноциты и эритроциты. Экссудат распространялся между костными трабекулами, проникал в гаверсовы каналы, располагался в виде муфт вокруг сосудов, сдавливая их.

Вышеуказанные изменения, происходящие в замкнутых условиях костномозгового канала, еще более усиливали сосудистые нарушения, способствовали возникновению и нарастанию внутрикостного давления (ВКД) – неотъемлемого компонента ОГО. Вместе с тем первые признаки тромбоза в сосудах микроциркуляторного русла возникали лишь к концу первых суток от начала воспаления и затем стремительно нарастали к концу вторых суток.

В течение дальнейших суток деструктивные процессы в сосудах сопровождалось нарастанием клеточной реакции и формированием очагов, содержащих разрушенные стромальные клетки костного

мозга, вокруг которых возникали зоны скопления серозного, серозно-фибринозного или гнойного экссудата. В этот период без участия остеокластов возникали начальные явления гладкой резорбции костных балок под воздействием экссудата и тяжелых микроциркуляторных расстройств. Одновременно отмечались и первые признаки усиления остеобластической активности, которые характеризовались появлением остеобластов в периваскулярных пространствах капилляров с ультраструктурными признаками усиления белково-синтетических процессов в них в виде увеличения объема эндоплазматической сети. Наряду с этим усиливался фибриллогенез вокруг очагов воспаления в виде пролиферации фибробластов с интенсивным новообразованием тонких коллагеновых волокон.

В целом данные эксперимента опровергают сосудистую теорию Боброва – Лексера и убедительно свидетельствуют о том, что основу патоморфологических изменений, развивающихся в интрамедуллярной фазе первичного острого гематогенного остеомиелита, составляют классические признаки острого неспецифического воспаления [11–13]. Кроме того, установленные морфологические данные, характерные для интрамедуллярной фазы заболевания, объясняют причину отсутствия грубых рентгенологических признаков в пораженной кости и практически полное выздоровление больных, оперированных в этой фазе.

В дальнейшем патоморфологические изменения, возникшие в интрамедуллярной фазе острого остеомиелитического процесса, продолжали динамично нарастать параллельно с изменениями, развивающимися в экстрамедуллярной фазе. Воспаление из первичного очага распространялось на другие участки костного мозга. В результате формировались более или менее крупные, разделяемые костными балками сообщающиеся между собой гнойные очаги. В отдельных случаях воспалительный процесс последовательно переходил на костный мозг диафизарного отдела кости и даже противоположный первичному очагу метафиз. Просвет гаверсовых и фолькмановых каналов под влиянием протеолитических ферментов, проникшего в них экссудата неравномерно (иногда в виде лакун) расширялся, кость становилась порозной и шероховатой. В происходящие изменения вовлекались каналы метафизарных сосудов, их коллатерали, в том числе и анастомозы, проходящие через ростковый слой кости в эпифиз, тем самым создавались условия для поражения эпифиза.

Таким образом, гистоморфологическая картина экспериментальных исследований при переходе воспалительного процесса в экстрамедуллярную фазу приобретала характерные черты остеоэкроза, обусловленные тромбартериитом, сдавливанием сосудов отеком периваскулярной клетчатки и ВКД, отмечавшиеся ранее другими исследователями [14, 15].

В связи с приведенными выше данными отметим важный с практической точки зрения факт. Опыт не подтверждает распространенного мнения о том, что при возникновении экстрамедуллярной стадии остеомиелита гной распространяется из костномозгового канала под надкостницу преимущественно через расширенные гаверсовы и фолькмановы каналы. Исходя из этого положения, следует признать, что формирование поднадкостничных флегмон зависит главным образом от расположения внутрикостного гнойного очага по отношению к той или иной поверхности кости.

Между тем данные оперативных вмешательств и рентгенограммы больных острым гематогенным остеомиелитом плечевой, бедренной и большеберцовой костей, выполненные после перенесенной экстрамедуллярной стадии, свидетельствуют о том, что отслойка надкостницы, как правило, возникает на одних и тех же местах.

Учитывая это, Ю.П. Губовым (1984) было высказано мнение, что в экстрамедуллярной стадии острого остеомиелита длинных трубчатых костей ведущую роль в распространении гноя и формировании поднадкостничных флегмон играют более широкие, чем гаверовы каналы, отверстия метафизарных сосудов. Этот факт становится более понятным, если учесть мнение И.И. Ансера (1939) о том, что кровоснабжение костей определяется требованиями гемодинамики, согласно которым в более выгодном положении находятся и потому более развиты сосуды, расположенные по сгибаемым поверхностям костей.

Наиболее постоянным патоморфологическим субстратом, определяющим суть вторичного хронического гематогенного остеомиелита, и в особенности его клинических проявлений, является некротизированный участок костной ткани – секвестр. В секвестре «мертвой» кости отсутствуют не только остециты, но и межклеточное органическое вещество, поэтому, в отличие от жизнеспособной ткани, он не подвергается рассасыванию. Научные взгляды на механизм возникновения остеонекроза (секвестра) при остром гематогенном остеомиелите изменялись по мере уточнения патогенеза заболевания. До 1970-х гг. прошлого столетия основными причинами, влияющими на обширность и глубину этого процесса в кости, считали тромбоз и тромбартериит питающих сосудов, а также степень отслойки надкостницы формирующейся флегмоной. Затем решающую роль стали придавать возникающему в интрамедуллярной стадии высокому внутрикостному давлению [12, 16].

Исходя из этих положений, полное выздоровление больных, оперированных в интрамедуллярной стадии острого остеомиелита с применением метода остеоперфораций, объясняли нормализацией ВКД, которая создавала благоприятные условия для прерывания воспалительного процесса и восстановления кровоснабжения кости.

Однако по мере накопления опыта по применению декомпрессионных трепанаций кости было установлено, что снижение внутрикостного давления в экстрамедуллярной стадии не всегда является решающим фактором, предотвращающим возникновение хронического остеомиелита. В частности, М.В. Гринев (1977), имевший большой опыт применения этого метода, ссылаясь на работы N.H. Hariss (1960) и собственные наблюдения, отмечал, что чем позже начато лечение, тем выше процент перехода в хроническую стадию заболевания. Так, из 74 больных, оперированных автором в первые три дня от начала заболевания, хронический остеомиелит возник у шести (8%) пациентов, а из 148 больных, которым лечение проводилось на третьи сутки болезни и позднее, переход в хроническую стадию был констатирован у 36 (24,3%).

Работы этих и других авторов свидетельствуют о том, что при остром остеомиелите на возникновение остеонекроза, помимо повышения внутрикостного давления, тромбартериита и отслойки надкостницы, по-видимому, влияют какие-то дополнительные причины. Очевидно, эти факторы возникают в экстрамедуллярной стадии и в сочетании с функциональными

расстройствами сосудов мягких тканей усиливают нарушения кровоснабжения пораженной кости, возникшие в предыдущей стадии. Одним из таких факторов, по нашему мнению, может быть повышенное давление в мягких тканях, которое развивается на фоне отека и является косвенным отражением функции микроциркуляторного русла.

Основанием для этого предположения послужили ранее опубликованные работы J. Descostes и соавт. (1965) и В.А. Букова и соавт. (1975), придававших большое значение этому фактору и использовавших его в качестве объективного критерия для оценки состояния кровообращения (ишемии) в хирургии конечностей. В частности, последние авторы считали, что при превышении давления в субфасциальных пространствах более 70 см вод. ст.<sup>1</sup> наступает сдавливание отечной жидкостью не только мелких вен, но и артериол, так как давление в мелких венах в норме не превышает 13–26, а в капиллярах – 32–45 см вод. ст.

Для подтверждения возможного развития этого феномена при остром гематогенном остеомиелите Ю.П. Губовым с помощью оригинального устройства была выполнена серия измерений внутритканевого давления у группы больных с экстрамедуллярной стадией заболевания. При этом он установил, что давление было повышено до 44,17±0,86 см вод. ст.<sup>1</sup> (при норме 10,79±0,74 см вод. ст.<sup>1</sup>) в субфасциальных пространствах, прилежащих к пораженной кости.

Выполненные исследования достоверно свидетельствовали о том, что в экстрамедуллярной стадии острого остеомиелита, по мере нарастания отека в замкнутом субфасциальном пространстве (футляре), давление может достигать высоких значений, приводить к сдавливанию магистральных сосудов, питающих кость. Таким образом, в этой стадии острого остеомиелита может развиваться известный в ангиологии синдром замкнутого пространства (компаратмент-синдром). Он возникает при повреждениях конечностей различного генеза, после восстановительных операций на сосудах и является абсолютным показанием к фасциотомии, так как при прогрессировании может приводить к тяжелым ишемическим нарушениям вплоть до некроза мягких тканей [17, 18].

Следовательно, в экстрамедуллярной стадии острого остеомиелита, помимо общеизвестных факторов, важную роль в возникновении остеонекроза также играет высокое давление, которое развивается в замкнутом пространстве фасциального футляра вследствие отека мягких тканей. При этом по мере нарастания давления усиливаются нарушения кровообращения в конечности, диафизарных и других сосудах кости, которые становятся опасными не только для отслоенной надкостницы, но и для более отдаленных отделов кости.

В тяжелых случаях вследствие развивающейся ишемии наступает гибель остеогенных клеток костного мозга и надкостницы, и, таким образом, пораженный участок компактного вещества лишается питания и источников репарации.

Подобный взгляд на патогенез остеонекроза оправдан, если учесть, что диафиз длинной трубчатой кости питается из трех источников: диафизарных артерий, которые снабжают костный мозг и внутренний слой компактного вещества, сосудов надкост-

<sup>1</sup> Согласно Международной системе единиц (СИ), 1 мм вод. ст. = 9,806 Па.

ницы, питающих его наружный слой, и добавочных артерий (Привес М.Г., 1938) (рис. 1).

Исходя из вышеизложенного, становится понятным, что после операций, выполненных в начальной фазе экстремедулярной стадии ОГО при сохранившемся питании отслоившейся надкостницы, а также других компонентов кости, секвестры не возникают. При более выраженных нарушениях формируются небольшие секвестры и мелкие полости. В тяжелых случаях, сопровождающихся признаками компартмент-синдрома в пораженной конечности, формируются соответственно крупные по протяженности и глубине (вплоть до так называемых голых) секвестры.

В практической деятельности остеонекроз нередко трактуют в виде одномоментно возникшего, не изменяющегося патоморфологического субстрата поражения всех компонентов коркового слоя и вследствие этого ошибочно отождествляют с секвестром.

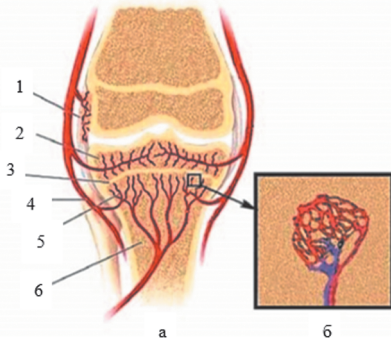


Рис. 1. Схема кровоснабжения кости:  
а: 1 – артерии капсулы сустава; 2 – эпифизарные артерии; 3 – зона роста; 4 – диафизарные и метафизарные артерии; 5 – концевые метафизарные артерии; 6 – метафизарный отдел длинной трубчатой кости; б: схема синусоидальных сосудов, скорость кровотока в которых составляет 1/10 скорости кровотока в артериолах

Между тем известно, что при сохранении органической основы компактного вещества организм способен восстанавливать костную структуру [19, 20]. Естественно, что эти возможности не безграничны, так как, помимо обширности зоны формирующегося остеонекроза, они находятся в зависимости от наличия инфекции в очаге поражения и, в определенной мере, от сохранности опорной функции кости. Таким образом, для лучшего понимания проблемы хронического гематогенного остеомиелита формирование секвестра более правильно рассматривать как динамичный процесс, при котором участок некроза костного вещества при определенных условиях (сохранении сосудисто-соединительнотканного компонента и адекватной санации очага инфекции) в той или иной мере может подвергаться резорбции и регенерации.

Образование зрелого секвестра длится в течение 2–3 мес. В этот период в пораженной кости происходят сложные приспособительные и компенсаторные процессы, в результате которых вокруг некротизированного участка компактного слоя кости в конечном счете формируется грануляционный вал, который отторгается от здоровых тканей. Одновременно с этим по окружности формирующегося секвестра со стороны сохранивших жизнеспособность компактного вещества, сосудов кости и камбиального слоя над-

костницы возникает новая костная ткань, которая с течением времени образует замкнутую, заполненную грануляциями полость – секвестральную коробку.

При центральной локализации очага остеонекроза в метафизарном отделе кости процесс приобретает несколько иные черты: одновременно с его отграничением от здоровых тканей происходит резорбция пораженных трабекул под влиянием воздействия протеолитических ферментов и других компонентов воспаления. Конечным этапом этого процесса является формирование полости, окруженной ободком остеосклероза. При обширных очагах остеонекроза в подобной полости, помимо грануляционной ткани, могут находиться «осколки» трабекул в виде мелких, так называемых игольчатых секвестров.

Аналогичные процессы формирования остеосклероза могут возникать вокруг формирующихся секвестров, частично сохранивших связь с материнским ложем, а также в местах воспаления в диафизах кости, суживая или полностью закрывая просвет костномозгового канала. В некоторых случаях на участках отслойки с сохранившейся питанием надкостницей кость может утолщаться за счет пролиферативных процессов, изменяя свою анатомическую форму.

При локализации воспалительного очага вблизи ростковой зоны последняя может вовлекаться в патологический процесс, подвергаться деструкции в сопровождении с преждевременным синостозированием эпифиза и метафиза с последующим развитием укорочения или деформации конечности. С другой стороны, постоянное раздражение зоны роста близко расположенным очагом хронического воспаления может со временем приводить к удлинению кости.

Исходя из вышеизложенного, становятся понятными и причины значительного расхождения авторов более ранних работ при оценке сроков возникновения хронического остеомиелита (от 3–4 нед. до 6 мес.). Следовательно, в современном понимании эти разногласия заключаются только в различной трактовке сущности остеонекроза, которая использовалась для определения термина «хронический остеомиелит».

Подходя к финалу второй части критического обзора, еще раз отметим, что суть первичного ОГО, в нашем понимании, заключается в следующем. В патогенезе этого вида остеомиелита, помимо возрастных особенностей анатомического строения кости, важную роль играют возрастные особенности вегетативной нервной системы ребенка, в частности, преобладание тонуса симпатической системы [19–23]. Не меньшее значение в возникновении и течении заболевания у детей принадлежит исходному состоянию таких компонентов иммунной системы, как заверченный фагоцитоз и тип иммунного ответа, окончательное формирование которых происходит к концу пубертатного периода [24, 25].

Кроме того, нельзя исключать влияние таких решающих факторов, как дремлющая, транзитная инфекция и другие аллергены, которые приводят организм ребенка в состояние гиперэргии, в частности, к нарушению адекватной реакции кровеносных сосудов, периферической и центральной нервной систем, а также соединительнотканых структур кости.

В этих условиях, согласно положению, высказанному П.Ф. Здродовским (1963), любое локальное неспецифическое раздражение, сопровождающееся функциональными или органическими нарушениями кровообращения костного мозга, может сыграть роль



пускового механизма. При этом реализуется основное условие для развития воспалительного процесса – нарушение нормальной функции органа, в том числе и кости.

Известно, что в условиях нормы в синусоидах костного мозга иногда наблюдаются замедление кровотока и его остановка на 2–3 мин., а также феномен осаждения форменных элементов крови без тенденции эритроцитов к агрегации. Возникший под влиянием внешнего раздражителя спазм сосудов усугубляет явления предстаза и стаза в системе микроциркуляции, приводит к нарушению транспорта кислорода и развитию тканевой гипоксии костного мозга, губчатого вещества и надкостницы. Таким образом, создаются условия, снижающие порог чувствительности костного мозга к наносимому раздражению (повреждению) находящейся в контакте с ним транзиторной или дремлющей инфекцией. Иными словами, основу первичного острого гематогенного остеомиелита составляет локальный прорыв тканевой резистентности, что очень близко к аллергической теории патогенеза С.М. Дерижанова.

Характерной патогенетической особенностью остеомиелита, которая отличает его от другой локальной гнойной инфекции, является глубокая заинтересованность иммунной системы в течение всего периода заболевания [15, 26, 27]. В силу этого местный остеомиелитический очаг при несвоевременной диагностике или неадекватном лечении может сопровождаться рано возникающим вторичным иммунодефицитом и, таким образом, являться входными воротами сепсиса.

Реже в клинической практике встречается метастатический (вторичный) остеомиелит, который возникает на фоне генерализованной гнойной инфекции и, таким образом, не является самостоятельным заболеванием, а представляет частное проявление сепсиса. Патогенез этого вида остеомиелита полностью соответствует сосудистой теории Боброва – Лексера, так как развивается на фоне несостоятельности антиинфекционной реактивности организма больного и нарушений гемостаза, которые способствуют возникновению инфицированных микротромбов, циркулирующих в крови. Этот процесс в конечном счете приводит к септической тромбоэмболии синусоидных капилляров костного мозга с последующим поражением их стенок и формированием гнойного процесса.

Общая схема патогенеза, течения и исходов обоих видов острого гематогенного остеомиелита в нашей трактовке представлена на рис. 2.

Метастатический остеомиелит, возникающий у септических больных с внекостной локализацией гнойных очагов, нередко носит множественный характер и сочетается с гнойными метастазами в других органах. В клинической практике этот вариант вторичного остеомиелита наиболее часто встречается у новорожденных и значительно реже – у детей старших возрастных групп.

Таким образом, принципиальная разница патогенеза первичного и вторичного видов острого гематогенного остеомиелита заключается в различиях исходного состояния организма больного, путях проникновения возбудителей в костный мозг (транзиторная или септическая бактериемия), пусковых механизмах воспаления и клинической симптоматике, которая сохраняется в течение всего периода заболевания. Вместе с тем программа развивающихся изменений в кости (как органе) и окружающих ее мягких тканях после формирования гнойного очага при обо-

их видах острого гематогенного остеомиелита подчиняется общим патологическим законам, по сути своей является одинаковой и в конечном счете предстает в виде единой гистоморфологической картины.

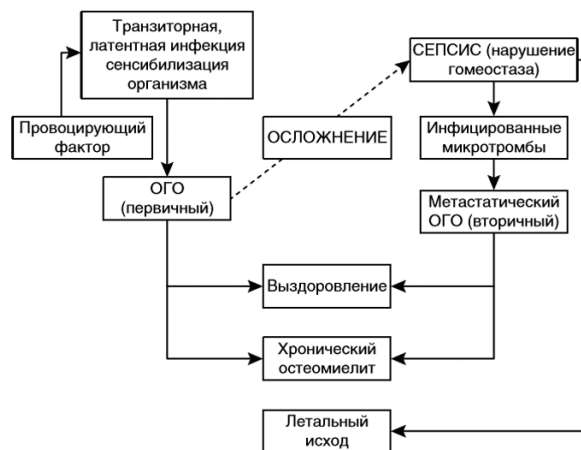


Рис. 2. Схема патогенеза, течения и исходов острого гематогенного остеомиелита

### Классификация ОГО

Острый гематогенный остеомиелит – воспаление костного мозга, протекающее с преобладанием некроза и глубокой заинтересованностью иммунной системы. Его отличает последовательное вовлечение в гнойно-некротический процесс других структур кости, окружающих ее мягких тканей.

Многообразие клинических проявлений, отсутствие единого взгляда на механизм возникновения и патогенез острого гематогенного остеомиелита за длительный период его изучения послужили поводом к созданию значительного количества классификаций. В настоящее время большинство из них имеет лишь историческое значение и не применяется в клинической практике.

В нашей стране получила всеобщее признание специалистов и используется до сих пор с различными видоизменениями классификация, предложенная в 1939 г. Т.П. Краснобаевым, который считал, что острый гематогенный остеомиелит является частным вариантом сепсиса. Автор различал три клинические формы заболевания:

- 1) динамическую (токсическую) – с крайне тяжелым течением и неблагоприятным для жизни больного прогнозом;
- 2) септико-пиемическую, протекающую с септическими метастазами во внутренние органы и другие кости, прогноз для жизни более благоприятный;
- 3) форму местных проявлений, протекающую легко и только изредка дающую метастазы.

Естественно, что в дальнейшем авторы более поздних классификаций, которые придерживались подобного взгляда на патогенез заболевания, лишь дополнили классификацию Т.П. Краснобаева путем включения в ее прокрустово ложе новых данных, касающихся динамики патоморфологических изменений, характера клинических проявлений ОГО (Гринев М.В., 1977; Ормантаев К.С., Султанбаев Т.Ж., 1979; Долецкий С.Я., 1979; Акжигитов Г.Н., 1984, и др.).

Установленные дополнительные данные послужили поводом для создания рабочей классификации, которая не противоречит МКБ 10-го пересмотра (табл.).

Общая классификация острого гематогенного остеомиелита

По генезу	По течению	Стадия	Осложнения	Последствия
Первичный	Острый Подострый	Интрамедуллярная	Сепсис	Хронический остеомиелит. Патологический перелом, вывих, подвывих. Удлинение, укорочение конечности и др.
		Экстремедуллярная	Сепсис. Местные осложнения [флегмоны, остеонекроз, эпифизит (хондрит), артрит, вывих]	
Вторичный (метастатический)	Острый	Интрамедуллярная	Местные осложнения	
		Экстремедуллярная		

Поясним некоторые положения предлагаемой классификации. Ее принципиальным отличием от других классификаций является то, что в ней в зависимости от генеза возникающего в костном мозге воспаления разграничены два различных вида острого гематогенного остеомиелита.

1. Первичный остеомиелит – острое заболевание, возникающее у практически здорового человека (ребенка) и протекающее с четко выраженными признаками местного воспалительного процесса. При этом виде острого остеомиелита первоначально поражается ткань костного мозга, а патологические изменения в сосудах (васкулит, тромбартериит, тромбоз) возникают вторично.

2. Вторичный (метастатический) остеомиелит – осложнение, которое развивается у тяжелых септических больных вследствие тромбоза микротромбами инфицированными «свободными» микротромбами. Следовательно, этот вид остеомиелита, по сути, является частным вариантом генерализованной инфекции.

В зависимости от степени выраженности клинических проявлений различают два основных варианта течения первичного остеомиелита:

1) острый, который возникает и протекает с выраженной симптоматикой заболевания;

2) подострый (торпидный), при котором заболевание первоначально протекает со слабовыраженными специфическими признаками и лабораторными данными.

Острому гематогенному остеомиелиту свойственна четкая программа последовательного распространения воспаления из костномозгового канала по естественным каналам кости за ее пределы. Это позволяет выделять важные с клинической точки зрения две стадии заболевания:

1) раннюю – интрамедуллярную, которая длится до трех суток от начала заболевания и характеризуется локализацией воспалительного процесса в пределах костномозгового канала;

2) экстремедуллярную, при которой, помимо кости, в патологический процесс вовлекаются прилежащие к ней другие анатомические структуры с характерными для этих поражений клиническими признаками.

В зависимости от своевременности диагностики и адекватности лечения острый гематогенный остеомиелит может завершиться выздоровлением больного или сопровождаться осложнениями. Осложнения подразделены на местные, свойственные экстремедуллярной стадии, и общие (сепсис), которые могут возникать

на любой стадии заболевания. В раздел местных осложнений, помимо поднадкостничных, межмышечных флегмон, реактивного и гнойного артрита, также включены эпифизит (хондрит) и остеонекроз, которые в ранних классификациях выделялись в отдельный вид (эпифизарный остеомиелит) или исход (хронический остеомиелит) заболевания. Отметим, что в целях упрощения в классификацию не включен ряд признаков, которые традиционно используются в клинической практике. В частности, не представлены этиологический фактор (вульгарная, специфическая микрофлора), локализация процесса и др.

Предлагаемая классификация позволяет выделить основные виды острого гематогенного остеомиелита и легко сформулировать диагноз. Примеры:

1) острый гематогенный остеомиелит (первичный) проксимального метафиза правой большеберцовой кости, интрамедуллярная стадия;

2) острый гематогенный остеомиелит (первичный) шейки левой бедренной кости, экстремедуллярная стадия; осложнения: тяжелый сепсис, вторичная деструктивная пневмония, правосторонний пневмоторакс;

3) ранний неонатальный сепсис. Метастатический (вторичный) остеомиелит проксимального эпифиза правой бедренной кости, осложненный гнойным артритом и патологическим вывихом правой бедренной кости.

Завершая анализ классификации, отметим, что выделение различных по своей природе и сути двух видов острого гематогенного остеомиелита целесообразно с практической точки зрения, так как позволяет более обоснованно трактовать причины диагностических и лечебных ошибок, которые лежат в основе возникающих осложнений. В связи с этим употребляемые по настоящее время термины «токсическая» и «септико-пиемическая форма» остеомиелита, в нашем понимании, следует считать устаревшими, поскольку они, по существу, отражают лишь варианты генерализованной инфекции, возникшей на почве первичного остеомиелита или сепсиса другой природы.

Многолетний опыт применения классификации подтвердил, что она проста в применении, способствует повышению диагностической настороженности врачей, помогает при обследовании больного выработать патогенетически обоснованную тактику лечения, способствует дифференцированному подходу к оценке непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов, перенесших острый гематогенный остеомиелит.

ОГО встречается далеко не редко. Согласно нашим данным, заболеваемость составляет 5,1 на 100 000 детского населения. Причем за более чем 25-летний период наблюдений она характеризовалась повышением преимущественно в летне-осеннем сезоне года (до 59,9%) и определенной цикличностью спадов и подъемов, которые через каждые 5-7 лет совпадали с холодным дождливым летом и осенью в Волго-Вятском регионе (Удмуртской Республике и Кировской области). Другой особенностью показателя заболеваемости являлось неуклонное снижение метастатического и возрастные острого (первичного) гематогенного остеомиелита.

При этом количество больных острым остеомиелитом, находившихся на стационарном лечении, в одной из серий собственных наблюдений увеличилось с 57,2 до 76,3%, в другой – до 91,3%. Соответственно, снизилось количество и общих осложнений остеомиелита в виде генерализации инфекции до 23,7% и 8,7%, больных с тяжелым сепсисом не было. Эти данные соответствуют наблюдениям [14], авторы, используя классификацию Краснобаева, также отмечают за последние десятилетия преобладание локальных форм над септико-пиемическими как 94% против 6% [28–31]. Очевидно, что эти факты невозможно объяснить влиянием на патоморфоз заболевания только естественных и экологических факторов. Несомненно, что они также обусловлены успехами науки и практического здравоохранения, которые сопровождалась повышением качества диагностики и лечения острого остеомиелита.

С практической точки зрения представляет определенный интерес возникновение при ОГО множественных очагов локализации заболевания. Естественно, что для первичного остеомиелита характерна монооссальная локализация процесса. Исключение составляют казуистические наблюдения так называемого симметричного остеомиелита, при котором одновременно поражаются одноименные метафизы. Очевидно, в этих случаях возникновение патологического очага в кости одной из конечностей приводит по типу аксон-рефлекса к сосудистым расстройствам в другой с последующей активизацией имеющейся в ней дремлющей и/или транзиторной инфекции.

Таким образом, последовательное возникновение множественного остеомиелита практически всегда свидетельствует о наличии у больного генерализованной инфекции, которая сопровождается заносом инфицированных микротромбов из остеомиелитического или другого гнойно-септического очага. На септическую природу вторичного остеомиелита также указывает частое сочетание его с метастазами в легких (60%) и внутренних органах (25%), что, по мнению некоторых авторов [17, 18, 25–27], существенно ухудшает прогноз заболевания. Вместе с тем полиоссальное поражение костей не является постоянным признаком сепсиса; так, в наших наблюдениях множественный остеомиелит был констатирован только у половины (52%) больных с генерализованной инфекцией.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Martinez-Aguilar G., Avalos-Mishaan A. et al. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004;23:70–75.
2. Красовская Т.В., Белобородова Н.В. Хирургическая инфекция у новорожденных. М.: Медицина, 1993. [Krasovskaya T.V., Beloborodova N.V. *Khirurgicheskaya infektsiya u novorozhdennykh.* Moscow: Meditsina; 1993. (In Russ.)]
3. Морозов Д.А., Филиппов Ю.В., Чеснокова Н.П. и др. Факторы риска развития генерализованных форм острого гематогенного остеомиелита у детей младшего возраста. В кн.: Остеомиелит. Ижевск, 2006. С. 171–173. [Morozov D.A., Filippov Yu.V., Chesnokova N.P. et al. *Faktory riska razvitiya generalizovannykh form ostrogo gematogennogo osteomielita u detei mladshogo vozrasta.* In: *Osteomielit.* Izhevsk, 2006. P. 171–173. (In Russ.)]
4. Бушмелев В.А., Стрелков Н.С. Острый гематогенный остеомиелит у детей: учебно-методическое пособие. Ижевск, 2004. 100 с. [Bushmelev V.A., Strelkov N.S. *Ostryi gematogennyi osteomielit u detei: uchebno-metodicheskoe posobie.* Izhevsk, 2004. 100 p. (In Russ.)]
5. Галкин В.Н., Разин М.П., Скобелев В.А., Саламайкин Н.И. Гематогенный остеомиелит у детей: учебно-методическое пособие. 2-е изд., доп. Киров, 2004. 37 с. [Galkin V.N., Razin M.P., Skobelev V.A., Salamaikin N.I. *Gematogennyi osteomielit u detei: Manual.* 2nd ed., add. Kirov, 2004. 37 p. (In Russ.)]
6. Стельмахович В.Н., Потемкин М.И., Юрков П.С. Острый гематогенный остеомиелит костей, прилегающих к тазобедренному суставу. В кн.: Диагностика и лечение гематогенного остеомиелита. Ижевск, 2000. С. 158–160. [Stel'makhovich V.N., Potemkin M.I., Yurkov P.S. *Ostryi gematogennyi osteomielit kostei, prilgayushchikh k tazobedrennomu sustavu.* In: *Diagnostika i lechenie gematogennogo osteomielita.* Izhevsk, 2000. P. 158–160. (In Russ.)]
7. Разин М.П., Стрелков Н.С., Скобелев В.А., Галкин В.Н. Основы гнойной хирургии детского возраста: учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медпрактика-М, 2012. 148 с. [Razin M.P., Strelkov N.S., Skobelev V.A., Galkin V.N. *Osnovy gnoinoi khirurgii detskogo vozrasta: Manual.* 2nd ed., reprint. and add. Moscow: Medpraktika-M; 2012. 148 s. (In Russ.)]
8. Разин М.П., Минаев С.В., Скобелев В.А., Стрелков Н.С. Неотложная хирургия детского возраста: учеб. пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 328 с. [Razin M.P., Minaev S.V., Skobelev V.A., Strelkov N.S. *Neotlozhnaya khirurgiya detskogo vozrasta: Manual.* Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 328 p. (In Russ.)]
9. Стрелков Н.С., Разин М.П. Гематогенный остеомиелит у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 160 с. [Strelkov N.S., Razin M.P. *Gematogennyi osteomielit u detei.* Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 160 p. (In Russ.)]
10. Стрелков Н.С. Патогенетические методы ранней диагностики и лечения острого гематогенного остеомиелита у детей: автореф. дис. <...> д-ра мед. наук. Уфа, 1999. 288 с. [Strelkov N.S. *Patogeneticheskie metody rannei diagnostiki i lecheniya ostrogo gematogennogo osteomielita u detei [dissertation].* Ufa; 1999. 288 p. (In Russ.)]
11. Арапова А.В., Щетинин В.Е., Карцева Е.В. и др. Особенности острого гематогенного остеомиелита у новорожденных. В кн.: Остеомиелит у детей. Ижевск, 2006. С. 9–11. [Arapova A.V., Shchetinin V.E., Kartseva E.V. et al. *Osobennosti ostrogo gematogennogo osteomielita u novorozhdennykh.* In: *Osteomielit u detei.* Izhevsk, 2006. P. 9–11. (In Russ.)]
12. Галкин В.Н., Скобелев В.А., Разин М.П., Саламайкин Н.И. Лечение острого гематогенного остеомиелита



- у детей // Материалы юбилейной конференции детских хирургов «Настоящее и будущее детской хирургии», посвященной 70-летию кафедры хирургических болезней детского возраста Российского государственного медицинского университета. М., 2001. С. 64. [Galkin V.N., Skobelev V.A., Razin M.P., Salamaikin N.I. Lechenie ostrogo gematogenogo osteomielita u detei. Materialy yubileinoi konferentsii detskikh khirurgov «Nastoyashchee i budushchee detskoj khirurgii». Moscow, 2001. P. 64. (In Russ.)]
13. Ковальчук В.И. Патогенетическое обоснование комплексного лечения острого гематогенного остеомиелита у детей раннего возраста: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Минск, 2001. 38 с. [Koval'chuk V.I. Patogeneticheskoe obosnovanie kompleksnogo lecheniya ostrogo gematogenogo osteomielita u detei rannego vozrasta [dissertation]. Minsk; 2001. 38 p. (In Russ.)]
14. Щетинин В.Е., Коровин С.А., Алейникова В.А. и др. Лечение гематогенного остеомиелита в детском возрасте. В кн.: Остеомиелит. Ижевск, 2006. С. 283–284. [Shchetinin V.E., Korovin S.A., Aleinikova V.A. et al. Lechenie gematogenogo osteomielita v detskom vozraste. In: Osteomielit. Izhevsk, 2006. P. 283–284. (In Russ.)]
15. Машков А.Е. Обоснование комплексного лечения осложненных форм гнойно-септических заболеваний у детей: автореф. дис. <...> д-ра мед. наук. М., 1998. 45 с. [Mashkov A.E. Obosnovanie kompleksnogo lecheniya oslozhnennykh form gnoino-septicheskikh zabolevanii u detei. Moscow; 1998. 45 p. (In Russ.)]
16. Разин М.П., Аксельров М.А., Минаев С.В., Махнева В.А., Скобелев В.А., Сухих Н.К. Клинико-микробиологические аспекты острого гематогенного остеомиелита в детской практике: современные особенности и оптимизация лечения // Вятский медицинский вестник. 2021. № 3(71). С. 18–22. [Razin M.P., Aksel'rov M.A., Minaev S.V., Mahneva V.A., Skobelev V.A., Suhikh N.K. Clinical and microbiological aspects of acute hematogenous osteomyelitis in pediatric practice: modern features and therapy improvement. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2021;3(71):18–22. (In Russ.)] DOI 10.24412/2220-2021-3-18-22.
17. Стельмахович В.Н., Дюков А.А., Цыренов З.Д., Шевцова Ю.А. Диагностика острого гематогенного остеомиелита позвоночника у детей. В кн.: Остеомиелит. Ижевск, 2006. С. 231–233. [Stel'makhovich V.N., Dyukov A.A., Cyrenov Z.D., Shevtsova Yu.A. Diagnostika ostrogo gematogenogo osteomielita pozvonochnika u detei. In: Osteomielit. Izhevsk, 2006. P. 231–233. (In Russ.)]
18. Якименко О.Г. Острый гематогенный остеомиелит костей тазобедренного сустава у новорожденных: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Киев, 2003. 24 с. [Yakimenko O.G. Ostryi gematogennyi osteomielit kostei tazobedrennogo sustava u novorozhdennykh [dissertation]. Kiev; 2003. 24 p. (In Russ.)]
19. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. СПб.: Фолиант, 2000. 928 с. [Mazurin A.V., Vorontsov I.M. Propedevtika detskikh boleznei. St. Peterburg: Foliant; 2000. 928 p. (In Russ.)]
20. Шарипов Н.Н., Лапиров С.Б., Давлетшин Р.И., Шарипов Т.Н. Критерий оценки опорной функции конечности после перенесенного острого гематогенного остеомиелита. В кн.: Диагностика и лечение гематогенного остеомиелита у детей. Ижевск, 2000. С. 177–178. [Sharipov N.N., Lapirov S.B., Davletshin R.I., Sharipov T.N. Kriterii otsenki opornoj funktsii konechnosti posle perenesennogo ostrogo gematogenogo osteomielita. In: Diagnostika i lechenie gematogenogo osteomielita u detei. Izhevsk, 2000. P. 177–178. (In Russ.)]
21. Граменицкий А.Б. и др. Сепсис. Ярославль, 2001. 304 с. [Gramenitsky A.B. et al. Sepsis. Yaroslavl'; 2001. 304 p. (In Russ.)]
22. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. М.: Издатель Мокеев, 2001. 368 с. [Isakov Yu.F., Beloborodova N.V. Sepsis u detei. Moscow: Izdatel' Mokeev; 2001. 368 p. (In Russ.)]
23. Караваева С.А., Немилова Т.Н., Омельченко Т.В. и др. Остеомиелит новорожденных. В кн.: Остеомиелит. Ижевск, 2006. С. 119–121. [Karavaeva S.A., Nemilova T.N., Omel'chenko T.V. et al. Osteomielit novorozhdennykh. In: Osteomielit. Izhevsk, 2006. P. 119–121. (In Russ.)]
24. Стефанин Д.В., Вельтицев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. М.: Медицина, 1996. 384 с. [Stefanii D.V., Vel'tichev Yu.E. Immunologiya i immunopatologiya detskogo vozrasta. Moscow: Meditsina; 1996. 384 p. (In Russ.)]
25. Гаврилюк В.П., Статина М.И., Северинов Д.А., Машошина Л.О. Иммунные и метаболические нарушения при остром гематогенном остеомиелите у детей // Вятский медицинский вестник. 2022. № 1(73). С. 90–96. [Gavrilyuk V.P., Statina M.I., Severinov D.A., Mashoshina L.O. Immune and metabolic disorders in acute hematogenous osteomyelitis in children. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2022;1(73):90–96. (In Russ.)] DOI 10.24412/2220-7880-2022-1-90-96.
26. Семакин А.С., Разин М.П., Минаев С.В., Аксельров М.А. и др. Современные особенности течения гнойно-септических заболеваний у детей и место иммунозаместительной терапии в их комплексном лечении // Вятский медицинский вестник. 2020. № 2(66). С. 9–13. [Semakin A.S., Razin M.P., Minaev S.V., Aksel'rov M.A. et al. Recent peculiarities in the treatment course of purulent septic diseases in children and the role of immunoreplacement therapy in their complex management. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2020;2(66):9–13. (In Russ.)] DOI 10.24411/2220-7880-2020-10073.
27. Минаев С.В., Филиппева Н.В., Лескин В.В., Щетинин Е.В., Голубева М.В. и др. Микробиологический спектр возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний у детей многопрофильного стационара // Медицинский Вестник Северного Кавказа. 2018. Т. 13. № 1. С. 112–114. [Minaev S.V., Filip'yeva N.V., Leskin V.V., Shchetinin E.V., Golubeva M.V. et al. Microbiological spectrum of pyoinflammatory diseases causative agents in children at a multi-speciality hospital. *Medical Newsletter of North Caucasus*. 2018;13(1):112–114. (In Russ.)] DOI: 10.14300/mnnc.2018.13032.
28. Разин М.П., Юсупов Ш.А., Шамсиев Я.А., Минаев С.В., Аксельров М.А., Агалакова Т.В., Семакин А.С., Тимофеев С.И. Особенности течения гнойно-септических заболеваний у детей в сообществе независимых государств: многоцентровое исследование. // Вятский медицинский вестник. 2021;4(72):18–22. DOI 10.24412/2220-2021-4-18-22.
29. Минаев С.В., Моторина Р.А., Лескин В.В. Комплексное лечение острого гематогенного остеомиелита у детей // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2009. № 8. С. 41–44. [Minaev S.V., Motorina R.A., Leskin V.V. Kompleksnoe lechenie ostrogo gematogenogo osteomielita u detei. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2009; 8: 41–44. (In Russ.)]
30. Стрелков Н.С., Кирьянов Н.А., Шкляев П.О. Особенности патоморфологии и минерального состава костной ткани при экспериментальном остеомиелите // Медицинский Вестник Северного Кавказа. 2015. Т.10. №4. 415–418. [Strelkov N.S., Kir'yanov N.A., Shklyayev P.O. Features of pathomorphology and mineral composition of bone tissue in experimental osteomyelitis. *Medical Newsletter of North Caucasus*. 2015;10(4):415–418. (In Russ.)]

31. Минаев С.В., Филиппева Н.В., Лескин В.В., Загуменнова И.Ю., Ростова Н.П. и др. Применение лучевых методов в диагностике острого гематогенного остеомиелита у детей. Доктор.Ру. 2018. № 5(149). С. 32–36. [Minaev S.V.,

Filip'yeva N.V., Leskin V.V., Zagumennova I. Yu., Rostova N.P. et al. Radiological Methods in Diagnostics of Acute Haematogenous Osteomyelitis in Children. *Doctor.Ru*. 2018;5(149): 32–36. (In Russ.) DOI: 10.31550/1727-2378-2018-149-5-32-36.

УДК 616.61-089.881

DOI 10.24412/2220-7880-2023-1-110-114

## ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕФРОПТОЗА У ДЕТЕЙ

*Тен Ю.В., Метальников А.И., Фролкова К.Р.*

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия (656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40), e-mail: rector@agmu.ru

Статья посвящена анализу современных данных отечественной и зарубежной литературы о способах оперативного лечения нефроптоза, в том числе у подростков (детей). Проблема нефроптоза и его лечения у детей остается одной из самых актуальных в современной урологии. Это связано с высокой частотой встречаемости данной патологии и социальной значимостью, так как осложненные случаи нефроптоза резко ухудшают качество жизни детей, а в дальнейшем и взрослых. Основным методом лечения нефроптоза и его осложнений является оперативное вмешательство. Все существующие на сегодня способы эндохирургической коррекции нефроптоза практически по всем техническим моментам дублируют «открытые» способы нефропексии. Естественно, наряду с бесспорными преимуществами, которыми являются меньшая травматичность и более высокая косметическая эффективность, патогенетически обоснованные недостатки остаются прежними: отсутствие физиологической подвижности почки и развитие нефросклероза. Многие распространенные способы нефропексии не учитывают в полной мере фактора роста и особенности детского организма. Изложенные данные определяют актуальность поиска нового, обоснованного патогенетически способа нефропексии, исключающего существующие недостатки.

Ключевые слова: нефроптоз, детский организм, нефропексия, оперативное лечение, методы нефропексии.

## SURGICAL TREATMENT OF NEPHROPTOSIS IN CHILDREN

*Ten Yu.V., Metal'nikov A.I., Frolova K.R.*

Altai State Medical University, Barnaul, Russia (656038, Barnaul, Lenin Ave., 40), e-mail: rector@agmu.ru

The article presents analysis of current national and foreign literature on surgical treatments of nephroptosis in children. The problem of nephroptosis and its treatment in children remains one of the most pressing in modern urology due to its high incidence and social significance, since complicated cases of nephroptosis worsen the quality of life. Surgery is the main method of treating nephroptosis and its complications. All the existing methods of endosurgical procedures of nephroptosis closely duplicate the open nephropexy. There are advantages (minor trauma and higher cosmetic efficiency) and disadvantages, as well (lack of displacement of the kidney and development of nephrosclerosis). Many common methods of nephropexy do not fully take into account the growth factor and peculiar features of the child's body. To conclude, it is necessary to search for a new, pathogenetically grounded, approach to nephropexy.

Keywords: nephroptosis, children's organism, nephropexy, operative treatment, methods of nephropexy.

Нефроптоз – состояние, характеризующееся патологической подвижностью почки относительно своего анатомического положения, при котором почка выходит из своего ложа, представленного связочным аппаратом и капсулами. Различают «фиксированный нефроптоз», который характеризуется постоянной фиксацией в патологическом положении, и «блуждающую почку», или «патологическую подвижность» почки, что подразумевает высокую подвижность органа с возможностью легкого перемещения в разных плоскостях [1].

Возрастных ограничений для этой патологии нет: патологическая подвижность почек может быть определена как во взрослом [2–4], так и в детском [5] возрасте. Частота нефроптоза у детей составляет 4,7%

среди пациентов с урологической патологией [6]. В популяции больных с патологией почек частота дистопии и нефроптоза не превышает 18%. Встречаемость патологии положения почки у детей в возрасте от 11 до 14 лет составляет 67,5%, в возрасте от 3 до 10 лет – 32,5% [7]. Хотелось бы отметить высокий процент пациентов 17–40 лет, не получивших адекватной диагностики и лечения нефроптоза в детском возрасте и имеющих ряд проблем с социальной активностью, физической нагрузкой и, как следствие, с работоспособностью [4]. Порой страдают и репродуктивные функции на фоне осложнений нефроптоза, в основном пиелонефрита, обусловленного нарушением уродинамики и пассажа мочи. Существует мнение, что каждую патологию, имеющую возможность оперативного лечения, необходи-

мо прооперировать по факту выявления, не дожидаясь возникновения осложнений, будь то водянка оболочек яичка, грыжа, варикоцеле, нефроптоз и пр. Ведь оттягивание сроков оперативного лечения, обусловленного отсутствием показаний в виде скудности осложнений, зачастую приводит к более тяжелой клинической картине с необратимыми изменениями в структуре органов, а при тяжелых случаях – и к инвалидизации пациента. Что касается нефроптоза, доля «запущенных» случаев, повлекших инвалидизацию, составляет 25,8–82,9% от общего числа наблюдений [8].

Возникновение осложнений патологически подвижной почки характеризуется появлением:

- гидронефроза как следствия нарушения уродинамики;
- ренальной гипертензии как следствия нарушения гемодинамики;
- форникального кровотечения как следствия резкого изменения внутрилоханочного давления;
- нарушения лимфодинамики;
- пиелонефрита [9–11].

Пиелонефрит выявляется у 11,5–44,8% больных из числа всех пациентов с патологической подвижностью почек [12].

В.М. Державин с соавт. отмечали, что настораживающим моментом крайнего варианта нефроптоза в 20% случаев является бессимптомность течения [13]. Клиническая картина нефроптоза манифестирует лишь в пубертатный период и проявляется болями в животе, обусловленными нарушениями почечной гемодинамики вследствие повреждения почечных сосудов и фиброзной капсулы почки, транзиторной гипертензией и мочевым синдромом. Р.Ф. Акберов с соавт. основополагающей задачей считают необходимость своевременной диагностики заболевания и его адекватного лечения на ранних стадиях у детей [14].

Ведущую роль в первичной диагностике патологически подвижной почки в настоящий момент играет ультразвуковой метод диагностики, за счет чего значительно выросла выявляемость патологии среди педиатрических пациентов [15, 16]. Распространенность данного заболевания, выраженность субъективных проявлений, возникающие осложнения и порой необратимые последствия подчеркивают актуальность этой проблемы [17].

Активное освоение эндовидеохирургических способов оперативного лечения в различных областях медицины в конце XX века наложило существенный отпечаток на развитие урологии и хирургии, что дало возможность проведения малоинвазивных вмешательств при нефроптозе [18]. В 1993 г. D.A. Urban выполнил лапароскопическую нефропексию пациентке с симптоматическим нефроптозом [19]. В 90-х гг. XX века с развитием и внедрением технологий лапароскопической хирургии, а также в результате совершенствования сетчатых имплантатов были предприняты успешные попытки совместить лапароскопический доступ и использование проленовой сетки для фиксации почки [18, 20].

Сложность выполнения нефропексии обусловлена большим количеством требований, таких, как максимальная атравматичность по отношению к капсуле почки, сохранение ее физиологической подвижности, предотвращение возникновения некротических и склеротических изменений тканей, окружающих почку, снижение вероятности возникновения рецидивов [21, 22].

Наибольшую распространенность на территории нашей страны в начале XX столетия имел метод нефропексии, предложенный С.П. Федоровым (1923). Метод заключается в фиксации «петлевыми» швами между собой двенадцатого ребра и рассеченной по наружному краю фиброзной капсулы почки. Усиление фиксации достигается за счет образовавшихся спаек у нижнего полюса почки после установки марлевого тампона. С течением времени с целью совершенствования результатов оперативного лечения метод Федорова приобретал множество вариаций нефропексии за капсулу, большинство из которых положительно оценивались в динамике. Несмотря на это, с течением времени и в результате освоения новых методик все больше авторов отмечали отрицательную динамику с возникновением нежелательных осложнений, которые наблюдались в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, что привело к постановке вопроса о неэффективности методики в целом [23].

Самой физиологичной нефропексией стал способ по Ривуару в модификации по Пытелю – Лопаткину, наиболее часто применяющийся в том числе и в детской хирургии. Значимым отличием данного метода является формирование фиксирующего аппарата для почки из лоскута, выкроенного из подвздошно-поясничной мышцы, путем проведения его через сформированный субкапсулярный тоннель. Почка фиксируется мышечным лоскутом по типу «гамачка». Данный способ имеет ряд недостатков: ограничение физиологической подвижности органа, развитие нефросклероза, возможный разрыв фиброзной капсулы почки, большая вероятность рецидива. Несмотря на это, данный метод получил широкое распространение на территории нашей страны и за ее пределами.

На данный момент главное место в лечении нефроптоза у ребенка занимают эндовидеохирургические методы нефропексии.

А.В. Антонов [24] считает лучшим вариантом хирургического лечения больных с нефроптозом способ лапароскопической нефропексии за переднюю поверхность нижнего полюса правой почки с применением проленовой сетки, аргументируя это простотой операции, ее анатомичностью, а также возможностью конкретно просчитать примерную подвижность почки после операции за счет минимизации объема травмируемых тканей. Суть операции заключается в том, что производится вскрытие брюшины и заднего листка почечной фасции с целью выделения всего нижнего полюса почки и внутренней поверхности *musculus quadratus lumborum* и *musculus psoas*. Важным моментом, по мнению автора, является визуализация и выделение мышечных волокон из мышечной фасции в месте предполагаемой фиксации проленовой сетки. Последняя фиксируется скрепками к мышцам и к капсуле передней поверхности почки в области нижнего полюса. Операция завершается «укрытием» брюшинной области вмешательства – «перитонизацией». С целью предотвращения излишнего контакта сетки с кишкой и образования кишечной непроходимости сетка полностью укутывается брюшиной путем соединения скрепками. Дренажи в место оперативного вмешательства не устанавливаются. После удаления газов из брюшной полости и извлечения инструментов троакарные раны ушиваются. Длительность оперативного лечения составляет примерно сорок минут.



Автор акцентирует внимание на необходимости избегать соприкосновения мочеточника с сеткой путем прокладки жировой ткани между мочеточником и сеткой, что может привести к развитию стриктуры.

Послеоперационный период предусматривает ограничение физической активности и ношение бандажа в течение двух-трех недель. Существующий риск возникновения осложнений (один случай из 114 наблюдений при контрольном послеоперационном обследовании через три месяца имел осложнения в виде гидронефроза с афункцией почки и последующим ее удалением, и авторы связывают его с погрешностью в технике операции) ставит под сомнение использование данной методики у детей. Кроме того, применение инородного материала, в данном случае проленовой сетки, возникновение возможных технических трудностей в фиксации почки именно к мышце, вероятность рецидива и осложнений при выполнении данной методики в виде стриктуры мочеточника, необходимость ношения бандажа в послеоперационном периоде – все это делает невозможным использование данной методики в детском возрасте.

Методики совершенствуются, о чем свидетельствуют патенты на изобретения, одним из которых является метод эндоскопической нефропексии у детей Т-образным полипропиленовым лоскутом. Способ подразумевает лапароскопическое лечение нефроптоза, при котором брюшина вскрывается над местом предполагаемого расположения верхнего полюса почки, и капсула почки отделяется от паранефральной клетчатки. С целью формирования канала полипропиленовая сетка выкраивается в виде буквы «Т». Для фиксации сетчатого протеза при лапароскопическом и открытом грыжесечении нижний край сетки степлером крепится к капсуле почки в проекции средней трети, почку перемещают к месту предполагаемой фиксации. Верхний край выкроенной ранее сетки фиксируется к диафрагмальной поверхности париетальной брюшины. Операция завершается восстановлением целостности париетальной брюшины. За счет использования Т-образного трансплантата достигаются увеличение площади соприкосновения с брюшиной и жесткая фиксация органа. Преимуществом данного способа является продолжительность оперативного вмешательства – примерно 25 минут. Активизация пациентов с возможностью вертикализации в бандаже на вторые сутки и с последующей выпиской на седьмые сутки после оперативного лечения является неотъемлемым преимуществом. При оценке отдаленных результатов данного способа нефропексии через 6 месяцев у всех пяти пациентов оперированная почка находилась в пределах физиологической нормы независимо от смены положения тела (лежа, стоя) [25].

Хочется отметить, что использование синтетических имплантов в детской практике не всегда дает предсказуемый результат, что связано с продолжением роста ребенка. Об этом свидетельствуют данные гистологии, полученные в ходе экспериментального исследования: при использовании полиэфирной сетки отмечается склонность к трансформации фазы пролиферации в хронический воспалительный процесс, а преимущественное и статистически достоверное преобладание стромальных клеток свидетельствует о возможном процессе фибропластического характера, который может прогрессировать в паранефральный фиброз [26]. И, как следствие, суще-

ствует возможность развития болезни Ормонда, что приводит к сдавлению мочеточника с нарушением оттока мочи.

Еще один способ лечения нефроптоза у детей, включающий фиксацию почки посредством эндовидеоскопии, предполагает фиксацию почки в физиологическом положении довольно интересным способом: без дополнительной перитонизации верхний полюс органа фиксируют двумя клипсами к диафрагме, а под нижний полюс почки вводят взвесь талька [27]. Игла постепенно извлекается, при введении суспензии создается подковообразная зона в межфасциальном паранефральном пространстве, соответствующая изгибу нижнего полюса почки. Патогенетическое обоснование данного способа нефропексии заключается в том, что почка надежно фиксируется в физиологическом положении двумя наводящими швами за капсулу почки к диафрагме в течение 12–18 суток (в дальнейшем происходит прорезывание швов). Сформированная за это время фиброзная ткань в паранефральной клетчатке, в зоне введения склерозанта, надежно препятствует патологическому смещению почки. Развивающаяся при этом зона склероза не выходит за пределы паранефральной клетчатки и не затрагивает паренхиму органа и капсулу почки [28]. Учитывая фиксацию почки только в одной плоскости, нельзя исключать возникновения рецидивов. Помимо этого, не исследован риск возникновения талькоза, приводящий к воспалению с последующим образованием спаек и гранулем.

Описан способ перкутанной нефропексии, основанный на фиксации почки рубцами, формирующимися при чрескожной нефростомии в месте постановки нефростомического дренажа. Сторонники этого способа лечения патологически подвижной почки утверждают об эффективности данного хирургического метода лечения нефроптоза [28, 29]. В 2000 году А. Munim, Е. Holman, Cs. Toth в 88,2% случаев получили удовлетворительный результат при выполнении 51 перкутанной нефростомической фиксации почки пациентам с симптоматическим нефроптозом [30].

## Заключение

При изучении современной специальной литературы, посвященной оперативной коррекции нефроптоза, можно заключить, что на сегодня очень мало работ содержат актуальную (не позднее пяти-десяти лет) информацию об оперативном лечении нефроптоза у детей. Возможно, это связано с низкой выявляемостью нефроптоза на фоне не всегда четкой клинической картины, в результате чего манифестация заболевания приходится на взрослый возраст. Хотя необратимых изменений в почках в результате нефроптоза возможно избежать при своевременном лечении в детском возрасте. В подростковом возрасте проблемы с артериальным давлением в первую очередь связывают с вегетососудистыми нарушениями, и лишь в редких случаях предполагают ренальную гипертензию. При рецидивирующих болях в животе акцент делают на органы пищеварения, порой упуская из внимания вероятность нефроптоза. Пиелонефриты, вызванные нарушением пассажа мочи в патологически опущенной почке, в основном связывают с рецидивирующей инфекцией мочевой системы, не углубляясь в ее этиологию. Возможно, стоит уделить большее внимание диагностике и лечению нефроптоза в детском возрасте с целью уменьшения необратимых патологических

изменений в почках во взрослом возрасте, так же как мы не ждем орхопатии в детском возрасте при выявлении варикоцеле, гидроцеле и прочих патологий, а оперируем их.

Так как до сих пор все предложенные современные методы, в том числе и с применением эндовидеохирургии, наследуют прежние несовершенства (риск отсутствия физиологической подвижности почки, развитие нефросклероза, возникновение послеоперационных воспалительных осложнений на фоне использования фиксирующих трансплантатов), сохраняется актуальность поиска лишнего недостатков способа нефропексии у детей.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Урология: национальное руководство / Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с. [Lopatkin N.A., editor. *Urologiya: National Leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1024 p. (In Russ.)]
2. Нефрология: руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2000. 688 с. [Tareeva I.E., editor. *Nefrologiya: Medical Guide*. 2nd ed. Moscow: Meditsina; 2000. 688 p. (In Russ.)]
3. Пытель А.Я., Пытель Ю.А. Рентгенодиагностика урологических заболеваний. М.: Медицина, 1966. 19 с. [Pytel' A.Ya., Pytel' Yu.A. *Rentgenodiagnostika urologicheskikh zabolevanii*. Moscow: Meditsina; 1966. 19 p. (In Russ.)]
4. Урология / Под ред. Н.А. Лопаткина. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. 519 с. [Lopatkin N.A., editor. *Urologiya*. 5th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2002. 519 p. (In Russ.)]
5. Голощапов А.М., Семенов Б.В. Нефроптоз у детей // Тезисы докладов ко II пленуму Правления Всероссийского общества урологов (г. Саратов, 10–11 октября 1968 г.). Л., 1968. С. 55–57. [Goloshchapov A.M., Semenov B.V. *Nefroptoz u detei*. Tezisy dokladov ko II plenumu Pravleniya Vserossiiskogo obshchestva urologov (Saratov, October 10–11, 1968). Leningrad; 1968. P. 55–57. (In Russ.)]
6. Севрюков Ф.А. и др. Нефроптоз: диагностика, лечение, профилактика. Н. Новгород: Изд-во НижГМА, 2015. 55 с. [Sevryukov F.A. et al. *Nefroptoz: diagnostika, lechenie, profilaktika*. Nizhny Novgorod: NizhGMA; 2015. 55 p. (In Russ.)]
7. Соловьев А.А., Тетьев И.Г., Подкаменев В.В., Урусов В.А. Нефроптоз у детей. Иркутск: Изд-во Иркутского университета, 1997. 141 с. [Solov'yev A.A., Tet'yev I.G., Podkamenev V.V., Urusov V.A. *Nefroptoz u detei*. Irkutsk: Izdatel'stvo Irkutskogo universiteta; 1997. 141 p. (In Russ.)]
8. Князев Ш.М. К методике хирургического лечения нефроптоза: автореф. дис. <...> канд. мед. наук: 14.00.27, 14.00.40. Нальчик, 2001. 28 с. [Knyazev Sh.M. *K metodike khirurgicheskogo lecheniya nefroptoza* [dissertation]. Nalchik; 2001. 28 p. (In Russ.)]
9. Татевосян А.С., Тонян А.Г., Халафян А.А. Патогенетические аспекты осложненного течения патологической подвижности почки // Урология. 2013. № 2. С. 24–27. [Tatevosyan A.S., Tonyan A.G., Khalafyan A.A. *Patogeneticheskie aspekty oslozhnennogo techeniya patologicheskoi podvizhnosti pochki*. *Urologiya*. 2013; 2: 24–27. (In Russ.)]
10. Подзолков В.И., Родионов А.В. Суточное мониторирование артериального давления в диагностике артериальной гипертензии, связанной с нефроптозом // Клиническая медицина. 2006. № 84 (2). С. 65–67. [Podzolkov V.I., Rodionov A.V. *Daily monitoring of blood pressure in the diagnosis of hypertension associated with nephroptosis*. *Klinicheskaya meditsina*. 2006; 84 (2): 65–67. (In Russ.)]
11. Волкова В.С. Гемо- и уродинамические осложнения нефроптоза (патогенез, симптоматология, диагностика, лечение). М.: Медицина, 1977. 22 с. [Volkova V.S. *Gemo- i urodynamichekie oslozhneniya nefroptoza (patogenez, simptomatologiya, diagnostika, lechenie)*. Moscow: Meditsina; 1977. 22 p. (In Russ.)]
12. Крылов В.П., Ляшенко А.П. Нефроптоз и его клинические проявления // Клиническая медицина. 1981. Т. 53. № 1. С. 66–70. [Krylov V.P., Lyashenko A.P. *Nefroptoz i ego klinicheskie proyavleniya*. *Klinicheskaya meditsina*. 1981;53(1): 66–70. (In Russ.)]
13. Державин В.М., Вишневецкий Е.Л., Абдурахманов Х.И., Казанская И.В.; отв. ред. В.С. Кононов. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей. Бишкек: Илим, 1991. 279 с. [Derzhavin V.M., Vishnevskii E.L., Abdurakhmanov Kh.I., Kazanskaya I.V.; executive editor V.S. Kononov. *Puzyrno-mochetochnikovyi reflyuks u detei*. Bishkek: Ilim; 1991. 279 p. (In Russ.)]
14. Акберов Р.Ф., Ахунзянов А.А., Жернаков С.В. Нефроптоз у детей // Казанский медицинский журнал. 2000. Т. 81. № 1. С. 53–55. [Akberov R.F., Akhunzyanov A.A., Zhernakov S.V. *Nefroptoz u detei*. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2000;81(1): 53–55. (In Russ.)]
15. Краснова Т.В. Оценка нарушений гемодинамики при нефроптозе с помощью ультразвуковой доплерографии: автореф. дис. <...> канд. мед. наук: 14.00.19. М., 2000. 25 с. [Krasnova T.V. *Otsenka narushenii gemodinamiki pri nefroptoze s pomoshch'yu ul'trazvukovoi dopplerografii* [dissertation]. Moscow; 2000. 25 p. (In Russ.)]
16. Siegel C. Changes of renal blood flow in nephroptosis: assessment by color Doppler imaging, isotope renography and correlation with clinical outcome after laparoscopic nephropexy. *J. Urol*. 2005; 173 (6): 2024.
17. Мамедов Х.Х. Патогенетическое обоснование хирургического лечения нефроптоза: автореф. дис. <...> канд. мед. наук: 14.01.17, 14.01.23. М., 2017. 29 с. [Mamedov Kh.Kh. *Patogeneticheskoe obosnovanie khirurgicheskogo lecheniya nefroptoza* [dissertation]. Moscow; 2017. 29 p. (In Russ.)]
18. Крапивин Б.В., Давыдов А.А., Шульц В.Е. и др. Сравнительные ближайшие результаты открытой и лапароскопической нефропексии при симптоматическом нефроптозе // Эндоскопическая хирургия. 2001. № 4. С. 14–16. [Krapivin B.V., Davydov A.A., Shul'ts V.E., et al. *Comparative immediate results of open and laparoscopic nephropexy in symptomatic nephroptosis*. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2001;4:14–16. (In Russ.)]
19. Urban D.A. et al. Laparoscopic nephropexy for symptomatic nephroptosis: initial case report. *J. Endourol*. 1993;7:27–30.
20. Rehman J., Hoenig D.M. Laparoscopic nephropexy. *J. Endourol*. 2000; 14 (10): 881–887.
21. Керимов А.Б. и др. Рациональные методы хирургического лечения при нефроптозе // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2002. Т. 161. № 1. С. 99–102. [Kerimov A.B., et al. *Rational methods of surgical treatment for nephroptosis*. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2002;161(1):99–102. (In Russ.)]
22. Tunc L., Yesil S., Guneri C., Biri H., Ure I., Bozkirli I. The use of polymer clips in transperitoneal laparoscopic nephropexy. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech*. 2008; 18 (1): 124–126.
23. Чухриенко Д.П., Люлько А.В. Нефроптоз. Киев: Здоров'я, 1969. 183 с. [Chukhrienko D.P., Lyul'ko A.V. *Nefroptoz*. Kiev: Zdorov'ya; 1969. 183 p. (In Russ.)]

24. Антонов А.В. Эндовидеохирургическое лечение нефроптоза // Урологические ведомости. 2013. Т. 3. № 2. С. 35–40. [Antonov A.V. Endovideosurgical treatment of nephroptosis. *Urologicheskie vedomosti*. 2013;3(2): 35–40. (In Russ.)]

25. Яновой В.В., Носков А.В., Цепелев К.А. Метод эндовидеохирургического лечения нефроптоза у детей // Якутский медицинский журнал. 2010. № 4. С. 60–62. [Janovoj V.V., Noskov A.V., Tsepelev K.A. Method of endovideosurgical treatment of nephroptosis in children. *Yakutskii meditsinskii zhurnal*. 2010;4:60–62. (In Russ.)]

26. Абатов Н.Т. и др. Сравнительная оценка применения различных имплантов при нефропексии в экспериментальном исследовании // Медицина и экология. 2018. № 1. С. 116–122. [Abatov N.T. et al. Comparative evaluation of the use of various implants in nephropexy in an experimental study. *Meditsina i ekologiya*. 2018;1:116–122. (In Russ.)]

27. Бабич И.И., Нелюбин А.В., Чепурной Г.И. Патент РФ № 2154998. Способ лечения нефроптоза у детей: заявл. 29.07.1999; опубл. 27.08.2000. [Babich I.I., Nelyubin

A.V., Chepurnoi G.I. Patent RUS № 2154998. Date of publ. 27.08.2000. *Sposob lecheniya nefroptoza u detei*. (In Russ.)). Доступно по: URL: <https://www.freepatent.ru/patents/2154998> Ссылка активна на 31.10.2022.

28. Баженов И.В., Зырянов А.В., Мирошниченко В.В. Микрохирургическая ретроперитонеоскопическая нефропексия. Достижения и перспективы развития урологии // Материалы юбилейной научно-практической конференции. Екатеринбург, 2000. С. 46–47. [Bazhenov I.V., Zyryanov A.V., Miroshnichenko V.V. Mikrokhirurgicheskaya retroperitoneoskopicheskaya nefropeksiya. Dostizheniya i perspektivy razvitiya urologii. Materialy yubileinoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Ekaterinburg; 2000. P. 46–47. (In Russ.)]

29. Castillo R.M. Percutaneous nephropexy in the treatment of renal ptosis. *Arch. Esp. Urol.* 1999; 52 (3): 250–256.

30. Munim K.A., Holman E., Toth Cs. Percutaneous Nephropexy. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2000;34(3):157–161.

УДК 616.71-018.46-002.2-07-089

DOI 10.24412/2220-7880-2023-1-114-119

## ХРОНИЧЕСКИЙ ОСТЕОМИЕЛИТ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

<sup>1</sup>Трушин П.В., <sup>2</sup>Разин М.П.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52), e-mail: [tpv1974@rambler.ru](mailto:tpv1974@rambler.ru)

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112.), e-mail: [mprazin@yandex.ru](mailto:mprazin@yandex.ru)

Хронический остеомиелит трубчатых костей – актуальная проблема и общей, и детской хирургии. Остаточные костные полости, которые формируются в процессе течения гнойно-воспалительных процессов в костной ткани, проявляются не только местными признаками, но и изменениями со стороны всего организма. Учитывая, что очень часто хроническим остеомиелитом страдают люди молодого и трудоспособного возраста, все это становится не только медицинской, но и социальной проблемой. Данный обзор литературы содержит информацию о современных представлениях об этиологии, патогенезе и способах лечения хронического остеомиелита трубчатых костей. Рассмотрены существующие варианты оперативного пособия и современные (рассасывающиеся и нерассасывающиеся) костнозамещающие компоненты, используемые для пломбировки остаточных костных полостей. Проанализирован литературный опыт успешности их применения.

Ключевые слова: хронический остеомиелит, секвестр, пластика.

## CHRONIC OSTEOMYELITIS OF TUBULAR BONES: MODERN VIEW ON THE PROBLEM

<sup>1</sup>Trushin P.V., <sup>2</sup>Razin M.P.

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia (630091, Novosibirsk, Krasny Ave., 52), e-mail: [tpv1974@rambler.ru](mailto:tpv1974@rambler.ru)

<sup>2</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: [mprazin@yandex.ru](mailto:mprazin@yandex.ru)

Chronic osteomyelitis of tubular bones is an urgent problem in both general and pediatric surgery. Residual bone cavities that are formed during purulent process in the bone tissue are manifested not only by local signs, but also by changes in the whole organism. Taking into consideration that chronic osteomyelitis very often affects young and working-age people, all this becomes both a medical and a social problem. This literature review contains information on modern aspects of etiopathogenesis and treatment methods for chronic osteomyelitis of tubular bones. The existing options of surgical treatment and modern bone-replacing (absorbable and non-absorbable) components used for filling residual bone cavities are discussed. The experience of their successful application is analyzed.

Keywords: chronic osteomyelitis, sequestration, plastic.



Согласно исследованиям Всемирной организации здравоохранения, пациенты с гнойными осложнениями – это одна треть от числа всех хирургических больных. В общей структуре причин опорно-двигательных нарушений у взрослого населения 6,5% принадлежит остеомиелиту [1, 2]. Остеомиелит составляет до 10% случаев от всех гнойно-воспалительных заболеваний, а рецидивы заболевания удерживаются на уровне 10–40% [3–7]. При стационарном лечении посттравматический остеомиелит становится итогом до половины случаев от числа всех леченных открытых переломов, а сепсис как причина смерти при обострении хронического остеомиелита составляет 8,9% [8, 9]. Более 70% больных остеомиелитом на неопределенно долгое время теряют трудоспособность [10]. Частота ампутаций при гнойно-септических осложнениях остается высокой и может составлять от 1,6% до 16,75% [11, 12]. Хронический остеомиелит, таким образом, стал серьезной социальной и санитарно-гигиенической проблемой [10, 13, 14].

Остеомиелит можно рассматривать как инфекционный воспалительный процесс, который поражает все элементы кости. Он носит острый или хронический характер и сопровождается формированием гнойно-некротических очагов в костях [2, 15–18].

Возникновение остеомиелита связано с проникновением в костный мозг микробов, среди которых золотистому стафилококку принадлежит ведущая роль [19, 20]. Этиологическим фактором при хроническом остеомиелите является стафилококк (до 85%), либо в монокультуре, либо в ассоциации с одним или несколькими видами бактерий, главным образом грам-отрицательных [21–25, 19]. Чаще всего выделяется ассоциация полирезистентных микроорганизмов [26]. В зависимости от способов проникновения микробов в кость различают отдельные виды остеомиелита. На практике распространены различные классификации, в которых выделяются: гематогенный, огнестрельный, посттравматический (неогнестрельный), послеоперационный, пострадиационный и др. остеомиелиты [27, 28]. Патогенез хронического остеомиелита базируется на сочетании факторов механического повреждения с нарушением микроциркуляции в зоне поражения и собственно микробной агрессией, которые усугубляют друг друга. Разрушение костей во время остеомиелита приводит к формированию некротических масс, в которые плохо проникают антибиотики, что создает предпосылки для рецидива инфекции [29]. Основу патоморфологических изменений при хроническом остеомиелите составляет комплекс травматических, ишемических, инфекционно-воспалительных и репаративных изменений в кости и параоссальных мягких тканях [30]. Длительное течение хронического нагноительного процесса вызывает в организме выраженное нарушение гемостаза, явления гиперкоагуляции, ведущие к тромбозам, и изменения тканевой микроциркуляции, замедляющие процессы регенерации и отграничения воспалительного очага [31, 32]. Считается, что возникающая при этом хроническая гипоксия тканей и наличие бактериального агента служат причинами иммуносупрессии и, как следствие, синдрома системной воспалительной реакции [33, 34].

Клинические проявления хронического остеомиелита зависят от объема деструкции кости, наличия свища и других осложнений. Вне периода обострения состояние больных может быть вполне удовлетворительным, а заболевание – ничем себя не проявлять.

Одним из основных методов диагностики хронического остеомиелита является рентгенологический [35]. В последнее время широко используется мультиспиральная компьютерная томография [36]. В ряде зарубежных работ последнего десятилетия указывается на необходимость обследования больных хроническим остеомиелитом методом позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой [37]. Рентгенологически хронический остеомиелит характеризуется:

- нарастанием пролиферативного оссифицирующего процесса и сформировавшейся местной патологической структурой;
- формированием костных секвестров, окруженных плотными склерозированными стенками секвестральной капсулы;
- вдоль кости отмечается утолщенная полоска надкостницы, сливающаяся в однородную структуру с корковым веществом;
- поперечник кости местами увеличивается, костномозговой канал суживается, иногда до полной облитерации [13].

Лечение представляет собой длительный, многоэтапный и достаточно тяжелый для пациента процесс, при этом нужного клинического результата удается добиться далеко не всегда. Трудность лечения этой патологии обусловлена снижением защитных сил организма, высокой вирулентностью часто резистентных к антибиотикам форм микроорганизмов, развивающихся в очаге поражения, нарушениями крово- и лимфообращения в поврежденном сегменте, рубцовым перерождением и атрофией мышц, трофическими нарушениями кожи. Также формируются вторичные иммунодефицитные состояния [38].

Костная раневая инфекция после различных видов погружного остеосинтеза при закрытых переломах костей наблюдается у 2–5% больных, нагноение мягких тканей в области спиц после компрессионного остеосинтеза – у 18–41,5%, спицевой остеомиелит – у 2,7–6,4% больных, рецидивы после радикальных операций возникают у 10–30% пациентов [39].

В результате наличие инфекционного очага сдерживает проведение восстановительной операции, в поврежденной конечности происходят необратимые анатомические и функциональные нарушения.

Определенные успехи в лечении больных хроническим остеомиелитом достигнуты при пломбировании секвестральной полости биологическими тканями: мышцей, костью, клеем и т.п. [40, 41]. Однако используемые приемы и способы не всегда позволяют достичь желаемого результата, так как нет достаточно надежных методов замещения костных полостей, обеспечивающих послеоперационную реабилитацию больных.

При хроническом остеомиелите возникает необходимость реализации следующих задач:

- купирование обострения воспалительного процесса (устранение гнойного отделяемого из свищей и мацерации кожи вокруг них, ликвидация фликтен и флегмон мягких тканей и т.д.);
- санация дополнительных очагов инфекции;
- детоксикация и улучшение функций жизненно важных органов и систем;
- иммунокоррекция и стимуляция компенсаторных реакций организма [15].

На сегодня день традиционная схема лечения больных хроническим остеомиелитом базируется на стратегии активной хирургической санации очагов в

кости с адекватной антибактериальной терапией [42, 35, 36]. Методы лечения данной патологии можно разделить на две основные группы: консервативные и оперативные.

Основным способом лечения хронического остеомиелита остается хирургическое лечение. Важнейшей составной частью данного метода является санация остеомиелитического очага [15, 43].

К консервативным методам относят использование физиолечения в сочетании с медикаментозной коррекцией нарушений метаболизма костной ткани [8].

Об эффективности того или иного метода лечения хронического остеомиелита судят по его исходам, в частности, по частоте рецидивов.

Возникновению рецидивов хронического остеомиелита способствуют разнообразные причины, чаще действующие в комплексе. Хронические остеомиелиты нередко сопровождаются образованием обширных костных полостей и дефектов костей. При этом вопрос поиска остеопластического материала, обладающего остеокондуктивностью и остеоиндуктивностью в тканях, подвергшихся воздействию гнойного процесса, пока остается неразрешенным [44, 45, 15].

При хроническом остеомиелите часто образуются костные полости большого объема, которые требуют достаточного количества костнопластического материала [31, 46], в настоящее время существует множество способов замещения данных полостей [47].

Все пломбирочные материалы, которые применяют в качестве костнозамещающего компонента костной полости, можно разделить на:

- нерассасывающиеся;
- рассасывающиеся.

Из современных материалов нелизирующегося характера представляет интерес и используется полимер, созданный на основе полиакрилата: костный цемент. Для профилактики местных инфекционных осложнений в костнозамещающие составы добавляют антибактериальный препарат [48]. Одним из перспективных способов является использование коллагеновой матрицы с аутологичными мезенхимальными стромальными клетками в качестве пластического материала для восполнения костных дефектов [49].

По прошествии времени на месте лизированной пломбы может сформироваться рубцовая или костная ткань. Рассасывающиеся костнозамещающие материалы могут быть представлены как неорганическими соединениями (гидроксиапатит), так и органическими (полилактид, биоситалл, гидроксиапол), либо их комбинациями [50].

Для заполнения образовавшихся дефектов костной ткани, которое во многих случаях необходимо для восстановления целостности кости как органа опоры и движения, применяют различные методы пластической хирургии [51].

Появление кожной, мышечной, костной и прочих видов аутопластики для замещения костных полостей объясняется тем, что только собственная ткань имеет наименьшую антигенную активность [52].

Hill et al. (1975) предложили замещение костно-мышечным трансплантатом с включением его в систему кровоснабжения с использованием микрососудистого шва. Важное направление – пересадка тканей на сосудистых анастомозах вместе с костью, мышцей и кожей. Клинический опыт показывает, что основным недостатком данного метода пластики

является травматичность операции в связи с получением пластического материала, нанесение дополнительной операционной травмы [53].

Наиболее распространенным способом замещения постостеомиелитической полости остается костная пластика, которая позволяет не только ликвидировать инфекционный процесс, но и сразу восстановить костную массу кости.

Органотипичный аллотрансплантат, консервированный методом лиофилизации в растворах формалина низких концентраций, в условиях первичной пластики с сохраненной надкостницей, обеспечивает формирование органотипичного регенерата.

В настоящее время чаще применяется деминерализованный костный матрикс, консервированный методом лиофилизации или замораживания. По данным многих авторов, такие трансплантаты в отличие от минерализованной кости обладают остеоиндуктивным свойством [4].

Частые осложнения при использовании аллогенного материала обусловлены иммунологическими реакциями организма на чужеродный аллотрансплантат, которые заканчиваются отторжением последнего без замещения новообразованными костными структурами или нагноением в ложе трансплантата [53].

Все имплантаты вводятся с целью остеопротекции, т.е. они должны обеспечить необходимый уровень защиты репаративных процессов в костной ткани от разворачивающихся в организме процессов репарации фиброзной ткани.

Описано применение в качестве имплантата для замещения костных дефектов трубчатых костей при хроническом остеомиелите мелкогранулированного никелида титана, который обладает биологической совместимостью, а также физическими и механическими свойствами, приближающими их к костной ткани [54–57].

Несмотря на успехи современной медицины, костные полости, которые образуются из-за деструкции костной ткани в процессе течения воспалительных заболеваний, приводят к формированию тяжелых последствий, итогом чего может стать инвалидизация и социальная дезадаптация пациентов. Неблагоприятные результаты лечения остаются на высоком уровне и могут достигать до 30% [58–60].

Изучение доступной литературы, посвященной лечению хронического остеомиелита, выявило наличие многообразия способов лечения данной патологии. Все авторы сходятся во мнении, что хирургический способ лечения остеомиелита является основным. При этом нет данных о наличии какого-то единого эффективного способа лечения хронического остеомиелита.

Таким образом, в лечении этой категории больных остаются нерешенные проблемы, которые делают данную тему актуальной.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Миронов С.П., Цискарашвили А.В., Горбатюк Д.С. Хронический посттравматический остеомиелит как проблема современной травматологии и ортопедии (об-

- зор литературы) // Гений ортопедии. 2019. Т. 25ю, № 4. С. 610–621. [Mironov S.P., Ciskarashvili A.V., Gorbatyuk D.S. Chronic post-traumatic osteomyelitis as a problem of modern traumatology and orthopedics (literature review). *Genii ortopedii*. 2019;25(4):610–621. (In Russ.)] DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-610-621.
2. Metsmakers W.J., Morgenstern M., McNally M.A. et al. Fracture-related infection: A consensus on definition from an international expert group. *Injury*. 2018;49(3):505–510. DOI: 10.1016/j.injury.2017.08.040.
3. Шамсиев А.М., Зайниев С.С. Совершенствование хирургического лечения хронического рецидивирующего гематогенного остеомиелита // Детская хирургия. 2020. Т. 24. № S1. С. 92. [Shamsiev A.M., Zayniev S.S. Improving the surgical treatment of chronic recurrent hematogenous osteomyelitis. *Detskaya khirurgiya*. 2020;24(S1):92 (In Russ.)]
4. Сакович Н.В., Андреев А.А., Микулич Е.В. и др. Современные аспекты этиологии, диагностики и лечения остеомиелита // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2021. Т. 11, № 1. С. 70–79. [Sakovich N.V., Andreev A.A., Mikulich E.V. et al. Modern aspects of the etiology, diagnosis and treatment of osteomyelitis. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii*. 2018;11(1):70–79. (In Russ.)] DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-1-70-79.
5. Афанасьев А.В., Божкова С.А., Артюх В.А. и др. Применение синтетических заменителей костной ткани при одноэтапном лечении пациентов с хроническим остеомиелитом // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 2. С. 232–236. [Afanas'ev A.V., Bozhkova S.A., Artyuh V.A. et al. The use of synthetic bone tissue substitutes in the one-stage treatment of patients with chronic osteomyelitis. *Genii ortopedii*. 2021;27(2):232–236. (In Russ.)] DOI: 10.18019/1028-4427-2021-27-2-232-236.
6. Goldberg M.A., Krohicheva P.A., Fomin A.S. et al. In situ magnesium calcium phosphate cements formation: From one pot powders precursors synthesis to in vitro investigations. *Bioact. Mater*. 2020;5(3):644–658. DOI 10.1016/j.bioactmat.2020.03.011.
7. Maffulli N., Papalia R., Zampogna B. et al. The management of osteomyelitis in the adult. *Surgeon*. 2016;14(6):345–360. DOI: 10.1016/j.surge.2015.12.005.
8. Цискарашвили А.В., Жадин А.В., Кузьменков К.А. и др. Биомеханически обоснованный чрескостный остеосинтез у пациентов с ложными суставами бедренной кости, осложненными хроническим остеомиелитом // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2018. № 3–4. С. 71–78. [Ciskarashvili A.V., Zhadin A.V., Kuz'menkov K.A. et al. Biomechanically substantiated transosseous osteosynthesis in patients with femoral false joints complicated by chronic osteomyelitis. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2018;3–4:71–78. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/vto201803-04171>.
9. Mudiganty S., Daolagupu A.K., Sipani A.R. et al. Treatment of infected non-unions with segmental defects with a rail fixation system. *Strategies Trauma Limbs Reconstr*. 2017;12(1):45–51.
10. Bauer T., Klouche S., Grimaud O. et al. Treatment of infected non-unions of the femur and tibia in a French referral center for complex bone and joint infections: Outcomes of 55 patients after 2 to 11 years. *Orthop. Traumatol. Surg. Res*. 2018;104(1):137–145.
11. Афанасьев А.В., Божкова С.А., Артюх В.А., Солонин Л.Н. Результат этапного лечения хронического рецидивирующего остеомиелита голени // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2017. Т. 176. № 1. С. 93–96. [Afanas'ev A.V., Bozhkova S.A., Artyuh V.A., Solomin L.N. The result of staged treatment of chronic recurrent osteomyelitis of the leg. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. 2017;176(1):93–96. (In Russ.)]
12. Lázaro-Martínez J.L., Tardáguila-García A., García-Klepzig J.L. Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis. *Endocrinol. Diab. Nutr*. 2017;64(2):100–108.
13. Дьячкова Г.В., Ключин Н.М., Шастов А.Л. и др. Остеомиелитические полости как форма хронического остеомиелита с точки зрения рентгеноморфологии // Гений ортопедии. 2019. Т. 25, № 2. С. 199–206. [D'yachkova G.V., Klyushin N.M., Shastov A.L. et al. Osteomyelitic cavities as a form of chronic osteomyelitis from the point of view of X-ray morphology. *Genii ortopedii*. 2019;25(2):199–206. (In Russ.)] DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-2-199-206.
14. Malat T.A., Glombitza M., Dahmen J. et al. The use of bioactive glass S53P4 as bone graft substitute in the treatment of chronic osteomyelitis and infected non-unions – a retrospective study of 50 patients. *Z. Orthop. Unfall*. 2018;156(2):152–159. DOI: 10.1055/s-0043-124377.
15. Гараев М.Р., Пантелеев В.С., Нартайлаков М.А. и др. Хирургическое лечение хронического остеомиелита // Креативная хирургия и онкология. 2019. Т. 9, № 3. С. 209–215. [Garaev M.R., Panteleev V.S., Nartailakov M.A. et al. Surgical treatment of chronic osteomyelitis. *Kreativnaya hirurgiya i onkologiya*. 2019;9(3):209–215. (In Russ.)] DOI: 10.24060/2076-3093-2019-9-3-209-215.
16. Hanley M.E., Hendriksen S., Cooper J.S. Hyperbaric Treatment of Chronic Refractory Osteomyelitis. Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2021.
17. Momodu I.L., Savaliya V. Osteomyelitis. Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2021.
18. Стрелков Н.С., Разин М.П. Гематогенный остеомиелит у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 160 с. [Strelkov N.S., Razin M.P. Gematogennyi osteomielit u detei. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 160 p. (In Russ.)]
19. Glaudemans A.W.J.M., Jutte P.C., Cataldo M.A. et al. Consensus document for the diagnosis of peripheral bone infection in adults: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2019;46(4):957–970. DOI: 10.1007/s00259-019-4262-x.
20. Urish K.L., Cassat J.E. Staphylococcus aureus Osteomyelitis: Bone, Bugs, and Surgery. *Infect. Immun*. 2020;88(7):e00932–19. DOI: 10.1128/IAI.00932-19.
21. Конев В.А., Божкова С.А., Нетьлько Г.И. и др. Экспериментальное сравнительное исследование одно- и двухэтапного лечения хронического остеомиелита / Достижения российской травматологии и ортопедии: материалы XI Всерос. съезда травматологов-ортопедов. Санкт-Петербург: Изд-во ВВМ, 2018. С. 160–164. [Konev V.A., Bozhkova S.A., Netyl'ko G.I. et al. An experimental comparative study of one- and two-stage treatment of chronic osteomyelitis. *Dostizheniya rossiiskoi travmatologii i ortopedii. Materialy XI Vseros. s'yezda travmatologov-ortopedov*. St. Petersburg: VVM; 2018. P. 160–164. (In Russ.)]
22. Атаев А.Р., Магарамов А.М., Огурлиев А.П. Комплексное лечение хронического остеомиелита / Современные подходы к диагностике и лечению травматологических и ортопедических больных: сб. тез. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию каф. травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Дагестанского гос. ун-та / отв. ред. А.Р. Атаев. Махачкала: ИПЦ «Научная книга», 2018. С. 40–42. [Ataev A.R., Magaramov A.M., Ogurliiev A.P. Complex treatment of chronic osteomyelitis. / *Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu travmatologicheskikh i ortopedicheskikh bol'nykh*. Conference proceedigs. Mahachkala: Nauchnaya kniga; 2018. P. 40–42. (In Russ.)]
23. Дзюба Г.Г. Ортопедическая хирургия остеомиелитических кокситов: специальность 14.01.15 «Травматология и ортопедия»: автореф. дис. <...> д-ра мед. наук. Новосибирск, 2017. 44 с. [Dzyuba G.G. Ortopedicheskaya



- khirurgiya osteomielietskikh koksitov [dissertation]. Novosibirsk; 2017. 44 p. (In Russ.)]
24. Nasser A., Azimi T., Ostadmohammadi S. Comprehensive review of bacterial osteomyelitis with emphasis on *Staphylococcus aureus*. *Microb. Pathog.* 2020;148:104431. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104431.
25. Zimmerli W., Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS.* 2017;125(4):353–364. DOI: 10.1111/apm.12687.
26. Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами: методические рекомендации // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. Т. 17, № 1. С. 52–83. [Beloborodov V.B., Gusev V.G., Dekhnich A.V. et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by multiresistant microorganisms: Guidelines. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2020;17(1):52–83. (In Russ.)] DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83.
27. Dudareva M., Hotchen A.J., Ferguson J. et al. The microbiology of chronic osteomyelitis: Changes over ten years. *J. Infect.* 2019;79(3):189–198. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.07.006.
28. Mandell J.C., Khurana B., Smith J.T. et al. Osteomyelitis of the lower extremity: pathophysiology, imaging, and classification, with an emphasis on diabetic foot infection. *Emerg Radiol.* 2018;25(2):175–188. DOI: 10.1007/s10140-17-1564-9.
29. Ford C.A., Cassat J.E. Advances in the local and targeted delivery of anti-infective agents for management of osteomyelitis. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2017;15(9):851–860. DOI: 10.1080/14787210.2017.1372192.
30. Sen C., Demirel M., Balci H.I. et al. Acute shortening versus bone transport for the treatment of infected femur non-unions with bone defects. *Injury.* 2019;50(11):2075–2083. DOI: 10.1016/j.injury.2019.08.021.
31. Резник Л.Б., Борзунов Д.Ю., Моховиков Д.С., Стасенко И.В. Опыт замещения дефектов длинных костей на основе сочетанного применения внеочагового чрескостного остеосинтеза и остеокондуктивных материалов в клинической практике // Политравма. 2017. № 2. С. 16–22. [Reznik L.B., Borzunov D.Yu., Mohovikov D.S., Stasenka I.V. Experience in the replacement of defects in long bones based on the combined use of extrafocal transosseous osteosynthesis and osteoconductive materials in clinical practice. *Politravma.* 2017(2):16–22. (In Russ.)]
32. Desimpel J., Posadzy M., Vanhoenacker F. The Many Faces of Osteomyelitis: A Pictorial Review. *J. Belg. Soc. Radiol.* 2017;101(1):24. DOI: 10.5334/jbr-btr.1300.
33. Рубцова Ю.П., Алейник Д.Я., Живцов О.П., Митрофанов В.Н. Созревание *in vitro* дендритных клеток здоровых лиц и пациентов с хроническим остеомиелитом, вызванным *Staphylococcus aureus* // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 1. С. 87–94. [Rubtsova Yu.P., Aleynik D.Ya., Zhivtsov O.P., Mitrofanov V.N. In vitro maturation of dendritic cells in healthy individuals and patients with chronic osteomyelitis caused by *Staphylococcus aureus*. *Infektsiya i immunitet.* 2019;9(1):87–94. (In Russ.)] DOI: 10.15789/2220-7619-2019-1-87-94.
34. Mironov S.P., Tsiskarashvili A.V., Gorbatiuk D.S. Chronic post-traumatic osteomyelitis as a problem of contemporary traumatology and orthopedics (literature review). *Orthop. Genius.* 2019;25(4):610–621. DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-610-621.
35. Schmitt S.K. Osteomyelitis. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2017;31(2):325–338. DOI: 10.1016/j.idc.2017.01.010.
36. Govaert G.A., Ijpmma F.F., McNally M. et al. Accuracy of diagnostic imaging modalities for peripheral post-traumatic osteomyelitis – a systematic review of the recent literature. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017; 44(8):1393–1407. DOI: 10.1007/s00259-017-3683-7.
37. Christersson A., Larsson S., Sorensen J. Presurgical localization of infected avascular bone segments in chronic complicated posttraumatic osteomyelitis in the lower extremity using dual-tracer PET/CT. *EJNMMI Res.* 2018;8(1):65. DOI: 10.1186/s13550-018-0426-0.
38. Шашлов С.В., Салтыков Б.Б. Иммунопатологические реакции у пациентов с хроническими трофическими язвами и хроническим остеомиелитом // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2020. Т. 97, № 6–2. С. 136. [Shashlov S.V., Saltykov B.B. Immunopathological reactions in patients with chronic trophic ulcers and chronic osteomyelitis. *Voprosy kurortologii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury.* 2020;97(6–2):136 (In Russ.)]
39. Гатина Э.Б., Митронин М.И., Ахтямов И.Ф. и др. Инфекционные осложнения как показатель смены вариантов лечения в травматологии и ортопедии // Практическая медицина. 2013. Т. 2, № 1–2. С. 34–36. [Gatina E.B., Mitronin M.I., Ahtyamov I.F. et al. Infectious complications as an indicator of changing treatment options in traumatology and orthopedics. *Prakticheskaya meditsina.* 2013;2(1–2):34–36. (In Russ.)]
40. Зайцев А.Б., Баранов С.В., Толмосов Ю.В. Комплексный подход к лечению больных хроническим остеомиелитом // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2019. № 4. С. 40–49. [Zaitsev A.B., Baranov S.V., Tolmosov Yu.V. An integrated approach to the treatment of patients with chronic osteomyelitis. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Meditsinskie nauki.* 2019;4:40–49 (In Russ.)] DOI: 10.21685/2072-3032-2019-4-4.
41. Chou P.H., Lin H.H., Su Y.P. et al. Staged protocol for the treatment of chronic femoral shaft osteomyelitis with Ilizarov's technique followed by the use of intramedullary locked nail. *J. Chin. Med. Assoc.* 2017;80(6):376–382. DOI: 10.1016/j.jcma.2017.01.001.
42. Судницын А.С., Щурова Е.Н., Варсегова Т.Н. и др. Некоторые морфофункциональные аспекты хронического остеомиелита у больных с деформациями стоп нейрогенной этиологии // Травматология и ортопедия России. 2019. Т. 25, № 2. С. 102–110. [Sudnitsyn A.S., Shchurova E.N., Varsegova T.N. et al. Some morphological and functional aspects of chronic osteomyelitis in patients with foot deformities of neurogenic etiology. *Travmatologiya i ortopediya Rossii.* 2019;25(2):102–110. (In Russ.)] DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-2-102-110.
43. Muthukrishnan G., Masters E.A., Daiss J.L., Schwarz E.M. Mechanisms of Immune Evasion and Bone Tissue Colonization That Make *Staphylococcus aureus* the Primary Pathogen in Osteomyelitis. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2019;17(6):395–404. DOI: 10.1007/s11914-019-00548-4.
44. Майбородин И.В., Шевела А.И., Морозов В.В. и др. Влияние экстрацеллюлярных везикул (экзосом) мезенхимальных стромальных клеток на регенерацию костной ткани // Новости хирургии. 2019. Т. 27, № 2. С. 196–203. [Majborodin I.V., Shevela A.I., Morozov V.V. et al. Effect of extracellular vesicles (exosomes) of mesenchymal stromal cells on bone tissue regeneration. *Novosti khirurgii.* 2019;27(2):196–203. (In Russ.)] DOI: 10.18484/2305-0047.2019.2.196.
45. Гордиенко И.И., Цап Н.А., Борисов С.А., Валамина И.Е. Репарация костной ткани в зоне консолидации открытого перелома трубчатой кости лабораторного животного. Экспериментальное исследование // Детская хирургия. 2020. Т. 24, № 2. С. 96–100. [Gordienko I.I., Tsap N.A., Borisov S.A., Valamina I.E. Repair of bone tissue in the area of consolidation of an open fracture of the tubular bone of a laboratory animal. Pilot study. *Detskaya khirurgiya.* 2020;24(2):96–100. (In Russ.)] DOI: 10.18821/1560-9510-2020-24-2-96-100.

46. Глухов А.А., Андреев А.А., Малкина Н.А. Ультразвуковая обработка и применение коллагена в лечении экспериментального хронического остеомиелита // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017. № 1. С. 62–70. [Glukhov A.A., Andreev A.A., Malkina N.A. Ultrasound processing and the use of collagen in the treatment of experimental chronic osteomyelitis. *Consilium Medicum. Surgery*. 2017(1):62–70. (In Russ.)]
47. Макиев Е.А., Сальникова А.И., Васильева А.В. Использование лекарственного имплантата, изготовленного на основе технологии трехмерной печати, при лечении хронического остеомиелита // Научный электронный журнал «Меридиан». 2020. № 2. С. 147–149. [Makiev E.A., Sal'nikova A.I., Vasil'eva A.V. The use of a medicinal implant made on the basis of 3D printing technology in the treatment of chronic osteomyelitis. *Meridian*. 2020;2:147–149. (In Russ.)]
48. Смоленцев Д.В., Овчинников Е.Н., Стогов М.В. и др. Разработка костнозамещающих материалов с антимикробными свойствами для профилактики и лечения ортопедической инфекции // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020. Т. 22, № 3. С. 159–160. [Smolentsev D.V., Ovchinnikov E.N., Stogov M.V. et al. Development of bone-replacing materials with antimicrobial properties for the prevention and treatment of orthopedic infections. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2020;22(S):159–160. (In Russ.)]
49. Митрофанов В.Н., Живцов О.П., Орлинская Н.Ю. и др. Технология замещения костных полостей аутологичными мезенхимальными стромальными клетками на коллагеновой матрице при экспериментальном хроническом остеомиелите // Современные технологии в медицине. 2021. Т. 13, № 1. С. 42–51. [Mitrofanov V.N., Zhivtsov O.P., Orlynskaya N.Yu. et al. Technology of bone cavity replacement with autologous mesenchymal stromal cells on a collagen matrix in experimental chronic osteomyelitis. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2021;13(1):42–51. (In Russ.)] DOI: 10.17691/stm2021.13.1.05.
50. Vasil'yev A.V., Kuznetsova V.S., Korolenkova M.V. et al. Development prospects of curable osteoplastic materials in dentistry and maxillofacial surgery. *Heliyon*. 2020;6(8):e04686. DOI 10.1016/j.heliyon.2020.e04686.
51. Panteli M., Giannoudis P.V. Chronic osteomyelitis: what the surgeon needs to know. *EFORT Open Rev*. 2017;1(5):128–135. DOI: 10.1302/2058-5241.1.000017.
52. Мельникова А.В. Замещение клетками пуповинной крови костных полостей экспериментального остеомиелита (экспериментальное исследование): автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Уфа, 2009. 21 с. [Mel'nikova A.V. Zameshchenie kletkami pupovinnoi krovi kostnykh polostei eksperimental'nogo osteomyelita (eksperimental'noe issledovanie) [dissertation]. Ufa, 2009. 21 p. (In Russ.)]
53. Амантаев Б.А., Беков С.С. Анализ и характеристика костнозамещающих материалов, используемых при хирургическом лечении костных дефектов челюстей // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2019. № 1. С. 126–129. [Amantaev B.A., Bekov S.S. Analysis and characteristics of bone substitute materials used in the surgical treatment of bone defects of the jaws. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2019(1):126–129. (In Russ.)]
54. Трушин П.В., Чикинев Ю.В., Штофин С.Г., Слизовский Г.В. Новые технологии в пластике остаточных костных полостей // Сибирский медицинский вестник. 2021. № 1. С. 16–21. [Trushin P.V., Chikinev Yu.V., Shtofin S.G., Slizovsky G.V. New technologies in plasty of residual bone cavities. *Sibirskii meditsinskii vestnik*. 2021;1:16–21. (In Russ.)] DOI 10.31549/2541-8289-2021-1-16-21.
55. Трушин П.В., Штофин А.С., Головнев А.В., Штофин С.Г. Пористый никелид титана в пломбировании секвестральных полостей у больных хроническим остеомиелитом // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 2. С. 85–93. [Trushin P.V., Shtofin A.S., Golovnev A.V., Shtofin S.G. Porous titanium nickelide in sealing sequestral cavities in patients with chronic osteomyelitis // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019;2:85–93. (In Russ.)] DOI 10.31549/2542-1174-2019-2-85-93.
56. Трушин П.В., Штофин С.Г. Новые подходы в пластике секвестральных полостей при хроническом остеомиелите // Вятский медицинский вестник. 2019. № 4(64). С. 22–26. [Trushin P.V., Shtofin S.G. New approaches in plastic surgery of sequestral cavities in chronic osteomyelitis // *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2019;4(64):22–26. (In Russ.)] DOI 10.24411/2220-7880-2019-10029.
57. Trushin P.V. Application of finely granulated titanium nickelide in surgical practice // *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(3):472–475. DOI 10.14300/mnnc.2019.14114.
58. Haefis T.H., Scott C.A., Campbell T.H. et al. Acute and chronic suppurative osteomyelitis of the jaws: a 10-year review and assessment of treatment outcome. *J. Oral. Maxillofac. Surg*. 2018;76(12):2551–2558. DOI: 10.1016/j.joms.2018.05.040.
59. Dym H., Zeidan J. Microbiology of Acute and Chronic Osteomyelitis and Antibiotic Treatment. *Dent. Clin. North Am*. 2017;61(2):271–282. DOI: 10.1016/j.cden.2016.12.001. PMID: 28317566.
60. Chang C.Y., Kattapuram S.V., Huang A.J. et al. Treatment of aneurysmal bone cysts by percutaneous CT-guided injection of calcitonin and steroid. *Skeletal Radiol*. 2017;46(1):35–40.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.344-002-031.84-06-089

DOI 10.24412/2220-7880-2023-1-119-122

### ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ СОЧЕТАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ БОЛЕЗНИ КРОНА В УРГЕНТНОЙ ХИРУРГИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

<sup>1,2</sup>Прокотьев Е.С., <sup>2</sup>Злобин А.И., <sup>2</sup>Ивонин В.Л.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: pres-one@mail.ru

<sup>2</sup>КОГКБУЗ «Больница скорой медицинской помощи», Киров, Россия (610011, г. Киров, ул. Свердлова, 4)

Лечение и исход болезни Крона зависят от своевременного установления диагноза. Диагностический поиск во многом затрудняется по причине отсутствия специфической клинической картины. Развитие болевого абдоминального синдрома в сочетании с системной воспалительной реакцией при данном заболевании требует, прежде всего, дифференциации с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости в кратчайшие сроки. Проведение высокотратных инструментальных исследований в экстренных ситуациях не всегда доступно и информативно. Приведено описание хирургического лечения пациентки с сочетанными осложнениями болезни Крона в условиях экстренного хирургического стационара. Рассмотрена предоперационная клиничко-инструментальная диагностика, результаты которой не позволили заподозрить заболевание. Представлены трудности оперативного вмешательства, обусловленные как наличием стриктуры подвздошной кишки и илеоаппендикулярного свища, так и явлениями флегмонозного воспаления в червеобразном отростке.

Ключевые слова: болезнь Крона, стриктура подвздошной кишки, межорганные свищи.

## A TREATING METHOD FOR COMBINED COMPLICATIONS OF CROHN'S DISEASE IN URGENT SURGERY (CLINICAL OBSERVATION)

<sup>1, 2</sup>Prokop'yev E.S., <sup>2</sup>Zlobin A.I., <sup>2</sup>Ivonin V.L.

<sup>1</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: pres-one@mail.ru

<sup>2</sup>Emergency Hospital, Kirov, Russia (610011, Kirov, Sverdlov St., 4)

Treatment and outcome of Crohn's disease depends on timely diagnosis. Diagnostic research is largely hampered by the lack of a specific clinical picture. First of all, the development of abdominal pain syndrome in combination with a systemic inflammatory response in this disease requires, differentiation with acute surgical diseases of the abdominal organs in the shortest possible time. Conducting high-cost instrumental studies in emergency situations is not always accessible and informative. Surgical treatment in an emergency hospital is described: a patient with combined complications of Crohn's disease was hospitalised. The description of preoperative clinical and instrumental diagnostic methods, which failed to help suspect the presence of the disease. Difficulties in surgical interventions have been presented, such as ileum stricture and ileoappendicular fistula and phlegmonous inflammation in the appendix.

Keywords: Crohn's disease, ileum stricture, interorgan fistulas.

### Введение

Болезнь Крона (БК) – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений. Ее многогранные проявления затрудняют проведение дифференциальной диагностики. Особенно это актуально в хирургических стационарах, оказывающих экстренную помощь. Факт отсутствия БК в анамнезе ориентирует специалистов на активную тактику. Диагноз в данных случаях устанавливается по макроскопическим изменениям во внутренних органах, выявленным интраоперационно. Объем оперативного вмешательства зависит от распространенности поражения кишечной трубки и характера осложнения [1, 2].

### Клиническое наблюдение

Приводим клиническое наблюдение лечения сочетанных осложнений болезни Крона. Пациентка С., 19 лет, в апреле 2019 года госпитализирована в хирургический стационар в экстренном порядке. В течение последних трех суток до поступления в клинику беспокоили постоянные боли тянущего характера в правой подвздошной области, над лоном, усиливающиеся при движениях. Была осмотрена терапевтом, консультирована гинекологом. Тогда же при УЗИ выявлено наличие свободной жидкости в малом тазу, заподозрена киста желтого тела левого яичника. Прием рекомендованных анальгетических препаратов не оказал должного эффекта. Сохранение болевого синдрома явилось поводом для консультации хирурга.

При поступлении в хирургический стационар на основании локальной симптоматики заподозрен острый аппендицит. В общем анализе крови выявлен незначительный лейкоцитоз ( $10 \times 10^9/\text{л}$ ). С диагностической целью была выполнена лапароскопия. Выявлены признаки флегмонозного воспаления стенки основания и тела червеобразного отростка. Полностью аппендикс осмотреть не удалось вследствие фиксированной к его верхушке петли тонкой кишки. Ситуация расценена как острый флегмонозный аппендицит, осложненный аппендикулярным инфильтратом. Ввиду неомобильности червеобразного отростка произведена конверсия в доступ Волковича – Дьяконова. Попытка ретроградной аппендэктомии не увенчалась успехом по причине плотной фиксации верхушки червеобразного отростка. Дополнительно в состав бригады введен более опытный хирург. После расширения операционного доступа выполнена ревизия илеоцекального угла. Изменения, выявленные при этом, представлены на рис. 1.

Ситуация расценена как острый терминальный илеотифлит, осложненный илеоаппендикулярным свищем, вторичный флегмонозный аппендицит, мезаденит. После ушивания раны в правой подвздошной области и лапаротомии выполнена мобилизация илеоцекального угла (слепая кишка, 45 см дистальной части подвздошной кишки вместе с илеоаппендикулярным свищем и ранее отсеченным червеобразным отростком). А. ileocolica перевязана, пересечена проксимальнее увеличенных лимфатических узлов. Произведена резекция мобилизованного органокомплекса с формированием конце-бокового илеоасцендоанастомоза. Операция завершена дренированием брюшной полости и послойным ушиванием операционной раны.



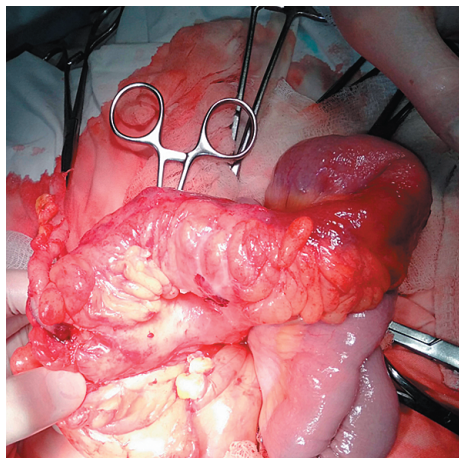


Рис. 1. Интраоперационные признаки терминального илеита и илеоаппендикулярного свища

При визуальном осмотре удаленного препарата выявлены следующие изменения: стенка тонкой кишки утолщена до 0,8 см за счет выраженного отека, просвет ее сужен на 2/3 диаметра, складчатость большей части слизистой оболочки не прослеживается, определяются множественные изъязвления, в 5 см от границы резекции участок слизистой имеет вид «булыжной мостовой» (рис. 2).

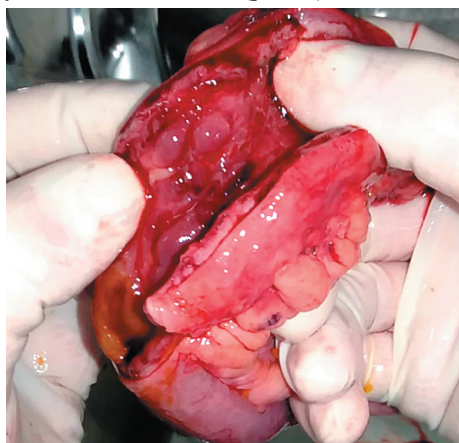


Рис. 2. Изменение слизистой оболочки подвздошной кишки по типу «булыжной мостовой»

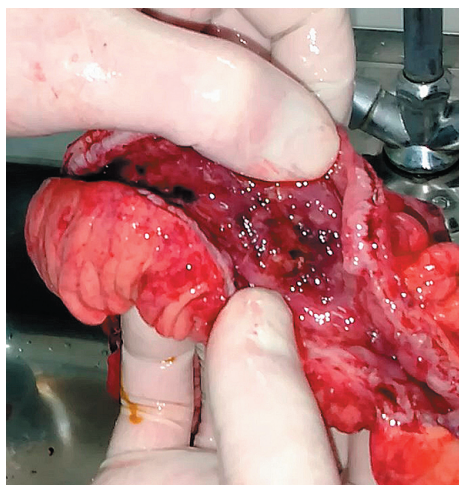


Рис. 3. Свищевое отверстие в стенке подвздошной кишки

Свищ диаметром 0,8 см между верхушкой флегмонозно измененного червеобразного отростка и дистальным сегментом подвздошной кишки, расположенным в 15 см от слепой кишки (рис. 3).

Серозная оболочка слепой кишки несколько отечна, инъецирована сосудами, слизистая – интактна; в брыжейке множество увеличенных до 1х0,5 см лимфоузлов.

В послеоперационном периоде проводились инфузионная, анальгетическая терапия, профилактика эрозивно-язвенных гастроинтестинальных поражений, тромбоэмболических и гнойных осложнений.

При посеве перитонеального экссудата, взятого интраоперационно, роста микроорганизмов не обнаружено. Результаты гистологического исследования подтвердили интраоперационный диагноз:

- 1) болезнь Крона с поражением стенок тонкой и слепой кишок в виде множественных поверхностных и глубоких изъязвлений слизистой оболочки и подслизистого слоя, микроабсцессов подслизистого слоя;
- 2) острый флегмонозный аппендицит;
- 3) хронический неспецифический брыжеечный лимфаденит.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка была выписана из стационара спустя 9 суток после хирургического вмешательства.

Заключительный диагноз: болезнь Крона, впервые выявленная: острый илеотифлит, осложненный илеоаппендикулярным свищом, стриктурой терминального отдела подвздошной кишки; вторичный флегмонозный аппендицит; неспецифический брыжеечный лимфаденит.

После выписки больная была ориентирована на диспансерное наблюдение в амбулаторно-поликлинической сети с привлечением специалистов колопроктологического и гастроэнтерологического профилей.

### Обсуждение

Наиболее часто болезнь Крона поражает дистальный сегмент подвздошной кишки и проксимальные участки ободочной кишки [3, 4]. При этом развитие локальной болевой симптоматики и синдрома системного воспалительного ответа многими из специалистов расценивается как течение острого аппендицита или его осложнений [5, 6]. Не исключением оказался и представленный клинический случай. Недостаточность анамнестических данных, скудные УЗ-изменения не позволили заподозрить БК и ориентировали хирургов на дифференциацию между острым аппендицитом и осложненным течением кисты яичника. Одним из значимых исследований, применяемых в отделениях экстренной хирургии, является диагностическая лапароскопия. Протяженное поражение стенки кишки и наличие сразу двух осложнений БК значительно снизили ее информативность. Подобные ситуации требуют более детальной ревизии илеоцекального угла, осуществление которой зависит от опыта хирурга и технической оснащенности стационара. Выявление указанных изменений в сочетании с воспалением видимых участков червеобразного отростка не всегда должно расцениваться как аппендикулярный инфильтрат. Дальнейшую интраоперационную тактику необходимо определять коллегиально при участии опытного хирурга, а по возможности – колопроктолога. Лечение развившихся осложнений БК, особенно в условиях ургентности, всегда представляет трудную пробле-

му. Подходы к разрешению подобных нестандартных ситуаций можно рассматривать с различных позиций. С одной стороны, необходимо придерживаться принципов, рекомендованных для лечения плотного аппендикулярного инфильтрата [7]. В других ситуациях нужно руководствоваться клиническим течением БК. При этом хирургическое лечение абсолютно показано при ее осложненном течении. Целью операции будет являться не излечение заболевания, а устранение проблем, связанных с этой болезнью [8]. В представленном наблюдении одновременно была выполнена расширенная резекция илеоцекального угла с формированием первичного илеоасцендоанастомоза. Вне зависимости от выбора хирургической тактики в последующем пациент нуждается в назначении специфических препаратов.

### Заключение

Данный клинический случай демонстрирует, что диагностика осложненного течения болезни Крона достаточно затруднительна. Особенно это актуально при оказании экстренной хирургической помощи. Повышенная настороженность хирурга в отношении данной патологии и возможность полноценного объема исследований, включая малоинвазивную диагностику, снижают вероятность необоснованных операций. В сложных клинических ситуациях решение об операции должно приниматься коллегиально, а само вмешательство – выполняться опытным специалистом.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона // Колопроктология. 2017. № 2. С. 7-29. [Clinical Guide of Russian Association of Gastroenterology and the Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologiya*. 2017;(2):7-29. (In Russ.)] <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-2-7-29>.

2. Feuerstein Joseph D., Cheifetz Adam S. Crohn's Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin. Proc.* 2017;92(7):1088-1103.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.04.010>

3. Krati K., Nguema A.E., Hidaoui I.E., Oubaha S., Samlani Z., Georgio E.N.A. Crohn's digestive fistulas, excluding ano-perineal fistulas: about 54 cases. *Gastroenterol. Hepatol. Open Access*. 2018;9(2):97-100.

<https://doi.org/10.15406/ghoa.2018.09.00303>

4. Ахриева Х.М., Зайратьянц О.В., Тертычный А.С. Особенности гранулематозного воспаления при болезни Крона // Журнал анатомии и гистопатологии. 2017. Т. 6. № 2. С. 101-107. [Akhrieva K.M., Zayrat'yants O.V., Tertychnyy A.S. Features of Granulematous Inflammation in Crohn's Disease. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2017;6(2):101-107. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2017-6-2-101-107>

5. Шишкарев П.Д., Беляков М.Г. Редкий случай осложнения болезни Баррилла Крона (пенетрация стенки подвздошной кишки) в urgentной хирургии // Здравоохранение Чувашии. 2019. № 1. С. 79-85. [Shishkarev P.D., Belyakov M.G. A rare complication of Burrill Crohn's disease (penetration of ileum wall) in urgent Surgery. *Zdravookhraneniye Chuvashii*. 2019;(1):79-85. (In Russ.)] <http://doi.org/10.25589/GIDUV.2019.69.74.013>

6. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Яровенко И.И. и др. Острый аппендицит в дебюте болезни Крона // Клиническая патофизиология. 2017. № 3. С. 40-44. [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Yarovenko I.I. et al. Acute appendicitis in the debut of Crohn's disease. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2017;(3):40-44. (In Russ.)]

7. Киценко Ю.Е., Шифрин О.С., Царьков П.В. Хирургическое лечение свищевой формы болезни Крона с пластикой передней брюшной стенки (клиническое наблюдение) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 3. С. 93-100. [Kitsenko Yu.E., Shifrin O.S., Tsarkov P.V. Surgical treatment of the fistulizing Crohn's disease with anterior abdominal wall reconstruction (Clinical case). *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017;27(3):93-100. (In Russ.)]

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-3-93-100>

8. Климентов М.Н., Стяжкина С.Н., Неганова О.А. и др. Осложнения болезни Крона, требующие хирургической помощи // Пермский медицинский журнал. 2019. Т. 36. № 3. С. 98-104. [Klimentov M.N., Styazhkina S.N., Neganova O.A. et al. Complications of Crohn's disease requiring surgical care. *Permskii meditsinskii zhurnal*. 2019;36(3):98-104. (In Russ.)]

Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.

Печать офсетная. Усл. п. л. 13,49. Тираж 150 экз. Заказ 0348.

Подписано в печать 13.03.2023. Дата выхода в свет СМИ: 20.03.2023. Свободная цена.

16+

Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».

610004, г. Киров, ул. Ленина, 2в.

[www.printkirov.ru](http://www.printkirov.ru)