

ISSN 1997-7689

№4(77)
2023

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪМАНАХ

www.medalmanac.ru





МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru



Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-82488 от 10 декабря 2021

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

 **ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России**

Адрес: 603005, Нижний Новгород, пл.Минина и Пожарского, 10/1
E-mail: rector@pimunn.net

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Зав. редакцией — Н.А. Яркова

Литературный редактор — **О.В. Хлющева**

Корректор — **Н.Ф. Мартынова**

Художественный редактор, дизайнер,

администратор сайта — **О.А. Салмина**

Переводчик — **Е.А. Захарова**

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

603104, Нижний Новгород,

ул. Медицинская, 5

Приволжский исследовательский

медицинский университет

Телефон: +7 (831) 422-13-70

E-mail: medalmanac@yandex.ru

Website: www.medalmanac.ru

Все права защищены.

Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. При перепечатке ссылка на журнал обязательна

ISSN печатной версии: 1997-7689

ISSN online-версии: 2499-9954

Подписной индекс – 33091 в
Объединенном каталоге «Пресса
России». Т. 1. «Газеты и журналы»

Отпечатано в издательстве Приволжского
исследовательского медицинского
университета. Полиграфический участок
603104, Н. Новгород, ул. Медицинская, 5
Телефон 8 (831) 465-42-23, 465-47-02
www.kupi-medbook.ru

Выходит раз в три месяца

Цена свободная

© **МА** 2023

Заказ № 491

Дата выхода в свет 29.12.2023

Усл. печ. л. 13,95. Тираж 370 экз.



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Карякин Николай Николаевич — д.м.н., ректор ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Антипенко Е.А., д.м.н., зав. кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Баврина А.П., к.б.н., доцент кафедры медицинской физики и информатики, руководитель Центра биомедицинской статистики, организации исследований и цифровой медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Боровкова Л.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Гажва С.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, заслуженный работник высшей школы РФ, президент Нижегородской ассоциации стоматологов, член совета СТАР, член совета «Общество врачей России»

Гречканев Г.О., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Григорьева Н.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической медицины ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Н.Новгород)

Жукова О.В., д.фармацевт.н., зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Изуткин Д.А., д.ф.н., профессор кафедры социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Карпова И.Ю., д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Ковалишена О.В., д.м.н., зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Макарова Е.В., д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Мордвинов А.А., к.ф.н., зав. кафедрой социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Паршиков В.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Стронгин Л.Г., д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Успенская О.А., д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Хрулев А.Е., д.м.н., доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Шликов И.Л., д.м.н., доцент, доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анисимов А.Ю., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань)

Арутюнов Г.П., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и общей физиотерапии ФГБУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова (Москва)

Байриков И.М., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой и клиникой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (Самара)

Беленков Ю.Н., д.м.н., профессор, академик РАН, член-корреспондент РАН, директор Клиники госпитальной терапии им. А.А. Остроумова, зав. кафедрой госпитальной терапии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Благодарова А.С., д.м.н., ректор ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (Пермь)

Брико Н.И., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Денисов И.Н., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой семейной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Дурново Е.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, директор Института стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Загайнов В.Е., д.м.н., зав. кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Н.Новгород)

Заславский Д.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России (Санкт-Петербург)

Иллариошкин С.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Ишмухаметов А.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Клеменова И.А., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н.Новгород)

Котельников Г.П., д.м.н., академик РАН, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, президент СамГМУ, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф. Краснова СамГМУ (Самара)

Курцер М.А., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Маджидова Е.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент Евроазиатской академии медицинских наук, зав. кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института (Ташкент)

Найговзина Н.Б., д.м.н., зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва)

Разумовский А.Ю., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой детской хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Розин В.М., д.м.н., профессор, руководитель Университетской клиники хирургии детского возраста, директор Научно-исследовательского института хирургии детского возраста РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Сергиенко В.И., д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института физико-химической медицины (Москва)

Солонина А.В., д.ф.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации ПГФА (Пермь)

Тамразова О.Б., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии РАН, ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Трошина Е.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора Центра по координации эндокринологической службы, руководитель Координационного совета НИИЦ эндокринологии, руководитель отдела терапевтической эндокринологии ЭНЦ МЗ РФ (Москва)

Фомин И.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика, директор Института терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н.Новгород)

Хелминская Н.М., д.м.н., профессор, академик РАЕН, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии стоматологического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Хлынова О.В., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера (Пермь)

Шахов Б.Е., д.м.н., профессор, зав. кафедрой рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н.Новгород)

Шкарин В.В., д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н.Новгород)

The publication is registered by the Federal Service
for Supervision of Communications and Mass Media
Mass Media Registration Certificate
PI No. FS 77-82488 dated December 10, 2021



**MEDICAL
ALMANAC**
www.medalmanac.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Karyakin Nikolay N., MD, DSc, Rector, Privolzhsky Research Medical University

ADVISORY BOARD

Antipenko E.A., MD, DSc, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Privolzhsky Research Medical University
Bavrina A.P., PhD, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Physics and Informatics, Head of the Center for Biomedical Statistics, Organization of Research and Digital Medicine, Privolzhsky Research Medical University
Borovkova L.V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University
Gazhva S.I., MD, DSc, Professor, Head of the Department, Privolzhsky Research Medical University
Grechkanov G.O., MD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University
Grigoryeva N.Yu., MD, DSc, Head of the Department of Clinical Medicine of the National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod
Zhukova O.V., DSc, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Privolzhsky Research Medical University
Izutkin D.A., DSc, Professor of the Department of Social and Humanitarian Sciences, Privolzhsky Research Medical University
Karpova I.Yu., MD, Department of Pediatric Surgery, Privolzhsky Research Medical University
Kovalishena O.V., MD, DSc, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University
Makarova E.V., MD, DSc, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Privolzhsky Research Medical University
Mordvinov A.A., PhD, Head of the Department of Social and Humanitarian Sciences, Privolzhsky Research Medical University
Parshikov V.V., MD, DSc, Professor of the Department of Hospital Surgery, Privolzhsky Research Medical University
Strongin L.G., MD, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University
Uspenskaya O.A., MD, DSc, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Privolzhsky Research Medical University
Khrulev A.E., MD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Privolzhsky Research Medical University
Shivko I.L., MD, Head, Department of Skin and Venereal Diseases, Privolzhsky Research Medical University

EDITORIAL BOARD

Anisimov A.Yu., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Emergency Medicine, Disaster Medicine and Mobilization Preparation of Health Care KSMMA – Branch of FSBEI DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia (Kazan)
Arutyunov G.P., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Propaedeutics of Internal Diseases and General Physiotherapy Department, FSBI IN RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)
Bayrikov I.M., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head Department and Clinic of Maxillofacial Surgery and Dentistry FSBEI HE SamSMU Ministry of Health of Russia (Samara)
Belenkov Yu.N., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Hospital Therapy Clinic named after A.A. Ostroumov, Head of the Department Hospital Therapy №1 of the First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)
Blagonravova A. S., MD, Rector of the Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner (Perm)
Briko N.I., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)
Denisov I.N., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Family Medicine of the First MGIMU named I.M. Sechenov (Moscow)
Durnovo E.A., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Director of the Institute of Dentistry, Privolzhsky Research Medical University
Zagainov V.E., MD, DSc, Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantation, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Zaslavsky D.V., DM, Professor, Department of Dermatovenereology, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg)
Illarionov S.N., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Brain Research, Scientific Center of Neurology (Moscow)
Ishmukhametov A.A., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Organization and Production Technology of Immunobiological Preparations of the First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)
Klemenova I.A., MD, DSc, Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Kotelnikov G.P., MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of RAMS, Honorary Worker of Science of the Russian Federation, President of Samara State Medical University, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after Academician of the Russian Academy of Sciences A.F. Krasnov, Samara State Medical University (Samara)
Kurtser M.A., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)
Madzhidova Y.N., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Euro-Asian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Neurology, Pediatric Neurology and Medical Genetics, Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent)
Naygovzina N.B., MD, DSc, Head of the Department of Public Health and Health, MGIMU named after A.I. Evdokimov (Moscow)
Razumovsky A.Yu., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Surgery, Faculty of Pediatrics RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)
Rozinov V.M., MD, DSc, Professor, Head of the University Hospital of Pediatric Surgery, Director of the Research Institute of Pediatric Surgery of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow)
Sergienko V.I., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Research Institute of Physical and Chemical Medicine (Moscow)
Solonina A.V., Doctor of Philosophy, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy of PSFA (Perm)
Tamrazova O.B., DM, Professor of the Department of Dermatovenereology with a course of cosmetology of the Russian Academy of Sciences, RUDN University (Moscow)
Troshina E.A., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Center for the Coordination of Endocrinology Service, Head of the Coordinating Council of the Scientific and Research Center for Endocrinology, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, ENC of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)
Fomin I.V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice, Director of the Institute of Therapy, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Helmskaya N.M., DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of Maxillofacial Surgery and Dentistry, Faculty of Dentistry, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow)
Hlynova O.V., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy PSMU named after E.A. Wagner (Perm)
Shakhov B.E., MD, DSc, Professor, Head of the Department Of X-Ray Endovascular Diagnostics And Treatment, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Shkarin V.V., MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

FOUNDER AND PUBLISHER

 **Privolzhsky Research Medical University,
Ministry of Health of the Russian Federation**
Minin and Pozharsky square, 10/1
Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation
E-mail: rector@pimunn.net

EDITORIAL STAFF

Head Editorial **N.A. Yarkova**
Literary Editor **O.V. Khlyusheva**
Corrector **N.F. Martynova**
Artistic editor, designer,
website administrator **O.A. Salmina**
Translator **E.A. Zakharova**

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE

st. Medical, house 5
Nizhny Novgorod, 603104, Russian Federation

Phone: +7 (831) 422-13-70
E-mail: medalmanac@yandex.ru
Website: www.medalmanac.ru

All rights reserved.

Any reproduction of published materials without
the written consent of the publisher is not allowed.
Reproducing any part of this material a reference
to the Journal is obligatory

ISSN (print) 1997-7689

ISSN (online version) 2499-9954

Subscription index of the publication
in the catalog "Press of Russia" 33091

Printed at Privolzhsky Research Medical
University Printing House
N. Novgorod, st. Medical, house 5
Phone 8 (831) 465-42-23, 465-47-02
Publication is once every 3 months
No fixed price

© **MA** 2023

Order No. 491
Publication date: 29.12.2023
Conv. printer's sheets is 13.95
Printing is 370 copies.

Обзоры

Распространенность и причинно-следственные связи между сахарным диабетом и злокачественными новообразованиями (обзор)	6
К.Г. Корнева, М.Ю. Елизарова	

Экспериментальные исследования и моделирование оперативных вмешательств на органах брюшной полости у кроликов (обзор)	15
И.Ю. Карпова, П.А. Зарубенко, Л.А. Отдельнов	

Reviews

The prevalence and causative relationship between diabetes mellitus and cancer (review)	6
K.G. Korneva, M.U. Elizarova	

Results of experimental studies and modeling of surgical interventions on abdominal organs in rabbits (review)	15
I.Y. Karpova, P.A. Zarubenko, L.A. Otdelnov	

Оригинальные исследования

Особенности тиреоидной патологии в постковидном периоде и влияние на них предшествующей вакцинации	27
А.И. Некрасов, Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка, Н.И. Тарасова, О.В. Леденцова, И.Н. Воловатова	

Метаболический синдром: клинико-лабораторные особенности поражения почек и печени у мужчин молодого и среднего возраста	34
А.А. Воротылов, З.Д. Михайлова, Ю.В. Халтурина	

Экспериментально-клиническое обоснование сочетания инфильтранта и низкомодульного композитного материала при лечении флюороза зубов	44
С.С. Набережная, Н.В. Тиунова, Ф.Ю. Даурова, Д.И. Томаева	

Организация тренинга лапароскопической хирургии в условиях WetLab на кроликах	50
Л.А. Отдельнов, П.А. Зарубенко, В.В. Джабадари, Е.А. Сироткин, И.Ю. Карпова	

Original research

Thyroid pathology in the post-COVID period: features of the course and the impact of previous vaccination	27
A.I. Nekrasov, L.G. Strongin, I.G. Pochinka, N.I. Tarasova, O.V. Ledentsova, I.N. Volovatova	

Metabolic syndrome: clinical and laboratory features of kidney and liver damage in young and middle-aged men	34
A.A. Vorotylov, Z.D. Mikhaylova, Yu.B. Khalturina	

Experimental and clinical substantiation of the combination of infiltrate and low-modulus composite material in the treatment of dental fluorosis	44
S.S. Naberezhnova, N.V. Tiunova, F.Yu. Daurova, D.I. Tomaeva	

Organization of laparoscopic surgery training in WetLab conditions on rabbits	50
L.A. Otdelnov, P.A. Zarubenko, V.V. Jabadari, E.A. Sirotkin, I.Y. Karpova	

Современные методы диагностики и лечения

Определение оптимальных сроков для хирургического лечения облитерирующего атеросклероза периферических артерий	56
Н.И. Глушков, П.Д. Пуздыряк, А.В. Скородумов, Т.Е. Кошелев, А.В. Андрусенко, К.В. Жданович, А.Н. Звягинцева, М.А. Иванов	

Прогностическое значение маркеров воспаления в развитии фибрилляции предсердий после аортокоронарного шунтирования	62
З.Г. Татаринцева, Е.Д. Космачева	

Modern methods diagnosis and treatment

Determination of optimal timing for surgical treatment of peripheral arterial occlusive disease	56
N.I. Glushkov, P.D. Puzdryak, A.V. Skorodumov, T.E. Koshelev, A.V. Andrusenko, K.V. Zhdanovich, A.N. Zvyagintseva, M.A. Ivanov	

Prognostic significance of inflammatory markers on the development of atrial fibrillation after cabg bypass	62
Z.G. Tatarintseva, E.D. Kosmacheva	

Социальные проблемы здоровья

Social health problems

Фармакоэкономический анализ применения оригинального ритуксимаба и его отечественного биоаналога 69

Д.А. Герасимова, О.В. Захарова, Е.В. Герасимова, Л.А. Лобутева, В.С. Полякова, Т.В. Попкова, А.М. Лиля

Pharmacoeconomic analysis of the use of the original rituximab and its domestic biosimilar 69

D.A. Gerasimova, O.V. Zakharova, E.V. Gerasimova, L.A. Lobuteva, V.S. Polyakova, T.V. Popkova, A.M. Lila

Сибирская язва: эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация в мире, странах постсоветского пространства и Российской Федерации в 2017–2022 гг. 76

З.Ф. Дугаржапова, Е.В. Кравец, М.А. Ивачева, С.В. Балахонov

The anthrax: epizootic and epidemiological situation in the world and Russian Federation during 2017–2022.....76

Z.F. Dugarzhapova, E.V. Kravets, M.A. Ivacheva, S.V. Balakhonov

Эпидемиологические особенности гепатита В в довакцинальный и вакцинальный периоды на территории Нижнего Новгорода..... 85

А.В. Полянина, А.А. Корнева, А.Д. Кашникова, А.Н. Арзяева, Н.Н. Зайцева, Н.А. Садыкова

The study aimed to investigate the epidemiological characteristics of hepatitis B in the pre-vaccination and vaccination periods in the city of Nizhny Novgorod.....85

A.V. Polyagina, A.A. Korneva, A.D. Kashnikova, A.N. Arzyaeva, N.N. Zaitseva, N.A. Sadykova

Случай из практики

Case from practice

Синдром Бругада (клинический случай) 90

Е.В. Соловьева, Н.А. Попова, Т.В. Власова, А.В. Рокунова

Brugada syndrome (clinical case)90

E.V. Solovyova, N.A. Popova, T.V. Vlasova, A.V. Rokunova

В помощь практическому врачу

To help the practitioner

Сравнение методик внутривитового сканирования97

М.Ю. Саакян, Н.А. Алексеева, А.В. Якунина, И.И. Барышев

The comparison of intraoral scanning techniques.....97

M.Yu. Saakyan, N.A. Alekseeva, A.V. Yakunina, I.I. Baryshev

Изменения ряда клинико-лабораторных показателей при использовании зубных паст с лаурилсульфатом натрия..... 105

О.А. Успенская, С.А. Спиридонова, Н.Ю. Афанасенкова

Changes in a number of clinical and laboratory parameters when using toothpastes with sodium lauryl sulfate 105

O.A. Uspenskaya, S.A. Spiridonova, N.Y. Afanasenkova

Особенности течения инфаркта миокарда в молодом возрасте..... 110

Д.В. Соловьева, Н.Ю. Григорьева, В.В. Ярыгин, А.Г. Фролов

Features of the course of myocardial infarction at a young age 110

D.V. Soloveva, N.U. Grigoryeva, V.V. Yarygin, A.G. Frolov

Знаменательные даты

ЧТИМ И ПОМНИМ
(к 120-летию со дня рождения Г.В. Пешковского) 116

Е.А. Чижова, Н.Н. Благоднравова, Ю.В. Гусева

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ (ОБЗОР)

УДК 616.43
3.1.19 — эндокринология

К.Г. Корнева, М.Ю. Елизарова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

Сахарный диабет (СД) связан с повышенным риском развития злокачественных новообразований (ЗНО). Целью данного обзора являются обобщение последних данных распространенности ЗНО среди пациентов с СД и анализ причинно-следственной связи между этими заболеваниями. Знание сложных ассоциаций между СД и ЗНО, несомненно, имеет большое значение для их раннего выявления и профилактики.

Ключевые слова: сахарный диабет; рак; взаимосвязь; распространенность.

THE PREVALENCE AND CAUSATIVE RELATIONSHIP BETWEEN DIABETES MELLITUS AND CANCER (REVIEW)

K.G. Korneva, M.U. Elizarova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Diabetes mellitus (DM) is associated with an increased risk of developing malignant neoplasms (malignancies). The purpose of this review is to summarize the latest data on the prevalence of cancer among patients with diabetes mellitus and to analyze the cause-and-effect relationship between these diseases. Knowledge of the complex associations between diabetes and cancer is undoubtedly of great importance for their early detection and prevention.

Key words: diabetes mellitus; cancer; relationship; prevalence.

ВВЕДЕНИЕ

На фоне стремительного роста заболеваемости сахарным диабетом (СД) можно говорить о тревожной тенденции в отношении увеличения заболеваемости раком.

Исследования последних десятилетий продемонстрировали повышение риска развития рака у пациентов с СД в среднем на 20–25%, а смертности от рака — на 25–41% [1–3]. По данным национального регистра, в структуре смертности пациентов с СД онкологическая патология занимает второе после сердечно-сосудистых заболеваний место, что составляет 10,1% среди больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и 4,9% среди пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) [4]. Более полное понимание взаимосвязей между СД и злокачественными новообразованиями (ЗНО) позволит улучшить помощь таким часто встречающимся коморбидным пациентам.

Цель обзора — обобщение последних данных о распространенности злокачественных новообразований среди пациентов с сахарным диабетом и анализ причинно-следственной связи между этими патологиями.

Распространенность злокачественных новообразований у пациентов с сахарным диабетом

В работах, посвященных изучению распространенности ЗНО у больных сахарным диабетом 1-го

типа (СД1), приведены достаточно противоречивые данные. Уровни заболеваемости раком среди пациентов с СД1 по сравнению с населением в целом на 17% выше в шведской популяции, в 13 раз выше среди жителей Новой Зеландии и не отличаются по данным британских ученых [5]. Более поздний анализ пяти национальных европейских регистров также показал отсутствие увеличения частоты ЗНО среди пациентов с СД1 [1]. Среди пациентов с СД2 развитие рака любой локализации примерно на 10% выше, чем в общей популяции [6]. Уже на этапе нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) наблюдается увеличение риска ЗНО. Изучение результатов 16 проспективных когортных исследований показало, что НТГ связано с повышенным риском развития рака в целом на 15% [7].

Анализ заболеваемости по нозологиям наиболее крупных исследований продемонстрировал различные риски развития ЗНО (см. таблицу).

В зависимости от типа нарушений углеводного обмена риски развития ЗНО различались, однако частота гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и рака эндометрия (РЭ) превалировала у всех пациентов с НТГ или СД [7]. У больных с НТГ даже при уровне глюкозы крови натощак 5,6 ммоль/л риск ЗНО увеличивался. Наиболее частыми локализациями рака, кроме вышеуказанных, были рак желудка и колоректальный рак (КРР). У пациентов с СД2 также с высокой частотой наблюдались рак желчного пузыря

Отношение рисков развития злокачественных новообразований (ЗНО) различных локализаций у пациентов с нарушениями толерантности к глюкозе (НТГ), с сахарным диабетом 2-го и 1-го типов

Локализация ЗНО	НТГ	СД2	СД1
Гепатоцеллюлярная карцинома	2,01 (1,75–2,49)	2,31 (1,87–2,84)	2,35 (2,12–2,61)
Рак эндометрия	1,60 (1,13–2,27)	1,97 (1,71–2,27)	1,67 (1,22–2,30)
Внутрипеченочная холангиокарцинома	–	1,97 (1,57–2,46)	–
Рак поджелудочной железы	1,19 (1,09–1,29)	1,95 (1,66–2,28)	1,34 (1,18–1,52)
Внепеченочная холангиокарцинома	–	1,63 (1,29–2,05)	–
Рак желчного пузыря	–	1,52 (1,26–1,84)	–
Рак почки	0,80 (0,55–1,16)	1,38 (1,10–1,72)	1,37 (1,23–1,52)
Рак мочевого пузыря		1,35 (1,17–1,56)	0,98 (0,88–1,09)
Рак пищевода	–	1,30 (1,12–1,50)	1,60 (1,06–2,42)
Рак желудка	1,55 (1,15–2,09)	1,09 (0,98–1,22)	1,44 (1,29–1,61)
Колоректальный рак		1,27 (1,21–1,34)	0,90 (0,61–1,31)
Рак молочной железы	1,19 (1,03–1,38)	1,20 (1,12–1,28)	0,91 (0,86–0,95)
Рак щитовидной железы	–	1,16 (0,97–1,39)	1,40 (1,19–1,66)
Рак легких	1,35 (0,86–2,11)	1,03 (0,94–1,13)	1,09 (1,02–1,17)
Рак предстательной железы	1,19 (0,85–1,65)	0,91 (0,82–1,01)	1,15 (0,30–4,41)

и желчевыводящих путей и рак поджелудочной железы [6], а у пациентов с СД1 — рак поджелудочной железы (РПЖ), желудка, пищевода и щитовидной железы [8].

Отдельно хочется остановиться на РПЖ, который имеет сильную связь с СД, что неоднократно подтверждалось в различных исследованиях. У пациентов с аденокарциномой протоков поджелудочной железы СД2 составил 68%, а частота панкреатогенного СД — 30%. Причем существует обратная корреляция между длительностью СД и выявлением рака. Самая высокая частота РПЖ наблюдалась у пациентов со стажем СД2 менее 2 лет, а панкреатогенного СД — менее года [9, 10]. Не исключено, что в таком случае нарушение углеводного обмена вторично и возникло на фоне недиагностированного ЗНО.

У пациентов с НТГ риски развития ЗНО не различались по исходному уровню глюкозы крови натощак, полу и возрасту, что нельзя сказать про пациентов с уже имеющимся диабетом. При СД 1-го типа в целом риск развития ЗНО у женщин и мужчин был идентичен и составил 1,07 (1,04–1,10) и 1,01 (0,98–1,04) соответственно. Однако анализ онкопатологии по нозологиям продемонстрировал более высокие риски заболеваемости раком желудка — на 78% у женщин и на 23% у мужчин, ГЦК — в 1,5 раза у женщин и в 2 раза у мужчин, раком ПЖ — на 30% у женщин и на 50% у мужчин, почки — на 47% у женщин и на 30% у мужчин, РЭ — на 42% у женщин. Также с женским полом связаны более высокие риски рака пищевода — на 79% больше — и щитовидной железы — на 50% больше.

Интересно, что СД1 «защищает» от некоторых видов рака, связанных с полом. Риск рака предстательной железы был ниже на 44%, а рака молочной железы у фертильных женщин — на 10% в сравнении с общей популяцией [1]. У пациентов с СД2 риски ЗНО несколько выше, у мужчин увеличены в 1,2 раза, у женщин — в 1,3 раза [6]. Многочисленные исследования, проведенные в различных популяциях, показали снижение риска развития рака предстательной железы на 12%, что связывают с низким уровнем тестостерона у пациентов с возрастом [11–13]. Частота рака молочной железы (РМЖ) снижалась у женщин с СД2 до менопаузы на 20%. В отношении рака предстательной и молочной железы у пациентов с СД2 полученные результаты согласуются с результатами и у пациентов с СД1. КРР в 1,3 раза чаще наблюдался у мужчин с СД2 типа и увеличивался в возрасте 75–84 лет до 2,2 раза [7, 14].

Таким образом, СД и предиабет ассоциированы с повышенным риском развития ЗНО, особенно органов желудочно-кишечного тракта и эндометрия. Рак предстательной железы встречается реже, а риск РМЖ до менопаузы аналогичен или незначительно выше в сравнении с общей популяцией.

Предрасполагающие патогенетические механизмы развития злокачественных новообразований у больных с сахарным диабетом

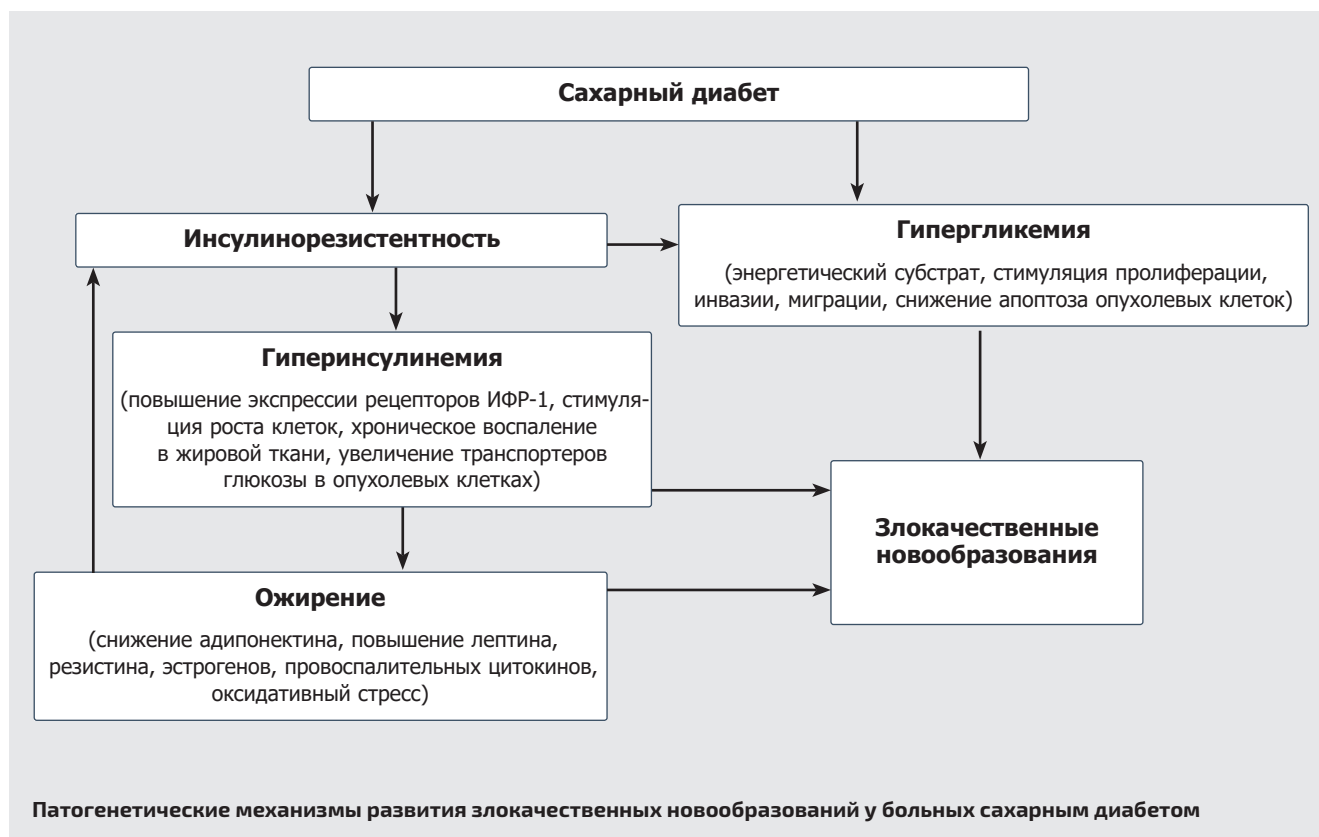
Среди патогенетических механизмов, тесно связанных с СД и способствующих развитию ЗНО, можно выделить ожирение, гипергликемию, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию (см. рисунок).

Ожирение

Ожирение, несомненно, является независимым фактором риска развития рака. ЗНО наблюдаются у 12% мужчин и 13% женщин, страдающих ожирением. Имеются данные, что как минимум 13 ЗНО различных локализаций связаны с избыточным весом [15]. Большинство пациентов с СД2 типа имеют ожирение.

У таких пациентов среди ЗНО около 60% приходится на КРР, РЭ и постменопаузальный РМЖ [16]. У мужчин с индексом массы тела (ИМТ) более 25 кг/м² в 42% случаев встречается рак печени и в 23% — КРР. У женщин в 29% случаев — постменопаузальный РМЖ и в 23% — РЭ [17]. Увеличение прибавки веса на каждые 5 кг/м² прироста ИМТ ассоциировано с 30% ростом частоты КРР у мужчин и с 12% ростом у женщин. Прибавка в весе и отношение окружности талии к окружности бедер были связаны с более высоким риском постменопаузального РЭ, особенно у женщин, никогда не принимавших заместительную гормональную терапию. Каждые 5 кг прибавки веса ассоциировались с 11% риском РМЖ опять же у женщин, не принимавших заместительную гормональную терапию [18]. Пациентки с РМЖ в сочетании с СД2 были старше и имели больший ИМТ, чаще имели продвинутую стадию заболевания, а также значительно более низкую общую и безрецидивную выживаемость в сравнении с женщинами без СД2. Однако после коррективки по возрасту, ИМТ и стадии онкологического процесса общая и безрецидивная выживаемость существенно не различались между пациентами с СД2 и без него. Из этого авторы сделали вывод, что СД2 только в сочетании с повышенным ИМТ и более старшим возрастом оказывает негативное влияние на течение РМЖ [19].

Висцеральный жир — эндокринный орган, секретирующий различные субстанции, включая лептин, адипонектин, резистин, воспалительные цитокины. Так, увеличение секреции лептина на фоне его резистентности приводит к повышению уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) — посредника гормона роста, стимулирующего деление и пролиферацию клеток [20]. Снижение секреции адипонектина увеличивает уровень свободных жирных кислот [21]. Дислипидемия ассоциируется с плохими исходами у пациентов с ЗНО, способствуя инвазии опухоли и метастазированию. Продemonстрировано,



что пациенты, принимавшие статины более 3 лет до установления диагноза КРР, имели более низкую стадию опухоли, распространенность метастазирования и более высокую 5-летнюю выживаемость в сравнении с теми, кто не принимал статины. Дополнительным эффектом статинов является ингибирование внутрипеченочного ангиогенеза, что препятствует адгезии опухолевых клеток и стимулирует их апоптоз, снижая риск развития ГЦК [22]. Нарушение равновесия между секрецией лептина и адипонектина связывают с пролиферацией, миграцией и выживанием раковых клеток при РМЖ, толстой кишки, РЭ и предстательной железы [23]. Еще один гормон, избыточно секретируемый адипоцитами, — резистин, действуя через свои рецепторы, может стимулировать пролиферацию, миграцию и ангиогенез опухолевых клеток [20].

Ожирение способствует вялотекущему хроническому воспалению и поддерживает его [21]. При ожирении в гипертрофированных адипоцитах нарушается кровоснабжение. Вследствие гипоксии происходят повреждение и последующая их гибель. Активированные моноциты — макрофаги уничтожают погибшие адипоциты, стимулируя чрезмерную продукцию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6). Каждый из этих факторов может играть этиологическую роль в злокачественной трансфор-

мации клеток. Провоспалительные цитокины не только вызывают локальное воспаление, но и способны оказывать прямое митогенное действие через свои рецепторы в тканях, активировать рецепторы андрогенов, способствуя самосохранению и пролиферации раковых клеток предстательной железы, а также индуцировать фермент ароматазу и увеличивать частоту эстроген-зависимых опухолей [24].

В результате многочисленных исследований было установлено, что при ожирении снижается активность антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза). Окислительный стресс повреждает ДНК клеток, активируя проонкогены и ингибируя гены-супрессоры опухоли [24]. Интересно, что активные формы кислорода при окислительном стрессе способны повреждать не только здоровые, но и раковые клетки. Для защиты опухолевые клетки производят высокие уровни антиоксидантов, сохраняя устойчивость к апоптозу [25].

Большое значение имеет состояние микроокружения опухоли. Опухолевые клетки охотно накапливают липидные капли из окружающих эктопических жировых отложений, поддерживая необходимый уровень пролиферации [26]. Например, стеатоз печени создает проонкогенную среду, провоцируя развитие ГЦР.

Избыточная ароматизация андрогенов в жировой ткани способствует гиперэстрогемии. Данные ме-

таболические нарушения активируют онкогенные механизмы, включая пролиферацию, миграцию клеток, ангиогенез и снижение клеточного апоптоза [21]. Избыток эстрогенов увеличивает митогенную активность клеток эндометрия. Было показано, что у пациентов с СД риск развития РЭ был на 72% выше, чем у женщин без диабета [27].

Нужно отметить, что ожирение, в отличие от других состояний, является модифицированным фактором риска. Мета-анализ нескольких популяционных когортных исследований, включающих более 600 тыс. человек, перенесших бариатрическую операцию, показал снижение общей заболеваемости раком на 28%, заболеваемости раком, связанным с ожирением, на 45% и постменопаузальным РМЖ на 50% [28].

Таким образом, взаимосвязь ожирения, СД и ЗНО сложная и многофакторная. Ожирение является самостоятельным фактором, способствующим появлению ЗНО через механизмы гормонального дисбаланса, хронического воспаления, гиперэстрогемии, окислительного стресса. Самые сильные ассоциации связаны с постменопаузальным РМЖ, РЭ и КРР.

Гипергликемия

Глюкоза — энергетический субстрат для опухоли. Еще в 1920-х годах О.О. Варбург предположил, что повышенный уровень глюкозы связан с онкогенезом. Быстро растущие, «жадные до глюкозы» раковые клетки для обеспечения своей жизнедеятельности преимущественно используют анаэробный гликолиз, уровень которого повышается в сотни раз, даже в условиях достаточного обеспечения организма кислородом [29]. При хронической гипергликемии создаются предпосылки для постоянного поступления глюкозы с целью поддержания энергетического гликолиза и роста опухоли (эффект Варбурга). Было установлено, что с увеличением концентрации глюкозы линейно возрастала смертность от злокачественных опухолей всех исследованных локализаций рака (желудка, прямой кишки, поджелудочной железы, печени) [30, 31].

Высокая концентрация глюкозы ассоциируется с пролиферативной активностью опухолевых клеток при раке молочной и поджелудочной железы, что связывают с повышенной экспрессией индуцированного глюкозой эпидермального фактора роста и активацией одноименного рецептора [32, 33]. Гипергликемия может стимулировать ангиогенез, тем самым способствуя росту опухоли. Основным стимулом к ангиогенезу является недостаток кислорода (гипоксия или ишемия), который через индуцируемый гипоксией фактор-1 индуцирует экспрессию многих ангиогенов, прежде всего фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов. Фактор роста эндотелия сосудов провоцирует пролиферацию эндо-

телиальных клеток, увеличивает сосудистую проницаемость, а также способствует вазодилатации через усиление продукции оксида азота. Существует баланс между активаторами и ингибиторами ангиогенеза. Патологическая активация ангиогенеза характерна именно для злокачественных опухолей [34].

Таким образом, гипергликемия может обеспечить дополнительную питательную среду злокачественным клеткам для поддержания их быстрого размножения. Гипергликемия способна вызвать перепроизводство конечных продуктов гликирования и активных форм кислорода, что может привести к повреждению ДНК [35].

Гипергликемия и инвазия/миграция опухолевых клеток. Гипергликемия способствует миграции и инвазии опухолевых клеток. Возможный механизм заключается в том, что гипергликемия может увеличить концентрацию пероксида водорода, который вызывает миграцию и инвазию раковых клеток поджелудочной железы за счет повышения экспрессии и активации ряда ферментов: супероксид-дисмутазы, внеклеточной киназы и протеинкиназы. Высокий уровень глюкозы может усиливать передачу сигналов пути Wnt/ β -катенина (регулирующий эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие опухолей) в раковых клетках, тем самым способствуя их пролиферации и росту за счет накопления активного β -катенина независимо от гиперинсулинемии, адипокинов или воспаления. Рост опухоли связан с пролиферативной, антиапоптотической и метастатической активностью. Пролiferация в условиях гипергликемии обусловлена повышенной экспрессией транспортеров глюкозы, протеинкиназы и эпидермального фактора роста. Отличительная черта опухолевых клеток — повышенное поглощение глюкозы, это и обеспечивает передачу сигналов непрерывно поддерживая необходимый уровень пролиферации. Гипергликемия индуцирует экспрессию плазминогена, который в свою очередь с плазмином обеспечивает основу для процессов клеточной миграции и ремоделирования ткани. Все это усиливает инвазивную и миграционную активность опухолевых клеток [28, 33].

Гипергликемия и резистентность к апоптозу опухолевых клеток. Ключевым фактором регуляции клеточного цикла и процесса естественной (запрограммированной) гибели клетки является белок p53, кодируемый одноименным геном — «стражем генома». p53 является фактором транскрипции других генов, кодирующих белки-ингибиторы деления клетки в случае повреждения ее ДНК (мутировавшие клетки), например экспрессию компонентов ИФР, включая ИФР-1. Высокие уровни p53 в различных опухолевых клетках говорят о его значительной роли в защите от рака. Высокий уровень глюкозы специфически модифицирует посттрансляционную

структуру p53, снижая фосфорилирование остатка, и тем самым ингибирует его способность к апоптозу раковых клеток [36].

Гиперинсулинемия

Инсулинорезистентность тесно ассоциирована с ожирением, ведущим патогенетическим механизмом развития СД2. Потеря чувствительности клеток-мишеней к действию инсулина приводит к компенсаторной гиперинсулинемии. Хроническая гиперинсулинемия в свою очередь предрасполагает к дальнейшему набору массы тела, прогрессированию инсулинорезистентности, липолизу с увеличением концентрации свободных жирных кислот. Гиперинсулинемия как фактор реализации онкогенного риска может быть эндогенной (НТГ, метаболический синдром, ожирение, СД 2-го типа, синдром поликистозных яичников) и экзогенной (обусловлена инсулинотерапией СД). Многим злокачественным клеткам для экстракорпорального роста требуется инсулин — стимулятор роста клеток. В физиологических условиях в отсутствие гиперинсулинемии инсулин стимулирует изоформу-В инсулинового рецептора в постпрандиальном состоянии, что реализует его метаболические эффекты. В условиях гиперинсулинемии в клетках, в том числе раковых, происходит непрерывная стимуляция инсулиновых рецепторов изоформы В, что приводит к митогенным эффектам [24]. Инсулин стимулирует транспорт липидов в адипоциты, дифференцировку адипоцитов и ингибирует липолиз в жировой ткани. Относительный риск КРР у пациентов с высоким уровнем триглицеридов на 18% выше в сравнении с пациентами, у которых наблюдались более низкие показатели [37]. Гиперинсулинемия приводит к хроническому воспалению в жировой ткани, что в свою очередь усиливает инсулинорезистентность, ожирение и связанные с ними риски ЗНО, с одной стороны. С другой стороны, инсулин является фактором роста для многих клеток, в том числе и злокачественных. Гиперинсулинемия связана с двукратным увеличением риска смерти от рака независимо от диабета и ожирения. Это утверждение также верно для людей с нормальной массой тела и гиперинсулинемией [35].

В условиях гиперинсулинемии увеличивается количество трансмембранных транспортеров глюкозы, что облегчает захват глюкозы опухолевыми клетками и их росту. Гиперинсулинемия также может способствовать росту опухолевой массы через другой дополнительный механизм — увеличение сродства инсулина к рецепторам INSR-A, через которые опосредуются его митогенные и антиапоптотические эффекты. Экспрессия INSR-A рецепторов наблюдается в молочной железе, эндометрии, предстательной железе и толстом кишечнике. Также гиперинсу-

линемия повышает устойчивость опухолевых клеток к апоптозу, т.е. способствует их выживанию путем активации сигнальных каскадов [35]. Гиперинсулинемия на 35% повышает риск КРР и на 70% — риск РПЖ [38].

Гиперинсулинемия может быть независимым предиктором смерти от ЗНО даже в отсутствие ожирения. Наблюдение 9778 участников исследования, из которых 31% имели гиперинсулиномию в отсутствие ожирения и 75% — на фоне ожирения, показало, что риск смерти от ЗНО среди участников с установленной гиперинсулинемией был в 2 раза выше в обеих группах [39].

Повышение уровня инсулиноподобного фактора роста-1

Инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) — белок, схожий по структуре и функции с инсулином. Секретируется в печени, является эндокринным посредником гормона роста, обеспечивая его физиологические эффекты — рост и дифференцировку клеток, в том числе злокачественных. Инсулин стимулирует секрецию ИФР-1 печенью, что особенно проявляется на фоне гиперинсулинемии. Рецепторы ИФР-1 гомологичны рецептору инсулина, что позволяет последнему частично реализовывать свои влияния через рецепторы ИФР-1 [40]. ИФР-1 также секретируется опухолевыми клетками, оказывая аутокринное действие и регулируя их рост, ангиогенез, метастазирование и резистентность к апоптозу. Ярким примером ассоциативной связи между повышенным уровнем ИФР-1 и высоким риском ряда ЗНО (КРР, рак почки, РМЖ и РЦЖ) является акромегалия [41].

Эпидемиологические исследования показали, что повышение уровня ИФР-1 в сыворотке крови прямо коррелирует с риском развития некоторых видов рака (РМЖ, РПЖ, легких) и прогрессированием КРР и, наоборот, не связано с раком мочевого пузыря, лимфомой и меланомой [42]. Выявлена положительная взаимосвязь между уровнями ИФР и риском развития ЗНО. При гиперинсулинемии увеличивается экспрессия рецепторов ИФР-1 и ИФР-2, повышается продукция ИФР и снижаются уровни ИФР-связывающих белков. Это повышает биологическую доступность ИФР и способствует пролиферации раковых клеток, так как только свободные от белка ИФР могут взаимодействовать с рецепторами. Кроме того, гиперинсулинемия способствует увеличению гибридных рецепторов ИФР, которые активно экспрессируются в опухолевых клетках. В результате их стимуляции ИФР опухолевые клетки приобретают возможность активно делиться, пролиферировать, мигрировать и при этом оставаться устойчивыми к апоптозу.

Существуют подтипы гибридных рецепторов к ИФР-1 и ИФР-2, которые экспрессируются в различных опухолях. Так, рецепторы к ИФР-1 преимуще-

ственно сверхэкспрессируются в следующих опухолях: РМЖ, РЭ, КРР, ГЦК, РПЖ, яичниках, рак щитовидной железы и почек. Чрезмерная экспрессия рецепторов ИФР-2 ассоциирована с РМЖ, раком яичников, печени, пищевода. Поэтому у пациентов с СД2 и гиперинсулинемией вероятность развития ЗНО данных локализаций вероятно выше, чем в популяции [24, 43].

Нарушение регуляции половых гормонов

Гиперинсулинемия связана с повышенной секрецией фермента ароматазы в жировой ткани, что приводит к избыточному образованию эстрогенов из андрогенов преимущественно в жировой ткани. Кроме того, при гиперинсулинемии снижаются уровни глобулина, связывающего половые гормоны, что отражается в избытке циркулирующих свободных (биодоступных) эстрогенов. Их воздействие на эстрогеновый рецептор увеличивает риск эстроген-зависимых форм рака (молочная железа, эндометрий). Кроме того, активация рецептора эстрогена усиливает митогенные эффекты, опосредованные инсулином/ИФР-1, при нескольких видах рака, включая РМЖ, рак предстательной железы, нейробластомы и аденомы гипофиза [44].

У больных диабетом отмечалось снижение частоты встречаемости рака предстательной железы. Протективный «вклад» СД2 при опухолях данной локализации отмечен многими авторами [45, 46]. Это частично может быть объяснено снижением уровня тестостерона на фоне висцерального ожирения и СД. Помимо этого, выявлен полиморфизм гена HNF1B, который может предрасполагать к нарушению углеводного обмена, но в то же время обладает защитным эффектом в отношении рака предстательной железы. Причина связи данного гена с СД2 и раком данной локализации пока не известна [47].

Основные патогенетические механизмы развития ЗНО у больных СД представлены на рисунке выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекомендации по скринингу онкозаболеваний у пациентов не отличаются от рекомендованного в общей популяции. Однако пациенты с сахарным диабетом относятся к группе повышенного риска развития злокачественных новообразований определенных локализаций. У пациентов с диабетом при рутинной оценке состояния следует обращать внимание на наличие типичных симптомов онкологического заболевания, особенно таких локализаций, как желудочно-кишечный тракт, гепатобилиарная система, поджелудочная и молочная железа, эндометрий. Крайне важно идентифицировать и корректировать модифицируемые патогенетические механизмы развития злокачественных новообразований при сахарном диабете. Особенно важны его скрининг и раннее

выявление нарушений углеводного обмена. Профилактика и лечение ожирения — важный компонент предотвращения опухолевых заболеваний. Компенсация гликемии, коррекция патогенетических факторов, которые продолжают действовать и повышать риски рецидива злокачественных новообразований, также необходима. Пропаганда здорового образа жизни (здоровое питание, физическая активность и контроль веса) не теряет актуальности в профилактике ряда онкологических заболеваний.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Carstensen B., Read S.H., Friis S., Sund R., Keskimäki I., Svensson A.M., Ljung R., Wild S.H., Kerssens J.J., Harding J.L., Magliano D.J., Gudbjörnsdóttir S.; Diabetes and Cancer Research Consortium. Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9,000 cancers in type 1 diabetic individuals. *Diabetologia* 2016; 59(5): 980–908, <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3884-9>.
2. Cignarelli A., Genchi V.A., Caruso I., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Diabetes and cancer: pathophysiological fundamentals of a 'dangerous affair'. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 143: 378–388, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.04.002>.
3. Barone B.B., Yeh H.C., Snyder C.F., Peairs K.S., Stein K.B., Derr R.L., Wolff A.C., Brancati F.L. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(23): 2754–2764, <https://doi.org/10.1001/jama.2008.824>.
4. IDF atlas. 2021. URL: <https://diabetesatlas.org/>.
5. Gordon-Dseagu V.L., Shelton N., Mindell J.S. Epidemiological evidence of a relationship between type-1 diabetes mellitus and cancer: a review of the existing literature. *Int J Cancer* 2013; 132(3): 501–508, <https://doi.org/10.1002/ijc.27703>.
6. Tsilidis K.K., Kasimis J.C., Lopez D.S., Ntzani E.E., Ioannidis J.P. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ* 2015; 350: 7607, <https://doi.org/10.1136/bmj.g7607>.
7. Huang Y., Cai X., Qiu M., Chen P., Tang H., Hu Y., Huang Y. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2014; 57(11): 2261–2269, <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3361-2>.
8. Sona M.F., Myung S.K., Park K., Jargalsaikhan G. Type 1 diabetes mellitus and risk of cancer: a meta-analysis of observational studies. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48(5): 426–433, <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy047>.
9. Andersen D.K., Korc M., Petersen G.M., Eibl G., Li D., Rickels M.R., Chari S.T., Abbruzzese J.L. Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer. *Diabetes* 2017; 66(5): 1103–1110, <https://doi.org/10.2337/db16-1477>.
10. Zhu B., Qu S. The relationship between diabetes mellitus and cancers and its underlying mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 11(13): 800995, <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.800995>.
11. Jian Gang P., Mo L., Lu Y., Runqi L., Xing Z. Diabetes mellitus and the risk of prostate cancer: an update and cumulative meta-

analysis. *Endocr Res* 2015; 40(1): 54–61, <https://doi.org/10.3109/07435800.2014.934961>.

12. Tsilidis K.K., Allen N.E., Appleby P.N., Rohrmann S., Nothlings U., Arriola L., Gunter M.J., Chajes V., Rinaldi S., Romieu I., Murphy N., Riboli E., Tzoulaki I., Kaaks R., Lukanova A., Boeing H., Pischon T., Dahm C.C., Overvad K., Quiros J.R., Fonseca-Nunes A., Molina-Montes E., Gavrila Chervase D., Ardanaz E., Khaw K.T., Wareham N.J., Roswall N., Tjonneland A., Lagiou P., Trichopoulos D., Trichopoulou A., Palli D., Pala V., Tumino R., Vineis P., Bueno-de-Mesquita H.B., Malm J., Orho-Melander M., Johansson M., Stattin P., Travis R.C., Key T.J. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer in the European prospective Investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2015; 136(2): 372–381, <https://doi.org/10.1002/ijc.28989>.

13. Harding J.L., Shaw J.E., Peeters A., Cartensen B., Magliano D.J. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias, and reverse causation. *Diabetes Care* 2015; 38(2): 264–270, <https://doi.org/10.2337/dc14-1996>.

14. Magliano D., Davis W.A., Shaw J.E., Bruce D.G., Davis T.M. Incidence and predictors of all-cause and site-specific cancer in type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(4): 589–599, <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0053>.

15. Avgerinos K.I., Spyrou N., Mantzoros C.S., Dalamaga M. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism* 2019; 92: 121–135, <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>.

16. Lopez-Suarez A. Burden of cancer attributable to obesity, type 2 diabetes and associated risk factors. *Metabolism* 2019; 92: 136–146, <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.013>.

17. Pearson-Stuttard J., Zhou B., Kontis V., Bentham J., Gunter M.J., Ezzati M. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(6): e6–e15, [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30150-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30150-5).

18. Byers T., Sedjo R.L. Body fatness as a cause of cancer: epidemiologic clues to biologic mechanisms. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22(3): 125–134, <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0580>.

19. He D.E., Bai J.W., Liu J., Du C.W., Huang W.H., Zhang G.J. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer patients with type 2 diabetes mellitus. *Mol Clin Oncol* 2015; 3(3): 607–612, <https://doi.org/10.3892/mco.2015.522>.

20. Sudan S.K., Deshmukh S.K., Poosarla T., Holliday N.P., Dyess D.L., Singh A.P., Singh S. Resistin: an inflammatory cytokine with multifaceted roles in cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2020; 1874(2): 188419, <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188419>.

21. Lega I.C., Lipscombe L.L. Review: diabetes, obesity, and cancer-pathophysiology and clinical implications. *Endocr Rev* 2020; 41(1): 33–52, <https://doi.org/10.1210/endrev/bnz014>.

22. De Jesus M., Mohammed T., Singh M., Tiu J.G., Kim A.S. Etiology and management of dyslipidemia in patients with cancer. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 892335, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.892335>.

23. Hopkins B.D., Goncalves M.D., Cantley L.C. Obesity and cancer mechanisms: cancer metabolism. *J Clin Oncol* 2016; 34(35): 4277–4283, <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.9712>.

24. Fernandez C.J., George A.S., Subrahmanyam N.A., Pappachan J.M. Epidemiological link between obesity, type 2 diabetes mellitus and cancer. *World J Methodol* 2021; 11(3): 23–45, <https://doi.org/10.5662/wjmv11i3.23>.

25. Moloney J.N., Cotter T.G. ROS signalling in the biology of cancer. *Semin Cell Dev Biol* 2018; 80: 50–64, <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.05.023>.

26. Kim D.-S., Scherer P.E. Obesity, diabetes, and increased cancer progression. *Diabetes Metab J* 2021; 45(6): 799–812, <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0077>.

27. Saed L., Varse F., Baradaran H.R., Moradi Y., Khateri S., Friberg E., Khazaei Z., Gharahjeh S., Tehrani S., Sioofy-Khojine A.B., Najmi Z. The effect of diabetes on the risk of endometrial cancer: an updated a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 527, <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5748-4>.

28. Wiggins T., Antonowicz S.S., Markar S.R. Cancer risk following bariatric surgery-systematic review and meta-analysis of national population-based cohort studies. *Obes Surg* 2019; 29(3): 1031–1039, <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3501-8>.

29. Li Z., Zhang H. Reprogramming of glucose, fatty acid and amino acid metabolism for cancer progression. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73(2): 377–392, <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2070-4>.

30. Zhou X.H., Qiao Q., Zethelius B., Pyörälä K., Söderberg S., Pajak A., Stehouwer C.D., Heine R.J., Jousilahti P., Ruotolo G., Nilsson P.M., Calori G., Tuomilehto J.; DECODE Study Group. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia* 2010; 53(9): 1867–1876, <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1796-7>.

31. Li W., Zhang X., Sang H., Zhou Y., Shang C., Wang Y., Zhu H. Effects of hyperglycemia on the progression of tumor diseases. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38(1): 327, <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1309-6>.

32. Hou Y., Zhou M., Xie J., Chao P., Feng Q., Wu J. High glucose levels promote the proliferation of breast cancer cells through GTPases. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2017; 9: 429–436, <https://doi.org/10.2147/BCTT.S135665>.

33. Han L., Ma Q., Li J., Liu H., Li W., Ma G., Xu Q., Zhou S., Wu E. High glucose promotes pancreatic cancer cell proliferation via the induction of EGF expression and transactivation of EGFR. *PLoS One* 2011; 6(11): e27074, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027074>.

34. Коненков В.И., Климонтов В.В. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений. *Сахарный диабет* 2012; 15(4): 17–27, <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5533>. Konenkov V.I., Klimontov V.V. Vasculogenesis and angiogenesis in diabetes mellitus: novel pathogenic concepts for treatment of vascular complications. *Sakharnii diabet* 2012; 15(4): 17–27, <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5533>.

35. Zhang A.M.Y., Wellberg E.A., Kopp J.L., Johnson J.D. Hyperinsulinemia in obesity, inflammation, and cancer. *Diabetes Metab J* 2021; 45(3): 285–311, <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0250>.

36. Garufi A., D'Orazi G. High glucose dephosphorylates serine 46 and inhibits p53 apoptotic activity. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33(1): 79, <https://doi.org/10.1186/s13046-014-0079-4>.

37. Yao X., Tian Z. Dyslipidemia and colorectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes Control* 2015; 26(2): 257–268, <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0507-y>.

38. Janssen A.M.J.L. Hyperinsulinemia and its pivotal role in aging, obesity, type 2 diabetes, cardiovascular disease and cancer. *Int J Mol Sci* 2021; 22(15): 7797, <https://doi.org/10.3390/ijms22157797>.

39. Tsujimoto T., Kajio H., Sugiyama T. Association between

hyperinsulinemia and increased risk of cancer death in nonobese and obese people: a population-based observational study. *Int J Cancer* 2017; 141(1): 102–111, <https://doi.org/10.1002/ijc.30729>.

40. Gallagher E.J., LeRoith D. Minireview: IGF, insulin, and cancer. *Endocrinology* 2011; 152(7): 2546–2551, <https://doi.org/10.1210/en.2011-0231>.

41. Dal J., Leisner M.Z., Hermansen K., Farkas D.K., Bengtson M., Kistorp C., Nielsen E.H., Andersen M., Feldt-Rasmussen U., Dekkers O.M., Sorensen H.T., Jorgensen J.O.L. Cancer incidence in patients with acromegaly: a cohort study and meta-analysis of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(6): 2182–188, <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02457>.

42. Hua H., Kong Q., Yin J., Zhang J., Jiang Y. Insulin-like growth factor receptor signaling in tumorigenesis and drug resistance: a challenge for cancer therapy. *J Hematol Oncol* 2020; 13(1): 64, <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00904-3>.

43. Франциянц Е.М., Сурикова Е.И., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Шейко Е.А., Морозова М.И., Котиева И.М. Сахарный диабет и онкопатология: система инсулиноподобных факторов роста. *Проблемы эндокринологии* 2021; 67(5): 34–42, <https://doi.org/10.14341/probl12741>. Frantsiyants E.M., Surikova E.I., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Sheiko E.A., Morozova M.I., Kotieva I.M. Diabetes mellitus and cancer: a system of insulin-like growth factors. *Problemy endokrinologii* 2021; 67(5): 34–42, <https://doi.org/10.14341/probl12741>.

44. Shloma G., Neel B., LeRoith D., Gallagher E.J. Type 2 diabetes

mellitus and cancer: the role of pharmacotherapy. *J Clin Oncol* 2016; 34(35): 4261–4269, <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4044>.

45. Saarela K., Tuomilehto J., Sund R., Keskimäki I., Hartikainen S., Pukkala E. Cancer incidence among Finnish people with type 2 diabetes during 1989–2014. *Eur J Epidemiol* 2019; 34(3): 259–265, <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0438-0>.

46. Simon D., Balkau B. Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer. *Diabetes Metab* 2010; 36(3): 182–191, <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2010.04.001>.

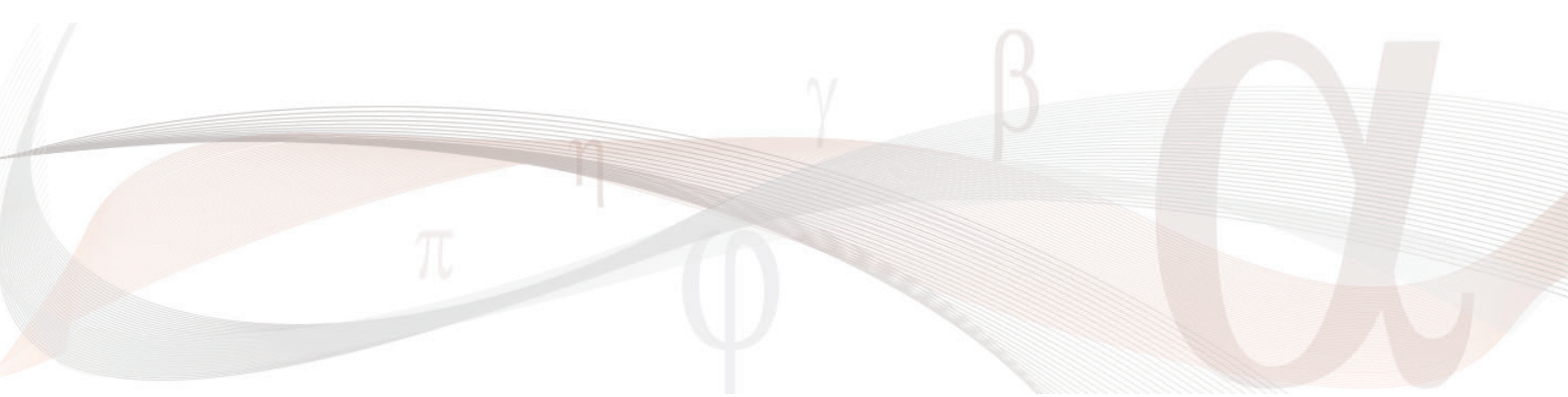
47. Frayling T.M., Colhoun H., Florez J.C. A genetic link between type 2 diabetes and prostate cancer. *Diabetologia* 2008; 51(10): 1757–1760, <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1114-9>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

К.Г. Корнева, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

М.Ю. Елизарова, ординатор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Корнева Ксения Георгиевна, e-mail: ksenkor@mail.ru



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МОДЕЛИРОВАНИЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У КРОЛИКОВ (ОБЗОР)

УДК 001.891.57

3.1.9 — хирургия; 3.1.11 — детская хирургия

Поступила 10.09.2023

И.Ю. Карпова, П.А. Зарубенко, Л.А. Отдельнов

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

Прогресс хирургии на протяжении всей истории ее развития тесно связан с экспериментом, который занимается разработкой и внедрением в практику новых методов диагностики и способов лечения, а также совершенствованием уже имеющихся. Одним из наиболее подходящих объектов для моделирования патологических состояний и отработки операционных навыков является кролик. При ретроспективном анализе отечественной и зарубежной литературы, посвященной результатам моделирования оперативных вмешательств на органах брюшной полости у кроликов, выявлен ряд научных направлений, таких как диагностика неотложных состояний в брюшной полости и их осложнений, изучение кишечной стенки в эксперименте, хирургические вмешательства на органах брюшной полости, формирование лапароскопических навыков у врачей, исследование анатомо-физиологических особенностей органов брюшной полости у кроликов, оценка влияния хирургических методов и инструментов на органы и ткани.

Таким образом, экспериментальные лаборатории дают возможность шире оценить изменения на тканевом и органном уровнях, а моделирование новых и уже известных методов позволяет не только оттачивать профессиональные навыки, но и совершенствовать технические характеристики аппаратуры.

Ключевые слова: эксперимент; моделирование операций; кролик.

RESULTS OF EXPERIMENTAL STUDIES AND MODELING OF SURGICAL INTERVENTIONS ON ABDOMINAL ORGANS IN RABBITS (REVIEW)

I.Y. Karpova, P.A. Zarubenko, L.A. Otdelnov

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The progress of surgery throughout the history of its development is closely connected with experimentation, which deals with the development and implementation of new diagnostic methods and treatment methods, as well as the improvement of existing ones. One of the most suitable models for studying pathological conditions and practicing surgical skills is a rabbit. This retrospective analysis of domestic and foreign literature devoted to the results of modeling surgical interventions on the abdominal organs in rabbits revealed a number of scientific areas, such as the diagnosis of emergency conditions in the abdominal cavity and their complications, experimental study of the intestinal wall, surgical interventions on the abdominal organs, development of laparoscopic skills among doctors, study of the anatomical and physiological characteristics of the abdominal organs in rabbits, assessment of the effect of surgical methods and instruments on organs and tissues.

Thus, experimental laboratories provide an opportunity to assess changes at the tissue and organ levels more broadly, and modeling of new and already recognized methods allows not only to hone professional skills, but also to improve the technical characteristics of equipment.

Key words: experiment; simulation of operations; rabbit.

ВВЕДЕНИЕ

Прогресс хирургии на протяжении всей истории ее развития тесно связан с экспериментом, который занимается разработкой и внедрением в практику новых методик и способов лечения, а также совершенствованием уже имеющихся [1].

В экспериментальной медицине применяют лабораторных животных, главными требованиями к которым являются чувствительность к конкретным биологическим и физическим факторам, неприхотливость к условиям содержания, доступность и небольшая стоимость. Одним из таких модельных объектов служит кролик, предком его является дикий кролик (*Oryctolagus cuniculus*), родина которого — Юго-Западная Европа и Северно-Западная Африка. Животное было известно в глубокой древности и упоминается в ряде произведений античных писателей [2]. Разведение кроликов в неволе описал Конфуций в четвертом веке до нашей эры. Римляне, пришедшие в Испанию, называли ее «кроличьей страной». На Руси кроликов разводили еще при Ярославе Мудром. С XIX столетия в быту стали широко использовать шкурки кроликов, что послужило причиной их усиленного разведения.

Пищеварительный аппарат кролика хорошо развит. Желудок у него однокамерный, достаточно большого объема. Желудочный сок выделяется непрерывно, имеет повышенную кислотность и отличается большой переваривающей силой, поэтому пищу

эти животные могут поедать постоянно. Пища в желудке кролика остается от 3 до 10 ч, а через весь желудочно-кишечный тракт проходит примерно в течение 72 ч. Общая длина кишечника колеблется от 4 до 6 м.

Нормальная температура тела у кроликов 38,5–39,5°C. Зимой температура тела кролика может понижаться до 37,5°C, а летом повышаться до 40,5–41,0°C, в зависимости от окружающего воздуха. Пульс составляет 120–160 ударов в минуту. Нормальное число дыхательных движений — 50–60 в минуту. Общее количество крови примерно 280 мл (4,5–6,7% от массы кролика). В зависимости от возраста кролик выделяет в сутки 180–440 мл мочи [3].

С учетом перечисленных характеристик кролик как модельный объект интересен не только при биологических исследованиях, но и в рамках разработки новых хирургических методик и отработки техники операций.

Цель обзора — представить современный отечественный и зарубежный опыт экспериментальных исследований и моделирования оперативных вмешательств на органах брюшной полости у кроликов.

ДИАГНОСТИКА НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Во всем мире острый аппендицит становится наиболее частой причиной неотложных состояний в брюшной полости, а его поздняя диагностика счи-

тается причиной высокой частоты перфораций. В представленном экспериментальном исследовании S. Destek, V. O. Gül, M. Ö. Menteş, A. F. Çiçek (2019) изучена диагностическая значимость уровней прокальцитонина (ПКТ), интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-2 и D-димера в крови через 12, 24 и 48 ч после перевязки аппендикса у кроликов в эксперименте [4]. Выявлено, что уровни ПКТ и ИЛ-6 повышались параллельно с воспалением червеобразного отростка, значения ИЛ-2 и D-димера были выше контрольных, но не статистически значимо.

N. Di Girolamo, D. Petrini, Z. Szabo et al. (2021) в своей статье «Clinical, surgical, and pathological findings in client-owned rabbits with histologically confirmed appendicitis: 19 cases (2015–2019)» определили клинические и лабораторные показатели, позволяющие заподозрить деструктивные изменения в аппендиксе [5]. К данным признакам были отнесены сниженный аппетит, болезненный живот, гипертермия, гипокальциемия или гипогликемия.

Два клинических случая спонтанного аппендицита у кроликов описали V. Jekl, A. Piskovska, I. Drnkova et al. [6]. В ветеринарную клинику были доставлены 5-месячная самка и 16-месячный кастрированный самец с беспокойством, анорексией и сниженным выделением фекалий. Основные клинические признаки — беспокойство, выраженный дискомфорт при осмотре живота, пальпируемое образование в середине брюшной полости и повышенная ректальная температура. В анализах крови — лимфоцитоз, моноцитоз и гипергликемия. УЗИ брюшной полости животных определило наличие трубчатых структур с толщиной стенок 4,2 и 3,7 мм, что предполагало воспаление в червеобразном отростке. Из-за метаболического ацидоза и тяжелого состояния первого кролика усыпили. 16-месячному животному выполнили аппендэктомию. Восстановление прошло без осложнений, и через 4 ч после операции кролик начал нормально двигаться. Послеоперационный уход включал инфузионную терапию, мультимодальную анальгезию, поддерживающую терапию и прокинетики. Контрольные осмотры через 10 дней, 1 и 11 мес после операции не выявили отклонений от нормы клинических или лабораторных показателей. Гистопатологическое исследование отростков обоих кроликов выявило гангренозный аппендицит. Аэробное культивирование показало наличие чистой культуры *Klebsiella variicola*, чувствительной к энрофлоксацину, марбофлоксацину, тетрациклину, цефуроксиму, триметоприму сульфонамиду, неомицину и гентамицину. Таким образом, беспокойство, связанное с анорексией, боль в животе, пальпируемое образование в животе, гипергликемия, лимфоцитоз и повышенная ректальная температура могут свидетельствовать о воспалении в желудочно-кишечном тракте. Кроликам с этими клиническими признаками рекомендуют выполнить УЗИ брюшной полости, так как

острый живот и синдром желудочно-кишечного застоя должны лечиться у зайцеобразных неотлагательно [6].

Э.А. Абдинов, Г.Ш. Гараев (2021) на 5 группах кроликов породы шиншилла изучали состояние оксидативного стресса в поджелудочной железе и его продолжительность после операции рукавной гастрэктомии [7]. В результате отмечено, что окислительный стресс играет важную роль в патогенезе развития фиброзной ткани в поджелудочной железе, и, несмотря на постепенное снижение интенсивности стресса с 30-го дня после операции, возникшее патологическое состояние сохраняется более шести месяцев.

Аналогичные результаты были получены авторами (2020) при оценке развития окислительного стресса после рукавной гастрэктомии в ткани печени [8].

Д.Н. Панченков, Г.Б. Алексанян, Н.К. Ахматова (2017) провели оценку параметров операционного стресса после лапароскопических и открытых резекций печени [9]. В исследование были включены 40 кроликов породы шиншилла, животных разделили на две группы: с лапароскопической резекцией печени (ЛРП) и открытой (ОРП). Кровь брали перед операцией, а также через 6, 24 ч и на 7-е сутки после нее. Оценивали показатели врожденного иммунитета (фагоцитарная, цитотоксическая и пролиферативная активность лейкоцитов, субпопуляции лейкоцитов, толлподобные рецепторы, белки теплового шока, цитокины). По результатам исследования были сделаны выводы о преимуществе ЛРП перед ОРП, что подтверждалось фагоцитарной, цитотоксической и пролиферативной активностью.

I. Chaniotakis et al. (2018) в статье «Stress response to ovariohysterectomy in rabbits: role of anaesthesia and surgery» сравнили маркеры хирургического стресса при лапароскопической тотальной овариогистерэктомии и открытой. Отмечено, что малоинвазивная методика овариогистерэктомии у кроликов имеет преимущества перед открытой хирургической техникой, поскольку вызывает меньшую хирургическую стрессовую реакцию с точки зрения концентрации кортизола в сыворотке, а также концентрации адреналина и ФНО α в плазме в течение первых 24 ч после операции [10].

Экспериментальное исследование, посвященное патогенезу рубцовых стриктур желчных протоков, представлено Н.А. Расуловым, К.М. Курбоновым, К.Р. Назирбоевым [11]. При ятрогенных повреждениях желчных протоков процесс созревания соединительной ткани протекает с увеличением содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и провоспалительных цитокинов, которые препятствуют нормальному созреванию соединительной ткани, с образованием избыточного количества гиалинизированных коллагеновых волокон и последующим развитием грубого рубца. Окислительный стресс выступает в роли своеобразного преактива-

тора нарушения созревания соединительной ткани, что делает возможным дальнейший ответ этих клеток в виде местного повышения концентрации провоспалительных цитокинов и ростовых факторов. Следовательно, патогенетическими механизмами развития рубцовых стриктур желчных протоков являются окислительный стресс и локальное повышение уровня провоспалительных цитокинов, нарушающих процессы созревания соединительной ткани.

ИЗУЧЕНИЕ КИШЕЧНОЙ СТЕНКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Десятилетний опыт применения кишечного шва на различных уровнях желудочно-кишечного тракта описан в статье И.В. Каминского (2017). Эксперименты выполняли на 85 кроликах [12]. Изучена механическая прочность прецизионных швов при формировании желудочно-кишечных анастомозов (20 опытов), тонко-тонкокишечных (25 опытов) и толсто-толстокишечных соустьев (25 опытов). В контрольной серии (15 кроликов) тонко-тонкокишечные соустья были сформированы швом Альберта–Шмидена. В работе экспериментальные данные коррелировали с клиническими результатами. Отмечено, что при наложении гастроэнтеро- и толсто-толстокишечных анастомозов, сформированных прецизионным швом в течение одних суток от начала эксперимента, механическая прочность колебалась между $144,0 \pm 4,1$ и $152,0 \pm 4,2$ мм рт.ст. В контрольной группе анастомозов швом Альберта–Шмидена прочность была $168,0 \pm 4,3$ мм рт.ст. Однако во всех опытах прочность анастомозов, независимо от методики кишечного шва, сохранялась высокой, превышающей возможное давление в просвете пищеварительного канала. При макроскопии анастомозов, сформированных прецизионным швом, независимо от того, наложены они на желудок, тонкую или толстую кишку, общими являлись их хорошая проходимость, полное отсутствие инфильтратов и периаанастомозитов в ранние сроки после операции. Гистологически воспалительную реакцию на шовный материал (викрил, полипропилен) отмечали минимальную.

Н.В. Завада, О.Е. Волков, С.Н. Рябцева, И.А. Швед [13] на примере модели разрыва тонкой кишки у 54 кроликов оценили морфологические изменения эвертированного механического шва поврежденной тонкой кишки, укрытого криоконсервированной амниотической мембраной и наложенного в условиях экспериментального перитонита. Установлено, что при наложении эвертированного механического шва с укрытием криоконсервированной амниотической мембраной, независимо от длительности протекания перитонита и сроков выведения животных из эксперимента, слабо выражены воспалительная реакция и наличие фиброзных спаек, меньше толщина послеоперационного рубца в зоне дефекта стенки кишки.

Преимущества прецизионных однорядных швов

при формировании межкишечных анастомозов выделены в работе П.А. Резанова, С.Г. Гривенко (2018). Эксперимент выполнен на 45 кроликах породы бабочка [14]. Животные были разделены на 3 группы. Животным I группы ($n=15$) накладывали прецизионный однорядный непрерывный шов (ПОН) по авторской методике (патент Украины № 32940). Животным II группы ($n=15$) — прецизионный однорядный узловый шов (ПОУ) по авторской методике (патент Украины № 119073). В III, контрольной, группе ($n=15$) использовали шов Альберта–Шмидена (ДАШ). Кроликов выводили из эксперимента через 1, 3, 5, 14 и 30 сут после операции. Степень стенозирования анастомозов изучали предложенным способом, при котором рассчитывали условные диаметры кишечника на уровне анастомоза и отступив от него на 2 см в обе стороны, после чего вычисляли степень стенозирования (патент Украины № 118595). Отмечено, что максимальные значения степени стенозирования характерны для ДАШ, сформированных швом Альберта–Шмидена, а наименьшие — для ПОН. Анализ степени стенозирования анастомозов свидетельствует о приоритетности прецизионных швов на всех сроках послеоперационного периода.

Ю.С. Андожская, Д.Н. Суслов, А.С. Новикова и соавт. (2018) предложили оценку жизнеспособности кишечной стенки в условиях экспериментального тромбоза тонкой кишки кроликов с помощью прибора «Минимакс-Допплер-К» [15]. По мнению авторов, данный метод позволяет выявить зоны ишемии, а также дает возможность прогнозировать процент несостоятельности швов после операций.

В эксперименте V.Rusyn, S.Chobey, A.Rusyn et al. (2020) использовали 20 кроликов [16]. Их разделили на опытную и контрольную группы. В опытной группе применяли разработанную методику формирования однорядного толстокишечного анастомоза (КА), в контрольной группе — традиционный двухрядный КА. Механическую прочность оценивали по оригинальной методике пневмопрессии сегмента толстой кишки с анастомозом. Биологическую герметичность исследовали путем культивирования промывочной воды из линии анастомоза в питательную среду. Морфологическую картину определяли путем микроскопии гистологических препаратов из линии анастомоза. Механическая прочность однорядного анастомоза по сравнению с традиционным двухрядным была выше на каждом этапе эксперимента: в первые сутки — на 66,3%, третьи — на 87,6%, пятые — на 76,1%, седьмые — 85,4%. Формирование однорядного КА позволило добиться биологической герметичности зоны анастомоза во все сроки раннего послеоперационного периода, а при использовании двухрядного шва зона анастомоза стала стерильной только с 5-х суток. Морфологически наблюдались воспалительные процессы в области кишечного шва при использовании оригинальной

методики, которые купировались на 3–5-е сутки, а в контрольной группе сохранялись до 7 сут, сопровождаясь парезом сосудов кишечной стенки.

Для визуализации микроциркуляции анастомоза в режиме реального времени X. Liu, Y. Tang, Z. Li et al. (2022) предложили использовать конфокальную лазерную эндомикроскопию (КЛЭ) [17]. В рамках данной методики были созданы модели анастомозов с использованием 12 кроликов, разделенных на две группы: группа А (хорошая перфузия, $n=6$) и группа В (плохая перфузия, $n=6$), которым выполняли интраоперационное определение перфузии анастомоза с помощью КЛЭ и количественный анализ клеток крови. В группе А при усилении флуоресценции натрия капилляры были выделены, в отличие от группы В. Средний поток клеток крови составил $37,0 \pm 5,93$ в минуту в группе А и $6,33 \pm 2,16$ в минуту в группе В ($p < 0,001$). Кроме того, во время второй диагностической операции у кроликов с неадекватной перфузией анастомоза наблюдали выраженные спайки и ишемию кишечника. Несостоятельность анастомоза и абдоминальную инфекцию отмечали у всех кроликов в группе В.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Влиянию лапароскопической гастростомии на возникновение гастроэзофагеального рефлюкса посвящены исследования Ю.А. Козлова, К.А. Ковалькова, Д.М. Чубко [18]. Объект эксперимента — простая когорта из 30 кроликов породы калифорнийская с массой тела от 2300 до 2700 г. Животных распределили на группы по 10 кроликов в каждой в зависимости от того, где на передней стенке желудка располагалось отверстие для установки гастростомической трубки: группа 1 — отверстие в дне; группа 2 — отверстие в теле; группа 3 — отверстие в антральном отделе. Послеоперационный период протекал без осложнений у всех животных. После анализа контрастных рентгенограмм желудка было установлено, что у всех животных групп 2 и 3 обратный заброс контраста из желудка в пищевод отсутствовал. У 8 из 10 животных группы 1 наблюдали обратный заброс контрастного вещества в пищевод, демонстрирующий гастроэзофагеальный рефлюкс. Таким образом, рентгеноконтрастное исследование желудка ясно показало, что гастроэзофагеальный рефлюкс после выполнения лапароскопической гастростомии появлялся у животных, у которых гастростомическая трубка размещалась в дне желудка, вызывая деформацию пищеводно-желудочного соединения.

Лапароскопию для прижизненной диагностики т-2 токсикоза у кроликов применили Д.Д. Хайруллин, Л.Р. Валиуллин, И.И. Идиятов (2018) [19]. Показано, что лапароскопическая методика дает возможность не только определить прижизнен-

ную морфологию внутренних органов животных, но и провести биопсию печени при изучении влияния фармпрепаратов на живой организм. В экспериментальной работе Р.И. Хисамутдиновой (2019) на основании создания модели прободной язвы кроликам производили верхнесрединную лапаротомию [20]. В антральном отделе желудка по передней стенке делали прокол через все слои инъекционной иглой 18G диаметром 1,2 мм. Для создания периязвенного инфильтрата использовали электрокоагулятор хирургический в режиме коагуляции. Затем выполняли послойное ушивание операционной раны с наложением асептической повязки. Автор показал возможность консервативного лечения прободных язв желудка, при небольших диаметрах перфоративного отверстия, а именно введения антибактериальных препаратов, блокаторов гистаминовых H2-рецепторов и глюкозо-солевых растворов.

Н.А. Лукиной с соавт. (2020) представлен опыт лапароскопической аппендэктомии у кроликов [21]. При этом из 33 прооперированных животных одно погибло от анестезиологических причин, в одном случае смерть наступила вследствие неконтролируемого внутрибрюшного кровотечения. У 11 в дальнейшем возникли гнойные осложнения, причем у двоих послужили причиной летального исхода. В 6 случаях имела место несостоятельность послеоперационной раны. Таким образом, лапароскопическая аппендэктомия у кроликов характеризуется низкой интра- и послеоперационной летальностью, но сопровождается высоким риском осложнений со стороны послеоперационной раны.

M. Escolino, C. Esposito, S. Eaton et al. (2020) посвятили исследование оценке безопасности, эффективности и целесообразности введения тканевых клеев (Glubran 2® (цианоакрилат), Histoacryl® (цианоакрилат) и BioGlue®) для пластики при паховой грыже на модели кролика [22]. Для этого 36 самцов новозеландских белых кроликов подвергли лапароскопической пластике паховой грыжи. У каждого животного грыжевой дефект ликвидировали с помощью клея с правой стороны и кисетного шва с левой стороны. Во всех случаях грыжевой дефект был успешно ушит с обеих сторон. Введение клея выполнялось быстрее, чем наложение швов. Однако частота послеоперационных осложнений (сальниково-париетальные спайки, эктазия семенных сосудов и гидроцеле) была выше справа, как при ближайшем, так и при отдаленном наблюдении ($p=0,001$). Кроме того, гистологически продемонстрирована низкая зрелость яичек, обработанных адгезивом ($p=0,001$).

В работе С. Kabachiev, A. Singh, S. Dobson, H. Beaufrère (2021) провели сравнение между лапароскопической овариэктомией (LapOVE) и открытой (OVE) у кроликов (*Oryctolagus cuniculus*) [23]. Лапаро-

скопическую овариэктомию выполняли 3-портовым доступом. Переменные параметры измеряли во время операции (время операции и анестезии и длина разреза) и в течение 7 дней после операции (потребление пищи, образование фекалий, масса тела, жизненно важные параметры, концентрация глюкозы и кортизола в крови, результаты пальпации живота, баллы по шкале гримас лица и этограммы). Отмечено, что среднее время операции (LapOVE 43,2; OVE 21,7 минуты) и анестезии (LapOVE 76,2; OVE 48,8 минуты) было больше, а средняя длина разреза короче (LapOVE 24,0; OVE 41,5 мм) для LapOVE по сравнению с OVE. Значимых различий в послеоперационных показателях между группами не выявлено. Во время LapOVE перфорация тонкой кишки произошла у 1 кролика, которого затем усыпили. Послеоперационные осложнения у остальных животных включали поверхностное расхождение швов (LapOVE 1/5; OVE 2/6), подкожную эмфизему (LapOVE 1/5; OVE 0/6) и образование серомы (LapOVE 1/5; OVE 0/6). С учетом исследований выявлено, что время операции при LapOVE было в два раза больше, чем при OVE. Никаких доказательств уменьшения боли или более быстрого возвращения к исходному физиологическому статусу в группе LapOVE не обнаружено.

А.Г. Ваганов, О.Н. Антонов, А.Н. Косенков, Е.С. Стулов (2022) в своей работе предложили использовать полипропиленовую сетку при гастростомии [24], так как в эксперименте ими доказано, что эксплант вызывает тканевые перестройки за счет фибриллогенеза, что способствует более надежной фиксации гастростомы и снижению механической нагрузки на лигатуры.

В исследовании И.В. Сажина с соавт. (2022) представлено морфологическое обоснование лапароскопического способа ушивания прободной язвы желудка с формированием прикрытой перфорации [25]. Для изучения использовали 12 кроликов породы шиншилла. Установлено, что деформация желудка в зоне операции при предлагаемом способе к 7-м суткам более выражена по сравнению с простым ушиванием. Однако на 21-е сутки макроскопическая разница в характере деформации в зоне операции между основной и контрольной группами животных отсутствовала. При изучении патоморфологических изменений на 7-е сутки послеоперационного периода в микроскопических препаратах обеих групп определяли зону трансмурального некроза с ранними явлениями эпителизации, более выраженными в 1-й группе. К 21-м суткам послеоперационного периода отмечено практически полное восстановление дифференцировки слоев стенки желудка в зоне операции в обеих группах. Таким образом, описываемый способ функционально и морфологически идентичен традиционной методике ушивания перфоративных язв желудка узловыми швами и может рассма-

триваться как вариант оперативной хирургической техники при наличии перфорации передней стенки желудка.

Магнитно-компрессионная техника (МКТ) — современный хирургический метод, который используют для желудочно-кишечного, межкишечного и холедохоеюноанастомоза, но нет сообщений о его применении для создания пищевода-желудочного соустья. Исследование D.Ye, M.M. Zhang, A.H. Shi et al. (2021) было направлено на изучение возможности использования МКТ для формирования пищевода-желудочных анастомозов у кроликов [26]. Двадцать кроликов были рандомизированы в группу МКТ (исследуемая группа, n=10) и группу с ручным шитьем (контрольная группа, n=10). Устройство магнитного компрессионного анастомоза было изготовлено из неодима, железа и бора (NdFeB) и имело родительское (PMR) и дочернее (DMR) магнитное кольцо. Для формирования анастомоза в нижний отдел пищевода и дно желудка вводили PMR и DMR соответственно. Связанные магниты автоматически сжимали ткани и выталкивались после установки анастомоза. Далее две группы сравнивали по времени наложения соустья, выживаемости и послеоперационным осложнениям. Через месяц после наложения анастомоза оценивали давление разрыва и внешний вид органа. Время наложения в основной группе было достоверно короче, чем в контрольной ($10,50 \pm 1,58$ мин против $18,60 \pm 2,22$ мин; $p < 0,05$), а опорожнение магнитных колец составило $10,70 \pm 3,49$ сут. Частота закупорки анастомоза как в исследуемой, так и в контрольной группах существенно не отличалась (0%, 0/10 против 20%, 2/10; $p > 0,05$). Несостоятельности не было обнаружено ни в одной из групп. Однако магнитосжатые анастомозы в исследуемой группе имели относительно более гладкий макроскопический вид, чем сшитые вручную анастомозы. Поэтому устройство магнитного компрессионного анастомоза является безопасным и доступным инструментом для формирования пищевода-желудочных анастомозов на этой модели животных.

В исследовании С.Д. Иванова (2023) основной задачей было изучение морфорегенеративных процессов компрессионного анастомоза в двустольной энтеростоме и его сравнение с ручным Т-образным анастомозом по Bishop-Koop [27]. В качестве лабораторной модели использовали самок кроликов породы серебристый в возрасте от 2,5 до 3 мес, с массой тела от 2790 до 3100 г. Животным основной группы (n=12) под общей анестезией проводили поперечную лапаротомию, выведение петли подвздошной кишки и формирование двустольной энтеростомы по Mikulicz с наложением предварительно охлажденной клипсы из никелида титана в состоянии разведенных бранш на область межстомной шпоры. В сравнительной группе (n=12) формировали ручной Т-образный анастомоз по Bishop-Koop с выведением отводящей энтеростомы. Время

операции в основной группе оказалось меньше (46 мин), чем в сравнительной (76 мин) со значимой разницей ($p < 0,000$, $U = 0,50$). Послеоперационный период протекал гладко, летальности не было. При оценке по шкале Липатова–Григоряна в основной группе животных наличие разобщающей двустольной энтеростомы до формирования компрессионного соединения переносилось животными тяжелее в 1-е сутки, чем в сравнительной ($p = 0,016$, $U = 34$), однако в остальные периоды состояние значимо не отличалось. Несостоятельность анастомоза отмечали у одного животного в группе сравнения. Толщина кишечной стенки в области ручного анастомоза превышала показатели компрессионного, что обусловлено формированием грубого рубца в зоне заживления ($p = 0,020$, $U < 0,000$). В компрессионном анастомозе степень лейкоцитарной инфильтрации значительно снижалась на 14-е сутки и практически отсутствовала на 21-е сутки, в то время как в ручном анастомозе сохранялась на всем протяжении эксперимента. В компрессионном анастомозе процессы пролиферации преобладали над экссудацией с полной эпителизацией к 14-м суткам. Таким образом, регенерация протекала с минимальными явлениями склероза и адаптацией слоев кишечной стенки.

В.А. Липатовым, Д.А. Севериновым (2021) было исследовано спайкообразование после моделирования травмы печени в эксперименте [28]. Анализ проводили на 30 кроликах-самцах породы советская шиншилла (по 10 животных в экспериментальной группе) в условиях операционного блока лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии НИИ ЭМ ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Выполняли оперативное вмешательство с использованием видеохирургического комплекса, формировали рану печени, для остановки кровотечения использовали исследуемые образцы гемостатических губок. До операции, а также на 1, 3, 7, 15, 30-е сутки после операции каждому животному производили контрольно-динамическую лапароскопию, в ходе которой макроскопически оценивали выраженность спаечного процесса, распространенность спаечных сращений.

По итогам эксперимента отмечено, что спайкообразования прикреплялись к передней брюшной стенке в точке введения канюли для лапароскопа (или же в значительной близости к ней), что может быть связано с частой травматизацией брюшины в данной области. Причем во всех случаях спаечного процесса обнаружены шнуровидные спайки, морфологическим субстратом которых являлась прядь большого сальника.

Опытом применения лапароскопического адгезиолизиса в эксперименте поделились Ы.А. Алмабаев, М.А. Сейфульдинова с соавт. (2017); В.П. Гаврилюк, В.А. Липатов, С.В. Лазаренко, Д.А. Северинов (2021) [29, 30]. Оценивая результаты исследования, можно

с уверенностью сказать, что после малоинвазивного вмешательства формирование полостных спаек уменьшалось в 4 раза, что позволяло снизить количество рецидивов спаечного процесса, но в целом не исключало спайкообразования.

Послеоперационная грыжа (ПГ) — частое осложнение срединной лапаротомии. Использование профилактической сетки для снижения заболеваемости ПГ привлекает все большее внимание исследователей. В.Л. Hernani, Р.Н.Ф. Barros, L. Tastaldi et al. (2020) предположили, что на животной модели профилактическое укрепление белой линии живота трехмерной Т-образной полипропиленовой сеткой приводит к большему сопротивлению брюшной стенки [31]. Исследование проведено на 27 кроликах. После разреза по средней линии живота животные были разделены на три группы в соответствии с методом закрытия лапаротомии: 1) трехмерная Т-образная сетка с покрытием; 2) Т-образная трехмерная сетка без покрытия и 3) закрытие без сетки. Через 4 мес у каждого животного резецировали брюшную стенку и проводили ее изучение с помощью тензиометрических тестов. Результаты включали возникновение ПГ, спаек с сеткой и раневых осложнений. Авторами было доказано, что не существует разницы между группами по максимальной прочности на растяжение ($p = 0,250$) или удлинение брюшной стенки при максимальном напряжении ($p = 0,839$). У одного кролика из контрольной группы развилась ПГ ($p = 1,00$). Спайки тонкой и толстой кишки возникали только в группе с сеткой без покрытия ($p < 0,001$).

В рамках научного подхода к проблеме послеоперационных грыж S. Yang, J. Chen, Y. Shen, M. Wang, Z. Zou, C. Jin (2019) была создана кроличья модель гигантской грыжи брюшной стенки [32], которую формировали посредством 5-сантиметрового продольного разреза на 2 см латеральнее вентральной срединной линии, а лапаротомический разрез на всю толщину был выполнен единым блоком, включая брюшину (кроме кожи). Для повышения внутрибрюшного давления периоперационно вызывали запор путем депривации воды.

А.В. Черных с соавт. (2017) на 5 кроликах породы шиншилла массой $5,8 \pm 0,6$ кг изучали возможные интра- и послеоперационные осложнения при выполнении разработанного волнообразного послабляющего разреза передней стенки апоневротического влагалища прямой мышцы живота [33]. В процессе эксперимента доказано, что данная методика позволяет значительно уменьшить внутрибрюшное давление и сократить риск послеоперационных осложнений.

Использовать новые образцы полимерных кровоостанавливающих материалов предложили в 2019 г. В.А. Липатов, С.В. Лазаренко, Д.А. Северинов [34]. В качестве материалов применяли гемостатические средства на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-KMЦ), разработанные коллективом авторов (груп-

па 3), а также Na-KMЦ с добавлением аминокислотной кислоты (группа 4), губки гемостатические коллагеновые (группа 5). Кроликам под общим обезболиванием производили срединную лапаротомию, моделировали поверхностную травму селезенки. Кровотечение останавливали наложением тестируемых материалов или подшиванием сальника (группа 2). Производили аутопсию травмированного участка органа вместе с имплантированным гемостатическим средством на 14-е сутки после эксперимента. Отмечено, что применение локального кровоостанавливающего средства на основе Na-KMЦ при моделировании травмы селезенки способствует активации элементов иммунной системы и формированию адекватного локального иммунного ответа по сравнению с образцами на основе коллагена. Это проявляется более выраженными морфологическими изменениями (увеличение толщины капсулы и Т-зоны, уменьшение площади лимфоидных фолликулов) в случае использования образцов на основе коллагена.

В своей работе Т.В. Бочкова, А.Х. Гайнуллин (2020) доказали, что аутоплазма и рекомбинантный человеческий белок обладают высоким гемостатическим потенциалом у животных за счет превентивного локального введения биопрепарата [35]. В то время как электрокоагуляция обладает не столь высокой эффективностью за счет быстрого заполнения патологического очага кровью.

ФОРМИРОВАНИЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ НАВЫКОВ У ВРАЧЕЙ

P.Etlinger, C.Barroso, A.Miranda et al. (2022) с целью отработки лапароскопических навыков представили экспериментальную модель атрезии двенадцатиперстной кишки с наложением ромбовидного дуодено-дуоденоанастомоза [36]. Анализ проводили в двух группах детских хирургов: в группе новичков, без предшествующего опыта лапароскопии (n=8) и в группе специалистов, имеющих навык лапароскопии (n=7). Каждый участник выполнил восемь вмешательств. Проанализировано время операции, выполнена экспертная оценка с использованием шкалы Global Operational Assessment of Laparoscopic Skills (GOALS), оценены качество анастомоза (несостоятельность) и результаты опросов участников. По результатам тренинга констатируется, что качество анастомоза достигает оптимального значения после пятой операции даже у начинающих, но одинаково подготовленных хирургов.

ИССЛЕДОВАНИЯ АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У КРОЛИКОВ

Е.Н. Березиным с соавт. (2018) проведена сравнительная анатомическая оценка поджелудочной же-

лезы (ПЖ) кролика, кошки и собаки для экспериментального моделирования операций на органе [37]. Автор отметил, что ПЖ кролика имеет небольшие размеры (средняя масса 5,67 г) и дольчатое строение, располагается в брыжейке двенадцатиперстной кишки. Это ограничивает использование кролика в качестве биологической модели для изучения патологий ПЖ и выполнения операций на ней.

С.В. Позябин с соавт. (2020) на 12 клинически здоровых кроликах представили схемы и методы выполнения лапароскопических операций у зайцеобразных, тем самым подчеркнув особенности топографии и эндоскопической анатомии данных животных в сравнении с собаками и кошками [38].

Г.Ю. Косовский (2021) впервые через хроническую фистулу выделил, культивировал и описал основные характеристики целлюлозолитических бактерий, выделенных из химуса слепой кишки кролика [39]. Данный способ позволяет полноценно изучить микробиом желудочно-кишечного тракта млекопитающих.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ И ИНСТРУМЕНТОВ НА ОРГАНЫ И ТКАНИ

T.Şimşek, O.Büyükgebiz, D.Şahin et al. (2018) доказали безопасность использования видеолапароскопа для интраоперационной колоноскопии [40]. На основании опытов отмечено, что видеолапароскопические системы не вызывают значительных повреждений тканей при низких и умеренных уровнях ксенонного источника света в кишечнике кролика.

J.Wang, W.Li, B.Wang, Z.Zhou (2018) оценили влияние параметров зажима на травму стенки тонкой кишки в эксперименте [41]. Было выполнено предварительное моделирование операций пережатия тонкой кишки в малоинвазивной хирургии путем проведения компрессионных тестов при различных усилиях пережатия, продолжительности и степени нагрузки. Система патологической классификации была разработана после наблюдения под микроскопом для количественной оценки травмы ткани тонкой кишки. Результаты показали, что в местах пережатия ткани тонкой кишки могут наблюдаться различные травмы: воспалительно-клеточная инфильтрация, гиперемия, кровоизлияния и разрывы между серозной и мышечной оболочками, а также разрушение ворсинок. При увеличении параметров зажима (напряжения зажима, продолжительности и скорости нагрузки) усиливалась степень травматизации тканей.

Изучению влияния внутрибрюшного давления (ВБД) на лапароскопическое рабочее пространство у домашних кроликов посвящена работа С.М. Kabakchiev, A.R. Zur Linden, A.Singh, H.H. Beaufrère et al. [42]. Авторы делают вывод, что ВБД 8 мм рт.ст. является оптимальным для выполнения лапароскопии, а ВБД >8 мм

рт.ст. не дает клинически значимого преимущества при данной методике.

Тепловые эффекты монополярной электрохирургии обнаружены Т.В. Nechay, S.M. Titkova, M.V. Anurov et al. (2020) с помощью инфракрасной термографии при моделировании аппендэктомии в эксперименте [43]. Аппендэктомия с помощью монополярного диссектора Мэриленд (МЭ) была выполнена у 8 кроликов (при мощности 30 и 60 Вт). Для регистрации нагревания тканей во время вмешательства использовали инфракрасную камеру высокого разрешения. После вскрытия брюшной полости оценивали макроскопические изменения, образцы тканей подвергали анализу на миелопероксидазу (МПО) и отправляли на гистологию. Между группами не наблюдали существенных различий в степени термического распространения, активности МПО и гистологических признаков воспаления. Независимо от настроек мощности, распространение тепла по мезоаппендиксу превышало 2 см в латеральном направлении, при аппликации выше 3 с. Распространение тепла через тубулярные структуры в обеих группах вызывало значительное повышение температуры в близлежащей петле кишечника, что приводило к перфорации (n=3) и некрозу (n=1). Таким образом, время аппликации имеет решающее значение для распространения тепла во время аппендэктомии с помощью МЭ. Трубчатые анатомические структуры могут усилить термическое повреждение отдаленных тканей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, экспериментальные лаборатории открывают для нас горизонты в теории и практике. Изучение анатомических, патогенетических и клинических аспектов дает возможность шире оценить изменения на тканевом и органном уровнях, а моделирование новых или хорошо известных методов позволяет совершенствоваться не только профессиональные навыки, но и технические характеристики аппаратуры.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Семичев Е.В., Бородин О.Ю., Бушланов П.С. Экспериментальная хирургия паренхиматозных органов (обзор литературы). *Русский медицинский журнал* 2012; 20(36): 1743–1746. Semichev E.V., Borodin O.Yu., Bushlanov P.S. Experimental surgery of parenchymal organs (literature review). *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2012; 20(36): 1743–1746.
2. Синовац М. Кролики в медико-биологических исследованиях. *Казахстанский фармацевтический вестник* 2011; 1: 13–15. Sinovats M. Rabbits in biomedical research. *Kazakhstanskiy farmatsevticheskiy vestnik* 2011; 1: 13–15.
3. Горбунов В.В. Кролики. Разведение. Содержание. Уход. М: Астрель; 2012; 184 с. Gorbunov V.V. Kroliki. Razvedenie. Soderzhanie. Ukhod [Rabbits. Breeding. Content. Care]. Moscow: Astrel'; 2012; 184 p.
4. Destek S., Gül V.O., Montes M.Ö., Cicek A.F. Diagnostic efficacy of serum procalcitonin, IL-6, IL-2, and D-dimer levels in an experimental acute appendicitis model. *Turk J Gastroenterol* 2019; 30(7): 641–647, <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.18534>.
5. Di Girolamo N., Petrini D., Szabo Z., Volait-Rosset L., Oglesbee B.L., Nardini G., Possenti M., Gerosa S., Rota S., Huynh M., Vitolo D., Devescovi E., Nicoletti A., Selleri P., Guillier D., Reese D., Nicolier A., Reyes-Gomez E., Matteucci G., Reavill D.R., Binanti D. Clinical, surgical, and pathological findings in client-owned rabbits with histologically confirmed appendicitis: 19 cases (2015–2019). *J Am Vet Med Assoc* 2021; 260(1): 82–93, <https://doi.org/10.2460/javma.20.08.0446>.
6. Jekl V., Piskovska A., Drnkova I., Skoric M., Hauptman K., Chloupek J. Case report: spontaneous appendicitis with suspected involvement of *Klebsiella variicola* in two pet rabbits. *Front Vet Sci* 2021; 8: 779517, <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.779517>.
7. Абдинов Э.А., Гараев Г.Ш. Изучение состояния оксидативного стресса в поджелудочной железе и его продолжительности после операции рукавной резекции желудка. *Хирургия. Восточная Европа* 2021; 10(2): 185–192, <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.10.2.013>. Abdinov E.A., Garayev G.Sh. Study of the oxidative stress condition in the pancreas and its duration after sleeve gastrectomy. *Khirurgiya. Vostochnaya Evropa* 2021; 10(2): 185–192, <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.10.2.013>.
8. Абдинов Э.А., Гараев Г.Ш. Развитие окислительного стресса в печени после операции рукавной гастрэктомии. *Московский хирургический журнал* 2020; 4: 39–44, <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2020.4.39-44>. Abdinov E.A., Garayev G.Sh. Development of oxidative stress in the liver after sleeve gastrectomy. *Moskovskij hirurgicheskij zhurnal* 2020; 4: 39–44, <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2020.4.39-44>.
9. Панченков Д.Н., Алексанян Г.Б., Ахматова Н.К., Ефанов М.Г., Алиханов Р.Б., Иванов Ю.В. Оценка параметров операционного стресса после лапароскопических и открытых резекций печени. *Доктор. Ру* 2017; 2: 69–75. Panchenkov D.N., Aleksanyan G.B., Akhmatova N.K., Yefanov M.G., Alikhanov R.B., Ivanov Yu.V. Assessment of surgical stress parameters after laparoscopic and open liver resection. *Doktor.Ru* 2017; 2: 69–75.
10. Chaniotakis I., Antoniou E., Kostomitsopoulos N., Karapsias S., Mirilas P., Salakos C. Stress response to ovariectomy in rabbits: role of anaesthesia and surgery. *J Obstet Gynaecol* 2018; 38(5): 697–701, <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1400523>.
11. Расулов Н.А., Курбонов К.М., Назирбоев К.Р., Ганиев Х.А., Абдуллоев З.Р. Новое в патогенезе рубцовых стриктур желчных протоков (экспериментальное исследование). *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения* 2018; 1: 57–63. Rasulov N.A., Kurbonov K.M., Nazirboev K.R., Ganiev Kh.A., Abdulloev Z.R. New in the pathogenesis of cicatricial strictures of biliary ducts (experimental study). *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya* 2018; 1: 57–63.
12. Каминский И.В. Десятилетний опыт применения кишечного шва на различных уровнях желудочно-кишечного тракта. *Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum* 2017; 2: 45–50.

Kaminsky I.V. Ten years of experience of the using intestine sutures on different level gastro-intestine tract. *Khirurgiya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum* 2017; 2: 45–50.

13. Завада Н.В., Волков О.Е., Рябцева С.Н., Швед И.А. Морфологическая оценка эффективности эвертированного механического шва, укрытого амниотической мембраной, при разрыве тонкой кишки в условиях экспериментального перитонита. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук* 2017; 2: 50–60. Zavada N.V., Volkov O.E., Ryabtseva S.N., Shwed I.A. Morphological evaluation of the efficiency of abdominal adhesions prevention with new intestinal rupture suture in peritonitis (experimental study). *Izvestiya Natsional'noy akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk* 2017; 2: 50–60.

14. Резанов П.А., Гривенко С.Г. Экспериментальное обоснование прецизионных однорядных швов при формировании межкишечных анастомозов. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины* 2018; 8(1): 61–69. Rezanov P.A., Grivenko S.G. Experimental grounds for precise single-layered sutures in intestinal anastomosis formation. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny* 2018; 8(1): 61–69.

15. Андожская Ю.С., Суслов Д.Н., Новикова А.С., Петров Н.А., Карпович В.Б. Возможности оценки жизнеспособности кишечной стенки в условиях экспериментального тромбоза тонкой кишки кроликов с помощью прибора «Минимакс-Допплер-К». *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2018; 17(3): 135–138, <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-135-138>. Andozhskaya Y.S., Suslov D.N., Novikova A.S., Petrov N.A., Karpovich V.B. The possibility of assessing the viability of the intestinal wall of rabbits in experimental mesenteric thrombosis with the help of the device "Minimax-Doppler-K". *Regionarnoe krovoobrasenie i mikrocirkulacia* 2018; 17(3): 135–138, <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-135-138>.

16. Rusyn V., Chobey S., Rusyn A., Chernov P., Dutko O. Biological hermeticity, mechanical strength and morphological characteristics of one-row and two-row colon anastomoses. *Georgian Med News* 2020; 309: 146–151.

17. Liu X., Tang Y., Li Z., Tan J., Zheng J., Feng M., Wan J., Wang S., Qiu K., Ji H., Yan J. In vivo real-time assessment of the anastomotic blood supply in colorectal surgery using confocal laser endomicroscopy in an anastomotic model. *Surg Endosc* 2022; 36(6): 4136–4144, <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08738-x>.

18. Козлов Ю.А., Ковальков К.А., Чубко Д.М., Барадиева П.Ж., Звонков Д.А., Хрячкова О.Н., Полуконова Е.В., Маликова Л.Г., Селиверстов А.В., Ильясов М.Р., Шабалдин Н.А. Влияние лапароскопической гастростомии на возникновение гастроэзофагеального рефлюкса — результаты экспериментального исследования. *Детская хирургия* 2017; 21(3): 116–120, <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2017-21-3-116-120>. Kozlov Yu.A., Koval'kov K.A., Chubko D.M., Baradieva P.Zh., Zvonkov D.A., Khryachkova O.N., Polukonova E.V., Malikova L.G., Seliverstov A.V., Ilyasov M.R., Shabaldin N.A. The influence of laparoscopic gastrotomy on the development of gastroesophageal reflux — results of an experimental study. *Detskaya khirurgiya* 2017; 21(3): 116–120, <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2017-21-3-116-120>.

19. Хайруллин Д.Д., Валиуллин Л.Р., Идиятов И.И., Бирюля В.В., Иванов В.В., Трифонов А.Ю., Трemasов М.Я. Метод лапароскопии для при-

жизненной диагностики т-2 токсикоза у кроликов. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана* 2018; 233(1): 161–164. Khaimllin D.D., Valiullin L.R., Idiatou T.I., Biryulya V.V., Ivanov V.V., Trifonov A.Y., Tremasov M.Y. Method of laparoscopy for injected diagnosis of t-2 toxicosis in rabbits. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N.E. Bauman* 2018; 233(1): 161–164.

20. Хисамутдинова Р.И. Особенности хирургической тактики при прободных гастродуоденальных язвах на современном этапе (клинико-экспериментальное исследование). Дис. ... канд. мед. наук. Уфа; 2019; 120 с. URL: <http://bashgmu.ru/upload>. Khisamutdinova R.I. *Osobennosti khirurgicheskoy taktiki pri probodnykh gastroduodenal'nykh yazvakh na sovremennom etape (kliniko-eksperimental'noe issledovanie)*. Dis. ... kand. med. nauk [Features of surgical tactics in perforated gastroduodenal ulcers at the present stage (clinical and experimental study). PhD Dissertation]. Ufa; 2019; 120 p. URL: <http://bashgmu.ru/upload>.

21. Лукина Н.А., Мазитова М.С., Шибутова Ю.И., Куимова А.А. Лапароскопическая аппендэктомия у кролика. *Forcipe* 2020; 3(51): 921. Lukina N.A., Mazitova M.S., Shibutova Yu.I., Kuimova A.A. Laparoscopic appendectomy in a rabbit. *Forcipe* 2020; 3(51): 921.

22. Escolino M., Esposito C., Eaton S., di Maro E., Cozzolino S., Vitagliano G., D'Armiento M., Esposito G., de Coppi P. Laparoscopic injection of tissue adhesives for inguinal hernia repair in a rabbit model: results of an experimental comparative study with the standard laparoscopic inguinal hernia repair. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2020; 30(7): 847–853, <https://doi.org/10.1089/lap.2020.0015>.

23. Kabakchiev C., Singh A., Dobson S., Beaufre H. Comparison of intra- and postoperative variables between laparoscopic and open ovariectomy in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Am J Vet Res* 2021; 82(3): 237–248, <https://doi.org/10.2460/ajvr.82.3.237>.

24. Ваганов А.Г., Антонов О.Н., Косенков А.Н., Стулов Е.С. Использование полипропиленового экспланта при гастростомии в эксперименте. Клиническая и экспериментальная хирургия. *Журнал им. академика Б.В. Петровского* 2022; 10(1): 87–97, <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2022-10-1-87-97>. Vaganov A.G., Antonov O.N., Kosenkov A.N., Stulov E.S. Use of polypropylene explants in gastrotomy in experiment. *Zhurnal im. akademika B.V. Petrovskogo* 2022; 10(1): 87–97, <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2022-10-1-87-97>.

25. Сажин И.В., Хрипун А.И., Саликов А.В., Шурыгин С.Н., Цулая А.З., Петренко Н.В., Асратян С.А., Ваганов А.Г., Алимов А.Н., Исаева Д.А. Морфологическое обоснование лапароскопического способа ушивания прободной язвы желудка с формированием прикрытой перфорации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2022; 4: 27–33, <https://doi.org/10.17116/hirurgia202204127>. Sazhin I.V., Khripun A.I., Salikov A.V., Shurygin S.N., Tsulaya A.Z., Petrenko N.V., Asratyan S.A., Vaganov A.G., Alimov A.N., Isaeva D.A. Morphological substantiation of laparoscopic suturing of stomach ulcer with formation of a covered perforation. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2022; 4: 27–33, <https://doi.org/10.17116/hirurgia202204127>.

26. Ye D., Zhang M.M., Shi A.H., Chen W.W., Gao H.M., Zhang J.H., Shen W.C., Lyu Y., Yan X.P. Construction of esophagogastric anastomosis in rabbits with magnetic compression technique. *J Gastrointest Surg* 2021; 25(12): 3033–3039, <https://doi.org/10.1007/s11605-021-05178-9>.

27. Иванов С.Д. Двуствольная энтеростомия с отсроченным компрессионным анастомозом устройством с памятью формы из никелида титана у детей. Дис. ... канд. мед. наук. Омск; 2023; 140 с. Ivanov S.D. Dvustvol'naya enterostomiya s otsrochennym kompressionnym anastomozom ustroystvom s pamyat'yu formy iz nikelida titana u detey. Dis. ... kand. med. nauk [Double-barrel enterostomy with delayed compression anastomosis, a shape memory device made of titanium nickelide in children. PhD Dissertation]. Omsk; 2023; 140 p.
28. Липатов В.А., Северинов Д.А. Спайкообразование после моделирования травмы печени в эксперименте. В кн.: *Современные технологии в медицинском образовании. Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Белорусского государственного медицинского университета*. Минск: Белорусский государственный медицинский университет; 2021; с. 342–344. Lipatov V.A., Severinov D.A. Spayko obrazovanie posle modelirovaniya travmy pecheni v eksperimente. V kn.: *Sovremennye tekhnologii v meditsinskom obrazovanii. Materialy mezhduнародной nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 100-letiyu Belorusskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Spike formation after modeling liver injury in an experiment. In: Modern technologies in medical education. Materials of the international scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of the Belarusian State Medical University]. Minsk: Belorusskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2021; p. 342–344.
29. Алмабаев Ы.А., Сейфулдинова М.А., Акжолова Н.А., Фахррадиев И.Р., Кыдырбаева Г.М., Абилхайыр А.Ш., Бабазаде Н.Б., Халмирзаева У.П. Опыт применения лапароскопического адгезиолизиса в эксперименте. *Проблемы современной науки и образования* 2017; 14: 111–114. Almabaev Y.A., Seyful'dinova M.A., Akzholova N.A., Fakhradiyev I.R., Kydyrbaeva G.M., Abilkhayyr A.Sh., Babazade N.B., Khalmirzaeva U.P. The experience of using laparoscopic adhesiolysis in an experiment. *Problemy sovremennoy nauki i obrazovaniya* 2017; 14: 111–114.
30. Гаврилюк В.П., Липатов В.А., Лазаренко С.В., Северинов Д.А. Оценка спаечного процесса после травмы печени в хроническом опыте. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)* 2021; 9(2): 212–225, <https://doi.org/10.23888/HMJ202192212-225>. Gavriluyk V.P., Lipatov V.A., Lazarenko S.V., Severinov D.A. Assessment of the adhesion process after liver injury in chronic experience. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)* 2021; 9(2): 212–225, <https://doi.org/10.23888/HMJ202192212-225>.
31. Hernani B.L., Barros P.H.F., Tastaldi L., Ladeira L.N., Roll S., Ferreira F.G., Garcia D.P.C. Biomechanical and adhesion comparison of linea alba prophylactic reinforcement with coated and uncoated three-dimensional T-shaped mesh in rabbits. *Acta Cir Bras* 2020; 35(10): e202001001, <https://doi.org/10.1590/s0102-865020200100000001>.
32. Yang S., Chen J., Shen Y., Wang M., Zou Z., Jin C. Establishment of a rabbit model of giant abdominal wall hernia. *Surg Innov* 2019; 26(3): 376–380, <https://doi.org/10.1177/1553350618814090>.
33. Черных А.В., Белянский К.Д., Закурдаев Е.И., Налетова Д.М. Клинико-анатомическое исследование нового способа уменьшения внутрибрюшного давления при протезирующей пластике срединных послеоперационных грыж передней брюшной стенки. *Морфологические ведомости* 2017; 25(3): 26–31. Chernykh A.V., Belyansky K.D., Zakurdaev E.I., Naletova D.M. The clinical-anatomical study of a new method of the reduction of intraperitoneal pressure at plastic prosthetic operations of middle postoperative hernias of the anterior abdominal wall. *Morfologicheskie vedomosti* 2017; 25(3): 26–31.
34. Липатов В.А., Лазаренко С.В., Северинов Д.А. Исследование реакции тканей селезенки при использовании новых образцов полимерных кровоостанавливающих материалов. *Политравма* 2019; 4: 76–84. Lipatov V.A., Lazarenko S.V., Severinov D.A. A Study of spleen tissue reaction using new samples of polymeric hemostatic materials. *Polytrauma* 2019; 4: 76–84.
35. Бочкова Т.В., Гайнуллин Ф.Х. Аутоплазма как гемостатическое средство при эндоскопических операциях на полых органах. *Креативная хирургия и онкология* 2020; 10(3): 212–216, <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-212-216>. Bochkova T.V., Gainullin F.K. Autoplasma as a hemostatic agent for endoscopic surgery of hollow organs. *Kreativnaa hirurgia i onkologia* 2020; 10(3): 212–216, <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-212-216>.
36. Etlinger P., Barroso C., Miranda A., Moreira Pinto J., Lamas-Pinheiro R., Ferreira H., Leao P., Kovacs T., Juhasz L., Sasi Szabo L., Farkas A., Vajda P., Kalman A., Geczi T., Simonka Z., Cserni T., Nogrady M., Fodor G.H., Szabo A., Correia-Pinto J. Characterization of technical skill progress in a standardized rabbit model for training in laparoscopic duodenal atresia repair. *Surg Endosc* 2022; 36(4): 2456–2465, <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08530-x>.
37. Березин Е.Н., Насонов Н.Д., Насонова Е.А. Сравнительная анатомия и экспериментальные операции на поджелудочной железе кролика, кошки и собаки. В кн.: *Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 76-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов*. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет; 2018; с. 135–136. Berezin E.N., Nasonov N.D., Nasonova E.A. Sravnitel'naya anatomiya i eksperimental'nye operatsii na podzheludochnoy zheleze krolika, koski i sobaki. V kn.: *Aktual'nye problemy eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny. Materialy 76-y mezhduнародной nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh i studentov* [Comparative anatomy and experimental operations on the pancreas of a rabbit, cat and dog. In: Actual problems of experimental and clinical medicine. Materials of the 76th International Scientific and Practical Conference of Young scientists and students]. Volgograd: Volgogradskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2018; p. 135–136.
38. Позябин С.В., Черкасова О.В., Шумаков Н.И., Перышкина Л.С. Методология диагностической лапароскопии у зайцеобразных. *Ветеринария, зоотехния и биотехнология* 2020; 3: 33–40, <https://doi.org/10.26155/vet.zoo.bio.202003005>. Pozyabin S.V., Cherkasova O.V., Shumakov N.I., Peryshkina L.S. Methodology of diagnostic laparoscopy in lagomorphs. *Veterinariya, zootekhnika i biotekhnologiya* 2020; 3: 33–40, <https://doi.org/10.26155/vet.zoo.bio.202003005>.
39. Косовский Г.Ю., Колесник Е.С., Попов Д.В. Хроническая фистула для изучения микробиома слепой кишки кролика. *Аграрный вестник Урала* 2021; 10: 40–47, <https://doi.org/10.32417/1997-4868-2021-213-10-40-47>. Kosovskiy G.Yu., Kolesnik E.S., Popov D.V. Chronic fistula to rabbit cecum microbiome study. *Agrarnyy vestnik Urala* 2021; 10: 40–47, <https://doi.org/10.32417/1997-4868-2021-213-10-40-47>.
40. Simsek T., Büyükgebiz O., Sahin D., Günes A., Gürbüz Y. Using a video-laparoscope for intraoperative colonoscopy: an experimental

study on intraluminal temperature values and tissue damage. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2018; 28(4): e78-e82, <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000538>.

41. Wang J., Li W., Wang B., Zhou Z. Influence of clamping parameters on the trauma of rabbit small intestine tissue. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2019; 70: 31–39, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2019.07.011>.

42. Kabachiev C.M., Zur Linden A.R., Singh A., Beaufre H.H. Effects of intra-abdominal pressure on laparoscopic working space in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Am J Vet Res* 2020; 81(1): 77–83, <https://doi.org/10.2460/ajvr.81.1.77>.

43. Nechay T.V., Titkova S.M., Anurov M.V., Mikhalechik E.V., Melnikov--Makarchyk K.Y., Ivanova E.A., Tyagunov A.E., Fingerhut A., Sazhin A.V. Thermal effects of monopolar electrosurgery detected by real-time infrared thermography: an experimental appendectomy study. *BMC Surg* 2020; 20(1): 116, <https://doi.org/10.1186/s12893-020-00735-6>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

И.Ю. Карпова, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

П.А. Зарубенко, старший преподаватель кафедры общей, оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.И. Кожевникова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Л.А. Отдельнов, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева; специалист мультипрофильного аккредитационно-симуляционного центра ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Карпова Ирина Юрьевна,
e-mail: ikarpova73@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ И ВЛИЯНИЕ НА НИХ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ВАКЦИНАЦИИ

УДК 616.441-002

3.1.19 — эндокринология; 3.1.18 — внутренние болезни

Поступила 1.06.2023

А.И. Некрасов¹, Л.Г. Стронгин¹, И.Г. Починка¹, Н.И. Тарасова², О.В. Леденцова², И.Н. Воловатова¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород;

²ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр», Нижний Новгород

Цель исследования — оценить особенности тиреоидных нарушений в постковидном периоде у пациентов в зависимости от предшествующей вакцинации против COVID-19.

Материалы и методы. Проведено поперечное исследование с включением 205 больных, последовательно обратившихся в лечебное учреждение в октябре-мае 2021–2022 гг., где им впервые был поставлен диагноз заболевания щитовидной железы (ЩЖ). Из них 61 отрицали перенесенный COVID-19 (контрольная группа), а 144 имели его в ближайшем анамнезе (основная группа). Все перенесшие COVID-19 пациенты были разделены на 2 подгруппы: лица с предшествующей вакцинацией (n=81) и без нее (n=63). Чаще всего для вакцинации применяли вакцины векторного типа (70 больных, 86,4%); в том числе Спутник V — 46 (56,8%) и Спутник Лайт — 24 (29,6%); инактивированную вакцину КовиВак получили 8 пациентов (9,9%), пептидную вакцину ЭпиВакКорона — 1 (1,2%). В основной и контрольной группах, а также в подгруппах вакцинированных и невакцинированных сопоставляли тиреоидный профиль и ультразвуковую структуру ЩЖ.

Результаты. Основная и контрольная группы не различались по нозологии «новых» заболеваний ЩЖ. Однако тиреоидная патология, впервые диагностированная в постковидном периоде, чаще сопровождалась нарушениями функции ЩЖ. Доля лиц с эутиреозом в основной группе была в 1,2 раза меньше ($p=0,018$), тогда как частота гипотиреоза и субклинического тиреотоксикоза, напротив, больше, в 2 ($p=0,039$) и в 2,5 раза ($p=0,050$) соответственно. Суммарная распространенность субклинических и манифестных тиреотоксических нарушений среди перенесших COVID-19 также имела тенденцию к увеличению ($p=0,14$). Медианный уровень свТ4 был несколько выше среди переболевших COVID-19, но при этом оставался в пределах референсных значений. Ультразвуковая структура и объем ЩЖ оказались близки в группах лиц с анамнезом COVID-19 и без него, вероятно, вследствие нозологического сходства тиреоидной патологии. Больные основной группы, не имевшие вакцинации, в постковидном периоде в 5,1 раза чаще страдали подострым тиреоидитом ($p=0,019$) и в 2 раза чаще имели гипотиреоз ($p=0,036$). Подгруппы не имели различий в отношении распространенности тиреотоксикоза; при этом уровень ТТГ был ниже в группе вакцинированных ($p=0,003$), что может быть отчасти связано с меньшей распространенностью гипотиреоза.

Заключение. Заболевания щитовидной железы, развивающиеся после перенесенной коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, чаще ассоциируются с нарушениями тиреоидного статуса. Наиболее распространенными вариантами тиреоидной дисфункции являются гипотиреоз и легкий тиреотоксикоз. Вакцинация обладает протективным эффектом в отношении развития деструктивного подострого тиреоидита среди переболевших COVID-19 и минимизирует риск снижения функции щитовидной железы в постковидном периоде.

Ключевые слова: щитовидная железа; тиреоидный статус; постковидный синдром; вакцинация.

THYROID PATHOLOGY IN THE POST-COVID PERIOD: FEATURES OF THE COURSE AND THE IMPACT OF PREVIOUS VACCINATION

A.I. Nekrasov¹, L.G. Strongin¹, I.G. Pochinka¹, N.I. Tarasova², O.V. Ledentsova², I.N. Volovatova¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Clinical Diagnostic Center, Nizhny Novgorod

The aim of the study is to evaluate the features of thyroid disorders in the post-Covid period in patients depending on prior vaccination against COVID-19.

Materials and methods. A cross-sectional study was conducted including 205 patients who consecutively visited a medical facility in October–May 2021–2022, where they had been first diagnosed with thyroid disease. Of these, 61 denied having had COVID-19 (control group), and 144 had a recent history of it (main group). All patients having had COVID-19 were divided into 2 subgroups: those with previous vaccination (n=81) and those without it (n=63). Most often, vector-type vaccines were used for vaccination (70 patients, 86.4%); including Sputnik V — 46 (56.8%) and Sputnik Lite — 24 (29.6%); 8 patients (9.9%) received the inactivated vaccine CoviVac, 1 (1.2%) received the peptide vaccine EpiVacCorona. In the main and control groups, as well as in the vaccinated and unvaccinated subgroups, the thyroid profile and ultrasound structure of the thyroid gland were compared.

Results. The study and control groups did not differ in the nosology of “new” thyroid diseases. However, thyroid pathology, first diagnosed in the post-Covid period, was more often accompanied by thyroid dysfunction. The proportion of people with euthyroidism in the main group was 1.2 times less ($p=0.018$), while the occurrence of hypothyroidism and subclinical thyrotoxicosis, on the contrary, was 2 times ($p=0.039$) and 2.5 times ($p=0.050$) higher respectively. The total prevalence of subclinical and manifested thyrotoxic disorders among COVID-19 survivors also tended to increase ($p=0.14$). The median fT4 level was slightly higher among those who had recovered from COVID-19, but remained within the reference values. The ultrasound structure and volume of the thyroid gland were similar in groups of people with and without a history of COVID-19, probably due to the nosological similarity of thyroid pathology. The patients in the main group who did not have vaccination were 5.1 times more likely to suffer from subacute thyroiditis in the post-Covid period ($p=0.019$) and 2 times more likely to have hypothyroidism ($p=0.036$). The subgroups did not differ in the prevalence of thyrotoxicosis; however, the TSH level was lower in the vaccinated group ($p=0.003$), which may be partly due to the lower prevalence of hypothyroidism.

Conclusion. Thyroid diseases that develop after coronavirus infection SARS-CoV-2 are more often associated with disorders of thyroid status. The most common types of thyroid dysfunction are hypothyroidism and mild thyrotoxicosis. The vaccination has a protective effect against the development of destructive subacute thyroiditis among those who have recovered from COVID-19 and minimizes the risk of decreased thyroid function in the post-Covid period.

Key words: thyroid gland; thyroid status; post-COVID syndrome; vaccination.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из негативных последствий пандемии COVID-19 стало появление обширной когорты пациентов с клиническими проявлениями постковидного синдрома. Частью последнего может быть возникновение дисфункции щитовидной железы (ЩЖ), а также формирование новых (либо обострение ранее имевшихся) тиреоидных заболеваний [1–4].

Нозологическая структура «новой» тиреоидной патологии у перенесших COVID-19 лиц изучена недостаточно, хотя уже описаны множественные клинические случаи деструктивных и аутоиммунных поражений ЩЖ, прежде всего подострого тиреоидита [2, 3], болезни Грейвса [2, 4] и аутоиммунного тиреоидита [5, 6].

При этом пока отсутствует консенсус относительно возможных клинических различий в течении тиреоидной патологии, развившейся во время и вне постко-

видного периода. В том числе имеются неоднозначные данные о характере преобладающих гормональных нарушений. В большинстве работ исследователи акцентируют внимание на тиреотоксических проявлениях COVID-19-ассоциированных заболеваний ЩЖ [1–3], однако есть данные и о повышенном риске развития гипотиреоза [5]. В этой связи вызывает интерес работа T.Elhadd et al. [4], где исследователи, основываясь на анализе литературы и собственного клинического опыта, предположили «бимодальный» характер распределения дисфункции щитовидной железы у пациентов, перенесших COVID-19, с параллельным увеличением числа случаев как тиреотоксикоза, так и гипотиреоза. Однако, несмотря на единичные попытки экспертов обобщить данные относительно особенностей течения тиреоидной патологии в постковидном периоде, этот вопрос остается открытым.

Актуальным представляется и изучение патогене-

нетических механизмов, лежащих в основе повреждения ЩЖ после COVID-19. Развитию тиреопатий может способствовать прямое воздействие SARS-CoV-2 на фолликулярный эпителий, тем более что тиреоциты характеризуются высокой экспрессией АПФ, ключевого молекулярного комплекса, используемого коронавирусом для заражения клеток-хозяев [1]. Помимо прямой вирусной атаки, деструктивное повреждение ЩЖ может быть опосредовано выбросом провоспалительных цитокинов в ходе инфекционного процесса [1, 2]. Вторым ключевым патогенетическим механизмом многие эксперты считают перекрестную иммунную реактивность [1, 2], поскольку антитела против коронавируса могут взаимодействовать с некоторыми человеческими белковыми комплексами, включая тиреоидную пероксидазу. В этой связи представляет интерес экспериментальное исследование отечественных ученых [7], которые проанализировали иммуногенный потенциал пептидов, общих для спайкового гликопротеина SARS-CoV-2 (S-белка) и антигенов эндокриноцитов человека, участвующих в наиболее распространенных аутоиммунных эндокринопатиях. Было идентифицировано 14 пентапептидов, общих для S-белка SARS-CoV-2 и аутоантигенов щитовидной железы, гипофиза, коры надпочечников и бета-клеток островков Лангерганса. При этом наибольший потенциал в плане распространенности имели аутоиммунные заболевания щитовидной железы, так как большинство из выявленных общих пентапептидов относились к маркерным аутоантигенам тиреоидной патологии.

Значение описанного феномена молекулярной мимикрии не исчерпывается его вкладом в развитие «новой» тиреоидной патологии после COVID-19; не меньшую роль он может играть и в процессах, происходящих после вакцинации. Как присутствующие в вакцинах элементы белков SARS-CoV-2, так и возрастающие в результате прививки уровни антител против них потенциально способны участвовать в аутоиммунном повреждении ЩЖ [8].

В литературе описано развитие аутоиммунных и деструктивных заболеваний ЩЖ у некоторых больных непосредственно после вакцинации против COVID-19. В большей степени это касается вакцин мРНК-типа, после введения которых зафиксировано наибольшее число случаев тиреоидной патологии [8–12], однако сходные тенденции возникали и при применении инактивированных [13, 14] и, реже, векторных вакцин [8, 9]. Следует особо отметить, что во всех упомянутых публикациях речь шла о препаратах зарубежного производства; сведения о возможном влиянии на развитие заболеваний ЩЖ отечественных вакцин векторного (Спутник V, Спутник Лайт), инактивированного (КовиВак) и пептидного (ЭпиВакКорона) типов в доступной литературе отсутствуют.

Можно предположить, что потенциально негативное воздействие вакцинации на ЩЖ нивелируется ее положительными эффектами, включая снижение риска «новых» заболеваний ЩЖ из-за отсутствия или более легкого течения COVID-19. Хотя данное предположение представляется логичным и обоснованным, клинических доказательств в его пользу пока мало. В этой связи можно упомянуть лишь недавнюю публикацию S. N. Zisis et al. [15], которые проанализировали влияние предшествующей вакцинации на развитие ряда заболеваний в постковидном периоде, включая патологию ЩЖ. Исследование проводилось на основе крупной национальной базы данных. На 28-й день после постановки диагноза COVID-19 заболеваемость тиреоидной патологией среди вакцинированных составила 3,80 на 1000, а среди невакцинированных — 8,80 на 1000 (относительный риск 0,43 [0,33; 0,56]).

Можно суммировать, что изучение тиреоидной патологии постковидного периода, в том числе ее распространенности, структуры, клинических особенностей, патогенеза и взаимосвязей с предшествующей вакцинацией, остается актуальной задачей.

Цель исследования — оценить особенности тиреоидных нарушений в постковидном периоде у пациентов в зависимости от предшествующей вакцинации против COVID-19, проводимой с применением вакцин отечественного производства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное поперечное исследование с включением 205 больных, последовательно обратившихся в консультативное лечебное учреждение в октябре-мае 2021–2022 гг., где им впервые был поставлен диагноз заболевания ЩЖ. Из них 61 отрицали перенесенный COVID-19 (контрольная группа), а 144 имели его в ближайшем анамнезе (основная группа). Критерии включения в исследование: 1) впервые поставленный диагноз заболевания ЩЖ (все пациенты); 2) лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19 на протяжении 6 мес до выявления тиреоидной патологии (основная группа); 3) отсутствие в анамнезе диагноза COVID-19 (контрольная группа). Критерии исключения: 1) отказ от участия в исследовании; 2) наличие подозрительной на COVID-19 респираторной инфекции, не имеющей лабораторного подтверждения, в 6-месячном анамнезе; 3) лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19 более 6 мес назад.

Как видно из представленных в таблице 1 данных, пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, нозологической структуре выявленных заболеваний ЩЖ, наличию и характеру коморбидной эндокринной и соматической патологии. При этом доля мужчин среди перенесших COVID-19 оказалась несколько меньшей, чем в контроле.

Клинико-демографическая характеристика пациентов с впервые выявленными заболеваниями щитовидной железы при наличии и отсутствии анамнеза COVID-19

Признак	Все N=205	После COVID-19 N=144	Без COVID-19 N=61	p
Возраст, лет	53,40±13,82	53,60±13,31	52,80±15,05	0,66
Пол, мужчин, абс. (%)	16 (7,8)	6 (4,2)	10 (16,4)	0,005
ИМТ, кг/м ²	28,00±6,09	27,40±5,36	29,20±7,44	0,18
Заболевание ЩЖ абс. (%)				
АИТ	73 (35,6)	52 (36,1)	21 (34,4)	0,98
ДТЗ	7 (3,4)	6 (4,2)	1 (1,6)	0,33
УЗ и ДУЗ	109 (53,2)	72 (50,0)	37 (60,7)	0,16
Подострый тиреоидит	11 (5,4)	10 (6,9)	1 (1,6)	0,11
Опухоли ЩЖ	5 (2,4)	4 (2,8)	1 (1,6)	0,59
Сопутствующие б-ни, абс. (%)				
Энд. офтальмопатия	1 (0,5)	1 (0,7)	0 (0,0)	0,70
СД2	24 (11,7)	18 (12,5)	6 (9,8)	0,33
LADA диабет	1 (0,5)	1 (0,7)	0 (0,0)	0,70
Инцеденталомы надпочечника	5 (2,4)	4 (2,8)	1 (1,6)	0,63
АГ	99 (48,3)	66 (45,8)	33 (54,1)	0,17
ИБС	8 (3,9)	7 (4,9)	1 (1,6)	0,25
ФП	8 (3,9)	4 (2,8)	4 (6,6)	0,19
ХОБЛ и БА	3 (1,5)	1 (0,7)	2 (3,3)	0,21
Онкологические б-ни	4 (2,0)	2 (1,4)	2 (3,3)	0,58
Другое	11 (5,4)	6 (4,2)	5 (8,2)	0,20

Примечания: ИМТ — индекс массы тела; АИТ — аутоиммунный тиреоидит; ДТЗ — диффузный токсический зоб; УЗ и ДУЗ — узловой и диффузно-узловой коллоидный зоб; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; LADA — латентный аутоиммунный диабет взрослых; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФП — фибрилляция предсердий; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; БА — бронхиальная астма.

В основной группе преобладали лица, у которых COVID-19 характеризовался легким или среднетяжелым течением. Из них проходили лечение в стационаре 46 человек (31,9%), имели подтвержденный компьютерной томографией диагноз вирусного пневмонита 60 пациентов (41,7%), получали терапию глюкокортикостероидами, оральными антикоагулянтами и биологическими препаратами соответственно 42 (29,2%), 69 (47,9%) и 5 (3,5%).

В основной и контрольной группах были оценены и сопоставлены клинические, гормональные и ультразвуковые характеристики состояния ЩЖ.

На следующем этапе все перенесшие COVID-19 пациенты были разделены на две подгруппы: лица с предшествующей вакцинацией (n=81) и без нее (n=63). Подгруппы не различались по возрасту (53,1±12,20 и 54,3±14,68 года, p=0,25), ИМТ (27,6±5,51 и 27,2±5,19 кг/м², p=0,59) и полу (доли мужчин — 2 (2,5%) и 4 (6,3%), p=0,23). У прошедших вакцинацию чаще применяли вакцины векторного типа (70 больных, 86,4%); в том числе получивших Спутник V было 46 (56,8%), Спутник Лайт — 24 (29,6%); инактивированную вакцину КовиВак использовали у 8 пациен-

тов (9,9%), пептидную вакцину ЭпиВакКорона — у 1 человека (1,2%). В обеих подгруппах сравнивались особенности нозологической структуры тиреоидных заболеваний, гормональный профиль пациентов и характеристики ультразвуковой структуры ЩЖ.

При статистической обработке данных применяли пакеты программ Statistica 8.0 и MedCalc. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовали метод Манна-Уитни, качественных данных — Хи-квадрат и Фишера. При описании выборок использовали среднее ± квадратическое отклонение (M±S). Различия при p≤0,05 считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как было показано выше, основная и контрольная группы не различались по спектру выявленных «новых» заболеваний ЩЖ (см. табл. 1). Несмотря на это, тиреоидная патология, впервые диагностированная в постковидном периоде, значительно чаще сопровождалась разнонаправленными нарушениями функции ЩЖ (табл. 2).

Так, доля лиц с эутиреозом в основной группе была в 1,2 раза меньше, чем в контроле ($p=0,018$), тогда как частота выявления гипотиреоза и субклинического тиреотоксикоза, напротив, оказалась выше контрольных показателей соответственно в 2 раза ($p=0,039$) и в 2,5 раза ($p=0,050$). Суммарная распространенность субклинических и манифестных тиреотоксических нарушений среди перенесших COVID-19 также имела тенденцию к увеличению, но различие по данному показателю не достигало порога статистической значимости ($p=0,14$).

Можно констатировать, что развитие тиреоидной патологии в постковидном периоде характеризуется повышенной склонностью пациентов к нарушениям гормональной функции ЩЖ как в сторону гипотиреоза, так и в сторону легкого тиреотоксикоза. Эти ре-

зультаты хорошо согласуются с высказанным в литературе предположением о «бимодальном» характере распределения дисфункции щитовидной железы у пациентов, перенесших COVID-19 [4].

Лабораторный тиреоидный профиль в основной группе характеризовался отсутствием значимых отличий от контроля по показателям ТТГ и свТ4 (что отчасти может объясняться взаимным наложением и нивелированием индивидуальных отклонений данных параметров от нормы, ввиду одномоментного увеличения внутри основной группы долей лиц с разнонаправленной тиреоидной дисфункцией). Медианный уровень свТ4 был несколько выше среди переболевших COVID-19 ($p=0,010$), но при этом оставался в пределах референсных значений.

Как видно из таблицы 2, уровни антитиреоидных

Таблица 2

Особенности функции и ультразвуковой структуры щитовидной железы у лиц с тиреоидными заболеваниями при наличии и отсутствии анамнеза COVID-19

Признак	Все N=205	После COVID-19 N=144	Без COVID-19 N=61	p
Эутиреоз, абс. (%)	142 (69,3)	93 (64,6)	49 (80,3)	0,018
Гипотиреоз, абс. (%)	28 (14,1)	24 (16,7)	4 (8,2)	0,039
Субкл. гипотиреоз	18 (8,8)	16 (11,1)	2 (4,1)	0,12
Маниф. гипотиреоз	10 (4,9)	8 (5,6)	2 (4,1)	0,38
Тиреотоксикоз, абс. (%)	34 (16,6)	27 (18,8)	7 (11,5)	0,14
Субкл. тиреотоксикоз	27 (13,2)	23 (16,0)	4 (6,6)	0,05
Манифестный тиреотоксикоз	7 (3,4)	4 (2,8)	3 (4,9)	0,7
ТТГ, мЕд/л	2,2 [0,88; 6,33]	2,8 [0,93; 6,50]	1,5 [0,83; 2,24]	0,36
СвТ4, мкмоль/л	13,5 [11,5; 15,7]	13,9 [12,5; 16,1]	12,6 [11,0; 14,9]	0,010
СвТ3, нг/л	4,8 [4,3; 5,2]	4,8 [4,1; 5,2]	4,8 [4,5; 5,3]	0,31
АТПО, Ед/л	10,0 [1,0; 347,1]	13,6 [1,0; 226,0]	10,0 [1,0; 640,4]	0,55
АТТГ, Ед/л	10,4 [3,2; 20,0]	9,9 [1,4; 20,0]	13,0 [5,47; 20,0]	0,09
Доля лиц с ↑ уровня антитиреоидных антител, абс. (%)	87 (42,4)	62 (43,1)	25 (41,0)	0,70
Объем ЩЖ по УЗИ, мл	13,7 [9,80; 18,9]	15,7 [9,8; 19,0]	13,4 [9,75; 18,5]	0,53
УЗ-изменения, абс. (%)				
Фокальные изм.	121 (59,0)	84 (58,3)	37 (60,7)	0,44
Узлы >1,0 см	111 (54,1)	79 (54,9)	32 (52,5)	0,43
Неоднородность	99 (48,3)	74 (51,4)	25 (41,0)	0,11
Гипоэхогенные обл.	78 (38,0)	59 (41,0)	19 (31,1)	0,12
Гиперэхогенные обл.	18 (8,8)	14 (9,7)	4 (6,6)	0,33

Примечания: ТТГ — тиреотропный гормон; свТ4 — свободный тироксин; свТ3 — свободный трийодтиронин; АТПО — антитела к тиреоидной пероксидазе; АТТГ — антитела к тиреоглобулину.

Таблица 3

Клинические особенности «новой» патологии щитовидной железы у лиц, перенесших COVID-19, в зависимости от наличия предшествующей вакцинации

Признак	После вакцинации N=81	Без вакцинации N=63	p
Заболевание ЩЖ, абс. (%)			
АИТ	26 (32,1)	26 (41,3)	0,16
ДТЗ	5 (6,2)	1 (1,6)	0,17
УЗ и ДУЗ	45 (55,5)	27 (42,9)	0,13
Подострый тиреоидит	2 (2,5)	8 (12,7)	0,019
Опухоли ЩЖ	3 (3,7)	1 (1,6)	0,26
Эутиреоз	54 (66,7)	39 (61,9)	0,67
Гипотиреоз	9 (11,1)	15 (23,8)	0,036
Субкл. гипотиреоз	8 (9,9)	9 (14,3)	0,29
Маниф. гипотиреоз	1 (1,2)	6 (9,5)	0,028
Тиреотоксикоз	18 (22,2)	9 (14,3)	0,16
Субкл. тиреотоксикоз	13 (16,0)	9 (14,3)	0,68
Маниф. тиреотоксикоз	5 (6,2)	0 (0,0)	0,060
ТТГ, мЕд/л	0,8 [0,37; 1,77]	1,4 [0,73; 3,90]	0,003
СвТ4, мкмоль/л	14,5 [12,0; 17,20]	13,7 [12,6; 15,0]	0,11
СвТ3, нг/л	4,9 [4,38; 5,36]	4,5 [3,08; 5,02]	0,08
АТПО, Ед/л	14,9 [1,00; 327,20]	13,6 [1,00; 178,72]	0,74
АТТГ, Ед/л	9,5 [1,00; 15,71]	10,1 [3,80; 28,60]	0,21
Объем ЩЖ по УЗИ, мл	15,7 [9,80; 19,0]	11,1 [8,80; 17,40]	0,008
УЗ-изменения, абс. (%)			
Фокальные изменения	46 (56,8)	37 (58,7)	0,9
Узлы >1,0 см	52 (64,2)	27 (42,9)	0,010
Неоднородность	38 (46,9)	36 (57,1)	0,15
Гипоэхогенные обл.	29 (35,8)	30 (47,6)	0,10
Гиперэхогенные обл.	10 (12,3)	4 (6,4)	0,18

Примечания: ИМТ — индекс массы тела; АИТ — аутоиммунный тиреоидит; ДТЗ — диффузный токсический зоб; УЗ и ДУЗ — узловой и диффузно-узловой коллоидный зоб; ТТГ — тиреотропный гормон; свТ4 — свободный тироксин; свТ3 — свободный трийодтиронин; АТПО — антитела к тиреоидной пероксидазе; АТТГ — антитела к тиреоглобулину.

антител в крови, а также доли лиц с их повышением были близки в обеих группах, что позволяет предположить сопоставимый патогенетический вклад этих показателей в развитие тиреоидной патологии как во время, так и за рамками постковидного периода.

Ультразвуковая структура и объем ЩЖ оказались близкими в группах лиц с анамнезом COVID-19 и без него (см. табл. 2), вероятно, вследствие нозологического сходства тиреоидной патологии в обеих группах больных (см. табл. 1), которое имело определяющее влияние на изучаемые посредством УЗИ морфологические показатели.

Внутри основной группы отдельно сопоставлялись

подгруппы лиц с предшествующей вакцинацией и без нее (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, больные, воздержавшиеся от вакцинации, в постковидном периоде в 5,1 раза чаще страдали подострым тиреоидитом ($p=0,019$) и более чем в 2 раза чаще имели на момент первого обследования гипотиреоз ($p=0,036$), прежде всего манифестный ($p=0,028$). Подгруппы не имели достоверных различий в отношении распространенности тиреотоксикоза разной тяжести; при этом уровень ТТГ был ниже в группе вакцинированных пациентов ($p=0,003$), что может быть отчасти связано с меньшей распространенностью гипотиреоза (см. табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания щитовидной железы, развивающиеся после перенесенной коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, чаще ассоциируются с разнонаправленными нарушениями тиреоидного гормонального статуса. Можно констатировать бимодальный характер распределения дисфункции щитовидной железы при тиреоидной патологии постковидного периода. Наиболее распространенными вариантами нарушений тиреоидной функции являются гипотиреоз и легкий тиреотоксикоз.

Предшествующая вакцинация обладает протективным эффектом в отношении развития деструктивного подострого тиреоидита среди переболевших COVID-19 и минимизирует риск снижения функции щитовидной железы в постковидном периоде.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Boaventura P., Macedo S., Ribeiro F., Jaconiano S., Soares P. Post-COVID-19 condition: where are we now? *Life (Basel)* 2022; 12(4): 517, <https://doi.org/10.3390/life12040517>.
2. Mehta A., Andrew Awuah W., Yarlagadda R., Kalmanovich J., Huang H., Kundu M., Nansubuga E.P., Lopes L., Ghosh B., Hasan M.M. Investigating thyroid dysfunction in the context of COVID-19 infection. *Ann Med Surg (Lond)* 2022; 84: 104806, <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104806>.
3. Mondal S., DasGupta R., Lodh M., Ganguly A. Subacute thyroiditis following recovery from COVID-19 infection: novel clinical findings from an Eastern Indian cohort. *Postgrad Med J* 2022; 99(1172): 558–565, <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-141429>.
4. Elhadd T., Gul W., Dabbous Z., Beer S., Bashir M. Bimodal distribution of thyroid dysfunction triggered by COVID-19 infection: an experience from a single endocrine center—a case series and literature review. *Qatar Med J* 2022; 2022(3): 39, <https://doi.org/10.5339/qmj.2022.39>.
5. Tatal E., Ozaras R., Leblebicioglu H. Systematic review of COVID-19 and autoimmune thyroiditis. *Travel Med Infect Dis* 2022; 47: 102314, <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102314>.
6. Lui D.T.W., Lee C.H., Chow W.S., Lee A.C.H., Tam A.R., Fong C.H.Y., Law C.Y., Leung E.K.H., To K.K.W., Tan K.C.B., Woo Y.C., Lam C.W., Hung I.F.N., Lam K.S.L. Insights from a prospective follow-up of thyroid function and autoimmunity among COVID-19 survivors. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021; 36(3): 582–589, <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.983>.
7. Churilov L.P., Normatov M.G., Utekhin V.J. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and human endocrinocytes: a prerequisite of post-COVID-19 endocrine autoimmunity? *Pathophysiology* 2022; 29(3): 486–494, <https://doi.org/10.3390/pathophysiology29030039>.
8. Caron P. Autoimmune and inflammatory thyroid diseases following vaccination with SARS-CoV-2 vaccines: from etiopathogenesis to clinical management. *Endocrine* 2022; 78(3): 1–12, <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03118-4>.
9. Caironi V., Pitoia F., Trimboli P. Thyroid inconveniences with vaccination against SARS-CoV-2: the size of the matter. A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 900964, <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.900964>.
10. Ruggeri R.M., Giovannella L., Campenni A. SARS-CoV-2 vaccine may trigger thyroid autoimmunity: real-life experience and review of the literature. *J Endocrinol Invest* 2022; 45(12): 2283–2289, <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01863-x>.
11. Frangos S., Haralambous H., Michael K., Economides P.A. Subacute thyroiditis after the third dose of the COVID-19 mRNA vaccine. Case report. *Hell J Nucl Med* 2022; 25(2): 210–212, <https://doi.org/10.1967/s002449912481>.
12. Manta R., Martin C., Muls V., Poppe K.G. New-onset Graves' disease following SARS-CoV-2 vaccination: a case report. *Eur Thyroid J* 2022; 11(4): e220049, <https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0049>.
13. Li L., Chen X., Li B., Liu D., Liu Y.H., Mo R., Lai F., Liu R., Peng S., Li Y., Liu M., Xiao H. Effect of inactivated SARS-CoV-2 vaccine on thyroid function and autoimmunity within 28 days after the second dose. *Thyroid* 2022; 32(9): 1051–1058, <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0101>.
14. Yorulmaz G., Sahin Tekin M. SARS-CoV-2 vaccine-associated subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2022; 45(7): 1341–1347, <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01767-w>.
15. Zisis S.N., Durieux J.C., Mouchati C., Perez J.A., McComsey G.A. The protective effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination on postacute sequelae of COVID-19: a multicenter study from a large national health research network. *Open Forum Infect Dis* 2022; 9(7): ofac228, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac228>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А.И. Некрасов, аспирант кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Л.Г. Стронгин, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

И.Г. Починка, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Н.И. Тарасова, к.м.н., врач ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр», Нижний Новгород;

О.В. Леденцова, к.м.н., врач ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр», Нижний Новгород;

И.Н. Воловатова, к.м.н., ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Некрасов Андрей Игоревич,
e-mail: ai.nekrasov@yandex.ru



МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК И ПЕЧЕНИ У МУЖЧИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

УДК 616.6+616.3

3.1.18 — внутренние болезни

Поступила 31.07.2023

А.А. Воротылов¹, З.Д. Михайлова¹, Ю.В. Халтурина²

¹ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород;

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород

Цель — изучить клиничко-лабораторные особенности поражения почек и печени при метаболическом синдроме (МС) у мужчин молодого и среднего возраста.

Материалы и методы. Пациентов (100 мужчин) разделили на 2 группы: 1-я (основная) с МС (n=70), 2-я (контрольная) без МС (n=30). Проведено обследование: сбор жалоб и анамнеза, анкетирование (нарушение пищевого поведения DEBQ, отношение к алкоголю AUDIT), физикальный осмотр, в том числе антропометрия и измерение уровня АД аускультативным методом, а также лабораторно-инструментальное обследование, включающее в том числе определение уровня лептина, NT-proBNP, С-реактивного белка, цистатина С, HbA1c, альбуминурии в разовой утренней порции мочи.

Результаты. У пациентов основной группы чаще регистрировали нарушения пищевого поведения по результатам опросника DEBQ ($p<0,001$). Из сопутствующей патологии чаще встречались гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ($p=0,01$) и подагра ($p=0,016$). Каждый из компонентов МС чаще наблюдался в основной группе ($p<0,001$). Уровни общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов высокой плотности были выше у лиц с МС ($p<0,001$). Уровни цистатина С и альбуминурии в разовой утренней порции мочи оказались выше у лиц с МС ($p<0,001$), в то время как уровни креатинина не различались в обеих группах ($p=0,963$). Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI (Creatinine-cystatin) 2021, наиболее информативна у лиц с МС ($p<0,001$). Хроническую болезнь почек регистрировали в основной группе с частотой 18,6% ($p=0,009$), преимущественно начальных стадий. Уровни трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы, значение индекса FLI, ультразвуковые признаки стеатоза печени были выше у лиц с МС ($p<0,001$). Преобладающим поражением печени при МС оказались стеатоз и стеатогепатит, а степень фиброза по индексу NAFLD в основной группе чаще находилась в промежуточных значениях. Уровни лептина были выше в основной группе ($p<0,001$), причем выявлены корреляционные связи между ним и показателями, отражающими функциональное состояние почек и печени.

Заключение. Полученные данные демонстрируют частоту доклинического поражения почек и печени при метаболическом синдроме у мужчин молодого и среднего возраста, что требует своевременного контроля их функций у данной группы. Учитывая выявленные корреляционные связи лептина с маркерами функционального состояния почек и печени, его определение считают перспективным для оценки гепаторенального поражения при метаболическом синдроме.

Ключевые слова: метаболический синдром; лептин; цистатин С; альбуминурия; хроническая болезнь почек; стеатогепатоз.

METABOLIC SYNDROME: CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF KIDNEY AND LIVER DAMAGE IN YOUNG AND MIDDLE-AGED MEN

A.A. Vorotylov¹, Z.D. Mikhaylova¹, Yu.V. Khalturina²

¹Municipal clinical hospital № 38, Nizhny Novgorod;

²Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod

Aim: to study the clinical and laboratory features of kidney and liver damage in metabolic syndrome (MS) in young and middle-aged men.

Materials and methods. Patients (100 men) were divided into 2 groups: 1st (main) with MS (n=70), 2nd (control) without MS (n=30). The examination was carried out: collection of complaints and anamnesis, questionnaire (eating disorder DEBQ, attitude to alcohol AUDIT), physical examination, including anthropometry and measurement of blood pressure by auscultation, as well as laboratory and instrumental examination, including determination of leptin levels, NT-proBNP, C-reactive protein, cystatin C, HbA1c, albuminuria in a single morning urine sample.

Results. In patients of the main group (with MS), eating disorders were more often recorded according to the results of the DEBQ questionnaire ($p<0.001$). The most common comorbidities were gastroesophageal reflux disease ($p=0.01$) and gout ($p=0.016$). Each of the MS components was observed more often in the main group ($p<0.001$). The levels of total cholesterol, triglycerides, and high-density lipoproteins were higher in individuals with MS ($p<0.001$). The levels of serum cystatin C and albuminuria in a single morning urine sample were higher in individuals with MS ($p<0.001$), while creatinine levels did not differ in both groups ($p=0.963$). GFR, calculated using the CKD-EPI (Creatinine-cystatin) 2021 formula, is most informative in individuals with MS ($p<0.001$). Chronic kidney disease was registered in the main group with a frequency of 18.6% ($p=0.009$), mainly in the early stages. The levels of transaminases, GGTP, FLI index value, and ultrasound signs of liver steatosis were higher in individuals with MS ($p<0.001$). The predominant liver damage in MS was steatosis and steatohepatitis, and the degree of fibrosis according to the NAFLD index in the main group was more often in intermediate values. The leptin levels were higher in the main group ($p<0.001$), and correlations were revealed between it and indicators reflecting the functional state of the kidneys and liver.

Conclusion. The data obtained demonstrate the frequency of preclinical kidney and liver damage in metabolic syndrome in young and middle-aged men, it requiring timely monitoring of their functions in this group. Considering the identified correlations of leptin with the markers of the functional state of the kidneys and liver, its determination is considered to be promising for assessing hepatorenal damage in metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome; leptin; cystatin C; albuminuria; chronic kidney disease; steatohepatosis.

ВВЕДЕНИЕ

С глобальным ростом ожирения метаболический синдром остается одной из основных проблем здравоохранения [1]. В настоящее время он демонстрирует устойчивый рост среди лиц молодого и среднего возраста [2]. Почки и печень являются мишенями при его развитии и прогрессировании. Физиологическая ось, связывающая их поражение, часто остается незамеченной до достижения клинически терминальных состояний [3].

Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) тесно связана с МС, считается его проявлением, варьируется от простого стеатоза до стеатогепатита с прогрессированием в ряде случаев до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [4]. Поражение почек, особенно в развитых странах, также чаще всего тесно ассоциировано именно с метаболическими нарушениями [5], а частота хронической болезни почек (ХБП) у больных с МС пре-

вышает 20%, что больше, чем в популяции [6]. По данным Нижегородского регионального регистра, сахарный диабет (СД) занимает лидирующее место среди причин развития ХБП наравне с хроническим гломерулонефритом [7]. Чем выше индекс массы тела (ИМТ), тем больше уровень экскреции белка с мочой, цистатина С, концентрация креатинина сыворотки крови и тем ниже скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [8].

Накопленные данные свидетельствуют, что МАЗБП связана с более высоким риском ХБП [3], причем ее развитие происходит независимо от традиционных кардиоренальных факторов риска [9]. Метаболические пути, участвующие в поражении данных органов, схожи, включают инсулинорезистентность, эктопическое накопление липидов и активацию трансформирующего фактора роста β [10]. L.Monteillet et al. в экспериментальном исследовании на крысах показали, что диета с высоким содержанием жиров/сахарозы увеличивала повреждение

печени, характеризуюсь более высокими уровнями плазматических трансаминаз (АСТ, АЛТ) или увеличением частоты опухолей печени, и повреждение почек, характеризуюсь увеличением экскреции альбумина и липокалина-2 с мочой с последующим прогрессированием фиброза [11]. A.Mantovani et al. в 2022 г. по результатам крупного мета-анализа с охватом почти 1,2 миллиона человек среднего возраста подтвердили, что МАЖБП была в значительной степени связана с повышенным риском развития ХБП независимо от иных факторов. Причем риск ХБП увеличивался параллельно с основной тяжестью МАЖБП [12].

Рекомендовано рассмотреть возможность обязательной периодической оценки функции почек и печени у данной группы [13]. Результаты недавнего проспективного исследования показали, что при применении рутинных методик трансабдоминального ультразвукового исследования и эластографии была выявлена прямая зависимость между повышением эхогенности паренхимы печени/почек и величиной ИМТ / окружности талии (ОТ), ОТ / окружности бедер (ОБ), степенью ожирения. Повышение коэффициента жесткости паренхимы печени более 7,2 кПа и почек более 9,6 кПа свидетельствует о формировании стеатоза как показателя выраженности МС [14]. Вышеописанное демонстрирует тесную взаимосвязь поражения данных органов при МС и указывает на необходимость дальнейшего изучения.

Цель исследования — изучить клинико-лабораторные особенности поражения почек и печени при метаболическом синдроме у мужчин молодого и среднего возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено с сентября 2022 по апрель 2023 г. В исследование было включено 100 мужчин. Пациентов разделили на две группы: 1-я (основная) с МС (n=70, средний возраст 42,4±5,9 года), 2-я (контрольная) без МС (n=30, средний возраст 42,6±4,9 года).

Критерии включения: для пациентов основной группы — наличие МС, согласие на участие в исследовании. Для включения пациентов в группу МС использовали критерии экспертов Российского кардиологического общества [15].

Критерии исключения: перенесенные острый инфаркт миокарда и инсульт (давностью менее 6 мес); перенесенное хирургическое вмешательство (давностью менее 3 мес); любые острые бактериальные или вирусные инфекции давностью менее 3 мес; наличие подтвержденного вирусного гепатита; аутоиммунное заболевание и/или наличие подтвержденных аутоиммунных маркеров; тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия; терминальная почечная недостаточность; тяжелая печеночная не-

достаточность; СД 1-го типа; злоупотребление алкоголем (анамнестически, по результатам шкалы AUDIT, наличию объективных стигм); прием любых лекарственных препаратов с доказанной гепатотоксичностью, в том числе растительного происхождения за последние 12 мес; любые системные заболевания, в том числе требующие приема глюкокортикостероидов и цитостатиков; заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции (синдром гипотиреоза или гипертиреоза, медикаментозная терапия в рамках компенсации данных состояний); отказ пациента от включения в исследование (отказ подписать добровольное информированное согласие).

Все пациенты прошли комплексное обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, анкетирование, физикальный осмотр, в том числе антропометрию и двукратное измерение уровня артериального давления аускультативным методом (по Н.С. Короткову), а также лабораторно-инструментальные исследования.

При сборе анамнеза учитывали следующие параметры: семейное положение; болел/был ли привит от SARS-CoV-2; сопутствующие заболевания. Проводили анкетирование по валидизированным опросникам Фагестрема (для оценки зависимости от курения), AUDIT (для оценки употребления алкоголя), DEBQ (для выявления расстройств пищевого поведения).

Антропометрическое исследование включало измерение роста и веса с подсчетом индекса массы тела и оценкой степени абдоминального ожирения (АО) по критериям ВОЗ, измерение ОТ и ОБ с подсчетом индекса ОТ/ОБ. Кроме того, измеряли толщину кожно-жировой складки (КЖС) при помощи калипера в 4 стандартных местах: на спине (под углом лопатки), средняя треть плеча в области трицепса и бицепса, на животе (в правой паховой области) для подтверждения абдоминального типа ожирения.

Лабораторные исследования включали общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с оценкой показателей липидограммы (общий холестерин, ОХС, триглицериды, ТГ, липопротеины высокой плотности, ЛВП, и низкой плотности, ЛНП), глюкозы крови, креатинина, трансаминазы с подсчетом коэффициента де Ритиса при их повышении, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), альбумина и мочевой кислоты. Кроме того, определяли следующие маркеры: гликированный гемоглобин, NT-proBNP (Cobas 6000 Roche Diagnostics; пг/мл, электрохемилюминесцентный иммуноанализ); лептин (тест-система Leptin Elisa, нг/мл, иммуноферментный анализ); С-реактивный белок высокочувствительный (Cobas 6000 Roche Diagnostics; мг/л, метод иммунотурбидиметрии); цистатин С (Cobas 8000 Roche Diagnostics; мг/л; метод иммунотурбидиметрии); альбуминурия в разовой утренней порции мочи (мг/л); тиреотропный гормон (ТТГ), маркеры вирусных гепатитов В и С (HbsAg, анти-HCV суммарные). Проводили

оценку уровня СКФ по цистатину С, по формулам CKD-EPI «Creatinine» и CKD-EPI «Creatinine-Cystatin С» 2021. Для всех пациентов рассчитывали индекс стеатоза печени по формуле Fatty Liver Index (FLI). У пациентов оценивали фиброз печени по шкале (NAFLD fibrosis score). Из инструментальных методов проведено УЗИ почек и органов брюшной полости (с оценкой наличия стеатоза печени).

Статистический анализ результатов проводили с помощью специализированных программ IBM SPSS Statistics 23 и Statistica 13.0. Распределение количественных признаков на нормальность оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова ($n > 50$) и Шапиро–Уилка ($n < 50$). В случае нормального распределения количественные данные представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального, данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_{25} ; Q_{75}). В случае нормального распределения для сравнения двух групп по количественному признаку применяли t -критерий Стьюдента для независимых выборок, при распределении признака, отличном от нормального, — U -критерий Манна–Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Если ожидаемые явления были меньше 5, применяли точный критерий Фишера. Если ожидаемые явления находились в интервале от 5 до 10, то применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Силу связи между признаками оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (R). Для установления потенциальных предикторов исхода проводили однофакторный регрессионный анализ. Степень прогноза предиктора выражалась через отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведен сравнительный и корреляционный анализ основных клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных показателей пациентов двух групп: с МС и без него. Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту ($p = 0,704$) и семейному положению ($p = 0,573$).

Среди причин госпитализации у обследуемых основной группы (табл. 1) преобладала гипертоническая болезнь (неконтролируемая), в то время как в контрольной группе были иные причины: стационарное обследование (50%) и язвенная болезнь (40%) желудка и/или 12-перстной кишки ($p < 0,001$). Средняя длительность госпитализации составила $15 \pm 4,6$ дня.

При опросе никто из пациентов не предъявлял жалоб на наличие тяжести или болей в правом подреберье, изменение суточного объема и цвета мочи.

Проведена оценка структуры и частоты сопутствующей патологии в двух группах по следующим заболеваниям: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (постинфарктный кардиосклероз; стенокардия напряжения; безболевая ишемия миокарда; нарушения ритма сердца), мочекаменная болезнь (МКБ), подагра, патология суставов (преимущественно за счет остеоартрита). Так, наиболее часто встречались ГЭРБ и подагра (см. табл. 1). Различий по частоте встречаемости ИБС, МКБ и патологии суставов (остеоартрит) не обнаружено.

В основной группе нарушение пищевого поведения по результатам валидизированного опросника DEBQ диагностировано у всех пациентов, с преобладанием комбинированных нарушений и эмоционального характера, в то время как в группе контроля лишь у 2 пациентов выявлены нарушения, носящие экстернальный характер ($p < 0,001$).

По результатам осмотра (табл. 2) у пациентов основной группы в сравнении с контрольной были выше ОТ и ИМТ. Толщина КЖС, измеренная калипером, достоверно различалась по группам во всех 4 точках ($p < 0,001$). Абдоминальное ожирение в группе МС диагностировано в 100% случаев, преобладало ожирение I степени. В то время как в группе контроля избыточная масса тела встречалась у 16 пациентов (53,3%). Таким образом, пациенты в группах различались по всем измеренным и рассчитанным антропометрическим данным ($p < 0,001$).

Выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи между величиной ИМТ и следующими показателями: ОТ ($R = 0,946$; $p < 0,001$), уровнем лептина ($R = 0,924$; $p < 0,001$), цистатина С ($R = 0,625$; $p < 0,001$), триглицеридов ($R = 0,62$; $p < 0,001$), ГГТП ($R = 0,586$; $p < 0,001$), альбуминурии ($R = 0,691$; $p < 0,001$), СРБ ($R = 0,623$; $p < 0,001$), значением индекса FLI ($R = 0,92$; $p < 0,001$), уровнем систолического ($R = 0,695$; $p < 0,001$) и диастолического артериального давления ($R = 0,723$; $p < 0,001$).

Таким образом, выявлена тесная связь между уровнем ИМТ и показателями функционального состояния почек, что согласуется с результатами проспективного исследования Н.А. Ярковой [8].

Гипертоническая болезнь (ГБ) в основной группе выявлена у 66 пациентов (94,3%), из них I стадии — у 39 (59,1%), II стадии — у 23 (34,8%), III стадии — у 4 (6,1%); в группе контроля — лишь у одного пациента ГБ II стадии ($p < 0,001$). У пациентов основной группы были выше уровни как САД (средний уровень $160 \pm 13,9$ мм рт.ст.), так и ДАД (средний уровень $121,3 \pm 10,08$ мм рт.ст.), т.е. артериальная гипертензия являлась неконтролируемой ($p < 0,001$), так как уровень АД был нецелевым. Стоит подчеркнуть, что большинству обследуемых с МС препараты группы блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы были назначены впервые в рамках коррек-

Таблица 1

Характеристика анамнестических данных пациентов, абс. число (%)

Показатели	Основная группа (n=70)	Группа контроля (n=30)	p
Причины госпитализации:			<0,001
Подагра	9 (12,9)	–	
Гипертоническая болезнь	32 (45,7)	1 (3,3)	
ИБС	3 (4,3)	1 (3,3)	
Сахарный диабет 2-го типа	8 (11,4)	–	
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	11 (15,7)	1 (3,3)	
Язвенная болезнь	5 (7,1)	12 (40,0)	
Другие	2 (2,9)	15 (50,0)	
Семейное положение:			0,573
Не женат	14 (20,0)	4 (13,3)	
Женат	56 (80,0)	26 (86,7)	
Болел COVID-19:			0,422
Болел	50 (71,4)	19 (36,7)	
Не болел	20 (28,6)	11 (63,3)	
Курение:			0,071
Курит	31 (44,3)	7 (23,3)	
Не курит	39 (55,7)	23 (76,7)	
Сопутствующие заболевания:			
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	28 (40,0)	4 (13,3)	0,01
Подагра	12 (17,1)	–	0,016
Мочекаменная болезнь	16 (22,9)	5 (16,7)	0,668
ИБС	9 (12,9)	1 (3,3)	0,274
Патология суставов (остеоартрит)	6 (8,6)	–	0,174
Курение (опросник Фагестрема):			
0 — очень слабая	1 (3,2)	–	
1 — слабая	6 (19,4)	2 (28,6)	
2 — средняя	12 (38,7)	1 (14,3)	
3 — высокая	11 (35,5)	4 (57,1)	
4 — очень высокая	1 (3,2)	–	
Опросник DEBQ:			<0,001
0 — без нарушений	0 (0)	28 (93,3)	
1 — нарушение пищевого поведения	70 (100,0)	2 (6,7)	
Детализация нарушений:			
Ограничительные нарушения	15 (21,4)	–	
Эмоциональные нарушения	20 (28,6)	–	
Экстернальные нарушения	14 (20,0)	2 (100,0)	
Комбинированные нарушения	21 (30,0)	–	

Таблица 2

Сравнение антропометрических параметров, Ме (Q25; Q75)

Показатели	Основная группа (n=70)	Группа контроля (n=30)	p
ОТ, см	109 (104; 122)	82 (80; 85)	<0,001
ОБ, см	96,5 (94,0; 103,0)	77,5 (74,0; 80,0)	<0,001
ОТ/ОБ	1,13 (1,10; 1,17)	1,05 (1,03; 1,07)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	32,53 (30,90; 36,11)	24,92 (23,40; 26,00)	<0,001
Толщина КЖС бицепс, мм	12 (11; 14)	8 (7; 9)	<0,001
Толщина КЖС трицепс, мм	19 (17; 21)	10 (9; 11)	<0,001
Толщина КЖС лопатка, мм	25 (20; 30)	13 (12; 14)	<0,001
Толщина КЖС живот, мм	29,5 (27,0; 38,0)	15,5 (14,0; 18,0)	<0,001
Наличие АО, %	70 (100,0)	–	<0,001
Нормальная масса тела	–	14 (46,7)	
Избыточная масса тела	–	16 (53,3)	
Ожирение I степени	45 (64,3)	–	
Ожирение II степени	19 (27,1)	–	
Ожирение III степени	6 (8,6)	–	

Примечания: ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ИМТ — индекс массы тела; КЖС — кожно-жировая складка; АО — абдоминальное ожирение.

ции базовой антигипертензивной терапии либо вновь, в связи с их нерегулярным приемом.

По данным корреляционного анализа выявлены прямые связи между уровнями АД и значениями ОТ ($R=0,679$; $p<0,001$); ИМТ ($R=0,723$; $p<0,001$); степенью абдоминального ожирения ($R=0,797$; $p<0,001$); уровнем лептина ($R=0,745$; $p<0,001$); цистатина С ($R=0,578$; $p<0,001$); ТГ ($R=0,729$; $p<0,001$); ГГТП ($R=0,501$; $p<0,001$); альбуминурии ($R=0,707$; $p<0,001$); СРБ ($R=0,604$; $p<0,001$); значениями индекса FLI ($R=0,7$; $p<0,001$); УЗ-признаками стеатоза печени ($R=0,726$; $p<0,001$).

Лабораторно обнаружены статистически значимые различия между следующими показателями липидограммы: ОХС и ТГ, ЛВП (табл. 3).

Наиболее выраженные прямые корреляционные связи выявлены между ТГ и ОТ ($R=0,644$; $p<0,001$), ИМТ ($R=0,62$; $p<0,001$), степенью АО ($R=0,758$; $p<0,001$), уровнем лептина ($R=0,676$; $p<0,001$), альбуминурии ($R=0,723$; $p<0,001$), СРБ ($R=0,593$; $p<0,001$), значениями индекса FLI ($R=0,742$; $p<0,001$), УЗ-признаками стеатоза печени ($R=0,754$; $p<0,001$). Отрицательная корреляционная связь обнаружена между показателем ЛВП и ОТ ($R= -0,426$; $p<0,001$), уровнем лептина ($R= -0,422$; $p<0,001$), альбуминурии ($R= -0,427$; $p<0,001$), ТГ ($R= -0,548$; $p<0,001$),

значениями индекса Fatty Liver Disease ($R= -0,449$; $p<0,001$), УЗ-признаками стеатоза печени ($R= -0,533$; $p<0,001$).

Нами также детализированы нарушения углеводного обмена, приведены значения уровней глюкозы венозной крови и гликированного гемоглобина (табл. 4), которые достоверно различались ($p<0,001$) в сравниваемых группах.

Нами проанализированы основные лабораторные показатели, отражающие функциональное состояние почек и печени у обследуемых пациентов (табл. 5). Изменения мочевого осадка в клиническом анализе мочи обнаружены только у пациентов основной группы, чаще всего в виде протеинурии (см. табл. 5). У пациентов основной группы, в сравнении с контрольной, уровень альбуминурии в разовой утренней порции мочи был выше, так же как и уровень цистатина С.

Стоит отметить, что у пациентов с МС преобладали градации альбуминурии А1–А2, в то время как без него — А0 (см. табл. 5). Средние уровни креатинина, равно как и СКФ, рассчитанная по данному показателю (формула CKD-EPI 2021), у пациентов сравниваемых групп были сопоставимы (см. табл. 5).

Получены статистически значимые различия между показателями СКФ двух групп, рассчитанные

Таблица 3

Характеристика липидного спектра у пациентов

Показатели	Основная группа, n=70	Группа контроля, n=30	p
Наличие ДЛП, n (%)	69 (98,6)	14 (46,7)	<0,001
ОХС, ммоль/л, М±SD	6,73±1,08	5,92±1,19	0,001
ТГ, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	2,81 (2,32; 3,20)	1,03 (0,78; 1,35)	<0,001
ЛНП, ммоль/л, М±SD	3,91±1,01	3,80±1,02	0,593
ЛВП, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	1,01 (0,92; 1,07)	1,31 (1,06; 1,41)	<0,001

Примечания: ДЛП — дислипидемии; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ЛНП — липопротеиды низкой плотности; ЛВП — липопротеиды высокой плотности.

Таблица 4

Характеристика нарушений углеводного обмена у пациентов

Показатели	Основная группа, n=70	Группа контроля, n=30	p
Наличие НУО, n (%):	36 (51,4)		<0,001
Нарушенная гликемия натощак	16	–	
Нарушенная толерантность к глюкозе	12		
Сахарный диабет 2-го типа	8		
Глюкоза, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	6,25 (5,50; 6,90)	5,3 (5,1; 5,5)	<0,001
HbA1c, %, Ме (Q25; Q75)	5,7 (5,3; 6,1)	5,1 (4,9; 5,2)	<0,001

Примечания: НУО — нарушение углеводного обмена; HbA1c — гликированный гемоглобин.

по формулам: СКФ по цистатину С и СКФ (Creatinin-cystatin) 2021 ($p<0,001$) (см. табл. 5), что, несомненно, определяет их преимущество в достоверной оценке почечной фильтрации у больных с МС. Частота ХБП у лиц с МС составила 18,6% ($p=0,009$), что в целом соотносится с данными литературы [6], преимущественно начальных стадий (C1 и C2).

У всех обследуемых получены отрицательные результаты на наличие маркеров вирусных гепатитов В и С. Медианы АЛТ ($p<0,001$), АСТ ($p=0,007$), ГГТП ($p<0,001$), СРБ высокомолекулярного ($p<0,001$) были достоверно больше у пациентов основной группы. Повышение уровня трансаминаз выявлено у 22 обследуемых основной группы, для них был рассчитан коэффициент де Ритиса, который у всех был менее 1,0, что подтверждало природу неалкогольного стеатогепатита. Также у пациентов основной группы, в сравнении с контрольной, значение индекса стеатоза печени Fatty Liver Index (FLI) было выше (см. табл. 5), при этом уровни, характерные для стеатоза

печени, зафиксированы у 100% основной группы. Среди результатов индекса NAFLD, рассчитанного у обследуемых основной группы, чаще всего выявлены его неопределенные значения, в то время как предиктор развившегося фиброза (F3–F4) получен лишь у 10% лиц с МС.

По результатам логистической регрессии уровни АЛТ [ОШ 1,120 (95% ДИ 1,054–1,191); $p<0,001$], АСТ [ОШ 1,073 (95% ДИ 1,014–1,135); $p=0,014$], ГГТП [ОШ 1,163 (95% ДИ 1,084–1,248) $p<0,001$] ассоциировались с развитием метаболического синдрома, а уровень ЛВП [ОШ 0,004 (95% ДИ 0,001–0,066); $p<0,001$], наоборот, уменьшал риск его развития.

Лептин и натрийуретический пропептид (NT-proBNP) были выбраны нами как предположительно объединяющие маркеры гепаторенального повреждения при МС. Медиана лептина была достоверно выше в основной группе по сравнению с контрольной, в то время как медианы NT-proBNP достоверно не различались (см. табл. 5). Обнаружены прямые корреляционные связи

Таблица 5

Сравнительная характеристика лабораторных показателей, а также расчетных индексов вероятности стеатоза и фиброза печени у пациентов двух групп

Показатели	Основная группа, n=70	Группа контроля, n=30	p
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	92,45±14,27	93,0±9,54	0,997
ОАМ, изменения осадка, n (%)	30 (42,9%)	–	<0,001
ОАМ, протеинурия, n (%)	15 (21,4%)	–	0,005
Альбуминурия, мг/л, Me (Q25; Q75)	33,1 (22,6; 41,5)	4,3 (2,9; 6,4)	<0,001
A0, n (%)	5 (7,2)	26 (86,7)	<0,001
A1, n (%)	28 (40,0)	4 (13,3)	0,01
A2, n (%)	36 (51,4)	–	–
A3, n (%)	1 (1,4)	–	–
Цистатин С, мг/л, Me (Q25; Q75)	1,08 (0,92; 1,16)	0,88 (0,83; 0,92)	<0,001
рСКФ по CKD-EPI 2021, мл/мин/1,73 м ²	92,5±15,1	91,8±11,3	0,817
рСКФ по цистатину С, мл/мин/1,73 м ²	75,00 (68,60; 93,68)	99,0 (92,9; 107,0)	<0,001
рСКФ (Cr-Cyst C) 2021, мл/мин/1,73 м ²	86,81±13,97	98,93±9,40	<0,001
ХБП, n (%):	13 (18,6)	–	0,009
ХБП С1	5	–	–
ХБП С2	6	–	–
ХБП С3а	2	–	–
NT-pro BNP, пг/мл, Me (Q25; Q75)	65,05 (16,50; 106,10)	30,90 (24,12; 60,64)	0,106
Лептин, нг/мл, Me (Q25; Q75)	26,29 (19,11; 36,25)	10,01 (8,13; 11,56)	<0,001
СРБ высокочувствит, мг/л, Me (Q25; Q75)	2,36 (1,58; 3,44)	0,49 (0,23; 0,90)	<0,001
АЛТ, Ед/л, Me (Q25; Q75)	35 (20; 60)	16 (13; 20)	<0,001
АСТ, Ед/л, Me (Q25; Q75)	21,5 (17,0; 30,0)	18,0 (13,0; 21,0)	0,007
Коэффициент де Ритиса, n (%)	22 (31,4)	–	–
ГГТП, Ед/л, Me (Q25; Q75)	44,0 (35,0; 66,0)	25,5 (22,0; 32,0)	<0,001
Fatty Liver Index (FLI)	92,4 (85,6; 97,8)	20,75 (14,00; 26,00)	<0,001
Градация значений FLI:			
– менее 30: отсутствует	–	29 (96,7%)	
– от 30 до 59: «серая зона»	–	–	
– более 60: вероятен	70 (100%)	1 (3,3%)	
Мочевая кислота, мкмоль/л, Me (Q25; Q75)	491 (438; 580)	349 (302; 388)	<0,001
Гиперурикемия, n (%)	56 (80,0)	4 (13,3)	<0,001
NAFLD fibrosis score при MC:			
– отсутствие фиброза (F0–F2)	18 (25,7%)	–	
– неопределенный уровень	45 (64,3%)	–	
– предиктор фиброза (F3–F4)	7 (10%)	–	

Таблица 6

Результаты ультразвукового исследования почек и печени у пациентов двух групп

Вид исследования	Основная группа, n=70	Группа контроля, n=30	p
УЗ-признаки патологии почек, n (%):	27 (38,6)	10 (33,3)	0,619
– конкременты	15	5	
– кисты	10	5	
– конкременты + кисты	2	–	
УЗ-признаки патологии печени, n (%):	68 (97,1)	1 (3,3%)	<0,001
– стеатогепатоз	45	–	
– стеатогепатит	23	–	

между уровнем лептина и альбуминурией ($R=0,726$; $p<0,001$), цистатином С ($R=0,671$; $p<0,001$), ГГТП ($R=0,591$; $p<0,001$), СРБ ($R=0,683$; $p<0,001$), АЛТ ($R=0,527$; $p<0,001$), значением индекса FLI ($R=0,914$; $p<0,001$), УЗ-признаками стеатоза печени ($R=0,785$; $p<0,001$).

Достоверных различий по результатам УЗИ почек у пациентов с МС и без него не получено (табл. 6). УЗ-признаки стеатоза печени обнаружены почти у всех больных в группе МС по сравнению с контрольной ($p<0,001$). Преобладающим поражением печени при МС были стеатоз и стеатогепатит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным нашего исследования установлено, что мужчины молодого и среднего возраста имеют некоторые клиничко-лабораторные особенности поражения почек и печени при метаболическом синдроме. Обследуемые не предъявляют специфических жалоб, указывающих на нарушения функций данных органов. Среди сопутствующей патологии у лиц с метаболическим синдромом чаще встречались гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и подагра. Течение метаболического синдрома почти всегда сопровождается нарушением пищевого поведения, преимущественно за счет нарушений эмоционального характера и комбинированного типа. Среди показателей липидограммы в группах выявлены различия в уровнях триглицеридов и липопротеинов высокой плотности. Содержание цистатина С и альбуминурии в разовой утренней порции мочи было достоверно выше у лиц с метаболическим синдромом, в то время как уровни креатинина не различались. Оценка фильтрационной функции почек по уровню креатинина крови недостаточно отражает раннее доклиническое поражение почек при метаболическом синдроме, в то время как скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI creatinine-cystatin 2021, оказа-

лась наиболее информативной. Частота хронической болезни почек у лиц с метаболическим синдромом составила 18,6%, преимущественно начальных стадий (С1 и С2). Повышение уровней трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы, значение индекса FLI, ультразвуковые признаки стеатоза печени чаще встречались у лиц с метаболическим синдромом. Преобладающим поражением печени при метаболическом синдроме были стеатоз и стеатогепатит. Значения индекса NAFLD у обследуемых основной группы чаще всего носили промежуточное положение, в то время как предиктор развившегося фиброза (F3–F4) рассчитан лишь у 10% лиц с метаболическим синдромом. Уровни лептина, в отличие от NT-pro-BNP, оказались выше в основной группе, причем обнаружены прямые корреляционные связи между ним и показателями, отражающими функциональное состояние почек и печени.

Полученные данные демонстрируют повышенную частоту поражения почек и печени при метаболическом синдроме у мужчин молодого и среднего возраста, требуя контроля их функций. Учитывая выявленные корреляционные связи лептина с маркерами, отражающими функциональное состояние данных органов, его определение является перспективным для своевременной оценки тяжести гепаторенального поражения при метаболическом синдроме.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

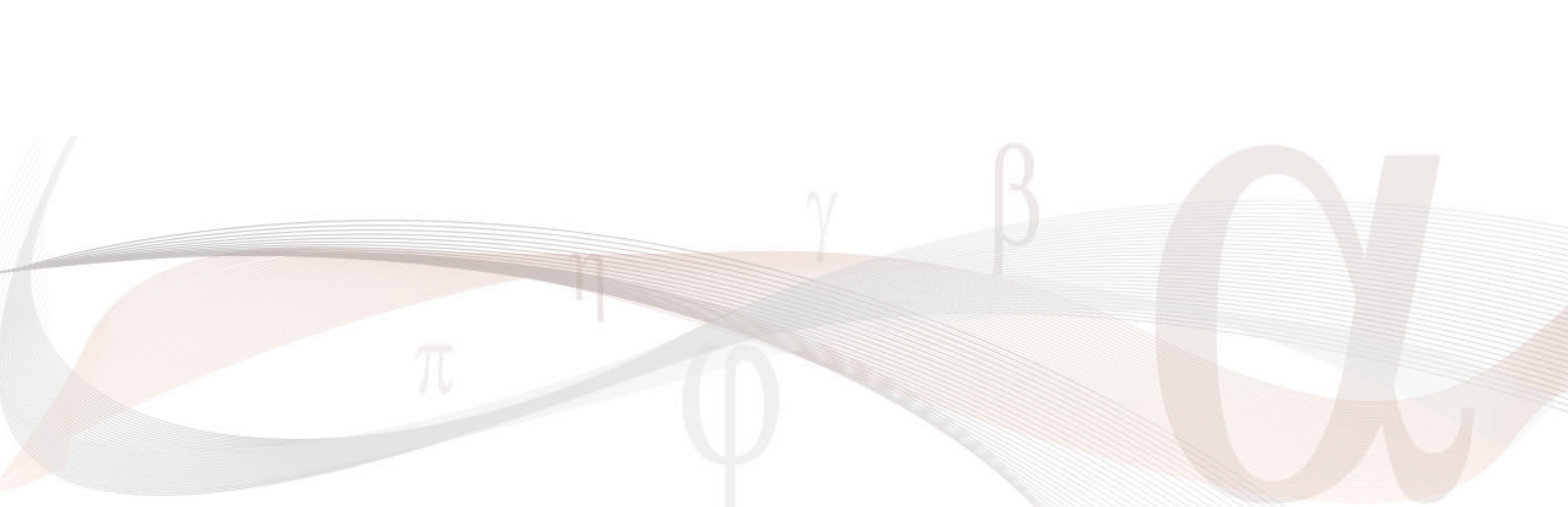
1. Brandao A.D., da Silva J.H., Mariane Oliveira Lima S., Lima L., Loize B., de Castro A.A.M., Kumpel C., Porto E.F. Short and long term effect of treatment non-pharmacological and lifestyle in patients with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr* 2020; 12: 16, <https://doi.org/10.1186/s13098-020-0522-y>.

2. Rostami H., Tavakoli H.R., Rahimi M.H., Mohammadi M. Metabolic syndrome prevalence among armed forces personnel (military personnel and police officers): a systematic review and meta-analysis. *Mil Med* 2019; 184(9–10): e417–e425, <https://doi.org/10.1093/milmed/usz144>.
3. Lonardo A., Mantovani A., Targher G., Baffy G. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis, and clinical and research implications. *Int J Mol Sci* 2022; 23(21): 13320, <https://doi.org/10.3390/ijms232113320>.
4. Abdelmalek M.F. Nonalcoholic fatty liver disease: another leap forward. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18(2): 85–86, <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00406-0>.
5. Kalantar-Zadeh K., Jafar T.H., Nitsch D., Neuen B.L., Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet* 2021; 398(10302): 786–802, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00519-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00519-5).
6. Zhang X., Lerman L.O. The metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Transl Res* 2017; 183: 14–25, <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.12.004>.
7. Яркова Н.А., Боровков Н.Н., Соловьянова Е.Н. Место сахарного диабета 2-го типа в структуре причин развития хронической болезни почек по данным регионального регистра Нижегородской области. *Медицинский альманах* 2017; 1: 103–106. Yarkova N.A., Borovkov N.N., Solovyanova E.N. Place of diabetes mellitus of the 2nd type in the structure of reasons for the development of chronic kidney disease in accordance with the data of Nizhny Novgorod Region register. *Medicinskij al'manah* 2017; 1: 103–106.
8. Яркова Н.А. Вклад ожирения в развитие хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский альманах* 2014; 5: 128–131. Yarkova N.A. Contribution of obesity into the development of chronic kidney disease in the case of 2nd type diabetes mellitus patients. *Medicinskij al'manah* 2014; 5: 103–106.
9. Targher G., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13(5): 297–310, <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.16>.
10. D'Agati V.D., Chagnac A., de Vries A.P., Levi M., Porrini E., Herman-Edelstein M., Praga M. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12(8): 453–471, <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.75>.
11. Montelliet L., Gjorgjieva M., Silva M., Verzieux V., Imikirene L., Duchamp A., Guillou H., Mithieux G., Rajas F. Intracellular lipids are an independent cause of liver injury and chronic kidney disease in non alcoholic fatty liver disease-like context. *Mol Metab* 2018; 16: 100–115, <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.07.006>.
12. Mantovani A., Petracca G., Beatrice G., Csermely A., Lonardo A., Schattenberg J.M., Tilg H., Byrne C.D., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. *Gut* 2022; 71(1): 156–162, <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323082>.
13. Mantovani A., Zusi C., Dalbeni A., Grani G., Buzzetti E. Risk of kidney dysfunction in Nafld. *Curr Pharm Des* 2020; 26(10): 1045–1061, <https://doi.org/10.2174/1381612825666191026113119>.
14. Шишова И.А. Эхогенность и коэффициент жесткости печеночной ткани в сравнении с аналогичными показателями почечной паренхимы как раннее проявление метаболического синдрома. *Актуальные проблемы медицины* 2021; 44(1): 16–27, <https://doi.org/10.18413/2687-0940-2021-44-1-16-27>. Shishova I.A. Echogenicity and stiffness coefficient of the liver tissue in comparison with similar indicators of the renal parenchyma as an early manifestation of metabolic syndrome. *Aktual'nye problemy meditsiny* 2021; 44(1): 16–27, <https://doi.org/10.18413/2687-0940-2021-44-1-16-27>.
15. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. *Клинические рекомендации*. М.; 2013; 43 с. *Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s metabolicheskim sindromom. Klinicheskie rekomendatsii* [Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome. Clinical recommendations]. Moscow; 2013; 43 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- А.А. Воротылов**, врач ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород;
- З.Д. Михайлова**, д. м. н., доцент, консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород;
- Ю.В. Халтурина**, к. м. н., консультант ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород.

Для контактов: Воротылов Александр Александрович,
e-mail: vorotylov94@gmail.com



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОЧЕТАНИЯ ИНФИЛЬТРАНТА И НИЗКОМОДУЛЬНОГО КОМПОЗИТНОГО МАТЕРИАЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ФЛЮОРОЗА ЗУБОВ

УДК 616.31-085

3.1.7 — стоматология

Поступила 15.09.2023

С.С. Набережнова¹, Н.В. Тиунова², Ф.Ю. Даурова³, Д.И. Томаева³

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

³НОЧУ ВО «Московский финансово-промышленный университет "Синергия"», Москва

Для устранения белых пятен при флюорозе зубов на сегодняшний день применяются методики реминерализирующей терапии, микроабразии и инфильтрации, которая имеет особенности проведения при данной патологии вследствие глубокого расположения зоны гипоминерализации.

Цель исследования — изучение адгезионной прочности текучего композитного пломбирочного материала к инфильтранту ICON и эмали зуба при флюорозе, а также оценка результатов сочетанного применения инфильтрации смолой и композитного материала в клинике.

Материалы и методы. Для оценки адгезионной прочности были исследованы 60 зубов с флюорозом. В клинической части исследования изучали результаты минимально-инвазивного лечения флюороза зубов у 30 пациентов с поражениями в виде пятен белого цвета, у которых применяли методику инфильтрации.

Результаты. Наибольшие значения адгезионной прочности на отрыв выявлены при применении универсальной адгезивной системы All bond и сочетанном использовании смолы ICON и низкомолекулярного композитного материала на основе MDP-мономера. Оценка клинических результатов также показала отсутствие нарушения краевого прилегания в ближайшем и отдаленном периодах после лечения.

Ключевые слова: флюороз зубов; белые пятна; инфильтрация; низкомолекулярный композитный материал, MDP-номер.

EXPERIMENTAL AND CLINICAL SUBSTANTIATION OF THE COMBINATION OF INFILTRATE AND LOW-MODULUS COMPOSITE MATERIAL IN THE TREATMENT OF DENTAL FLUOROSIS

S.S. Naberezhnova¹, N.V. Tiunova², F.Yu. Daurova³, D.I. Tomaeva³

¹Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod;

³Moscow Financial and Industrial University "Synergy", Moscow

The methods of remineralizing therapy, microabrasion and infiltration are currently used to eliminate white spots in dental fluorosis, such therapy has specific features for this pathology due to the deep location of the hypomineralization zone.

The aim was to study the adhesive strength of a flowable composite filling material to the ICON infiltrant and tooth enamel in case of fluorosis, as well as to evaluate the results of the combined use of resin infiltration and composite material in the clinic.

Materials and methods. To assess adhesive strength, 60 teeth with fluorosis were examined. The clinical part of the study examined the results of minimally invasive treatment of dental fluorosis in 30 patients with lesions in the form of white spots in whom the infiltration technique was used.

Results. The highest values of adhesive peel strength were found when using the All bond universal adhesive system and the combined use of ICON resin and a low-modulus composite material based on an MDP monomer. The evaluation of clinical results also showed the absence of violation of the marginal adherence during the immediate and long-term periods after treatment.

Key words: dental fluorosis; white spots; infiltration; flowable composite material; MDP monomer.

ВВЕДЕНИЕ

Флюороз зубов — некариозное поражение, развивающееся до прорезывания зубов при длительном приеме внутрь воды или продуктов с повышенным содержанием соединений фтора. Заболевание носит эндемический характер.

Согласно Международной классификации стоматологических болезней на основе МКБ-10, флюороз обозначен кодом K00.30 (K00.3 — крапчатые зубы).

При флюорозе зубов изменяется цвет эмали, а именно наблюдаются белые, желтые или темно-коричневые пятна и полосы, матовость эмали, появляются дефекты эмали, стираемость и разрушение коронки. Тяжесть изменений прямо пропорциональна концентрации фторидов в воде.

Нарушение процесса минерализации эмали при флюорозе обосновывает необходимость назначения реминерализирующей терапии. Из современных методов ремотерапии применяют аппликации в капках геля R.O.C.S. medical minerals, геля Biorepair, Tooth mousse геля, геля President Profi Rem Minerals. Однако данный вариант лечения не всегда обеспечивает немедленный эстетический результат, требует, чтобы пациент соблюдал режим нанесения ап-

пликаций. Кроме того, реминерализация происходит только поверхностно, а тело поражения остается пористым, что и объясняет стойкость цвета белого пятна [1].

Для устранения дисколорита, ограниченного поверхностным слоем эмали, был предложен метод микроабразии, при котором за счет нанесения соляной кислоты и микрочастиц карбида кремния (гель Opalustre, Ultradent, США) на поверхности пораженного зуба удаляется до 200 мкм поверхностного измененного слоя эмали [2]. Количество нанесений и втираний геля зависит от степени окрашивания эмали [3]. Celik et al. (2013) рекомендуют при легком окрашивании обрабатывать эмаль 5 раз, а при окрашивании от умеренной до сильной степени — проводить до 10 аппликаций [4]. А.В. Акулович рекомендует проводить до 5 нанесений геля Opalustre за одну процедуру микроабразии. После курса микроабразии необходимо проведение курса реминерализирующей терапии в индивидуальных капках в течение 1 мес [5].

Расположение подповерхностной зоны гипоминерализованной эмали под слоем хорошо минерализованной эмали при флюорозе обосновывает возможность проведения методики инфильтрации при

данной патологии с применением концепции инфильтрации ICON (DMG), которая основана на удалении поверхностного слоя эмали 15% соляной кислотой с последующим заполнением гипоминерализованного очага смолой с низкой вязкостью и высокой принимающей способностью. В результате пропитывания инфильтрантом и его полимеризации пористая деминерализованная эмаль заполняется полимерной смолой, что изменяет преломление света и обеспечивает достижение хорошего эстетического результата после проведения инфильтрации.

Глубокое расположение зоны гипоминерализации при флюорозе затрудняет процесс инфильтрации [6]. Поэтому для обеспечения хорошего доступа к гипоминерализованной зоне и последующего более глубокого проникновения инфильтранта поверхность зуба обрабатывают соляной кислотой несколько раз до визуального изменения цвета пятна [7]. Кроме того, N.Gugnani et al. (2014) считают нужным увеличить время воздействия соляной кислоты на эмаль при флюорозе зубов [8].

При лечении глубоко расположенных белых пятен ряд авторов рекомендует сочетание микроабразии и последующей инфильтрации [9].

Достижение эстетического результата при применении методики инфильтрации при выявлении белых флюорозных пятен определяется глубиной расположения пятна. Последнюю можно предварительно оценить при проведении так называемого спиртового теста в процессе инфильтрации, когда после нанесения соляной кислоты (Icon etch) на обработанную поверхность эмали наносится этиловый спирт (Icon dry). Если пятно не визуализируется, наносят инфильтрат (Icon infiltrant), два раза на 3 мин и на 1 мин, полимеризуют каждый слой и полируют поверхность. При визуализации пятна поверхность пораженного участка обрабатывают порошком на основе оксида алюминия, затем проводят инфильтрацию по известному алгоритму и после полимеризации второго слоя ICON Infiltrant закрывают поверхность композитным пломбировочным материалом [10]. В свете приведенных данных представляет интерес изучение адгезионной прочности низкомодульных композитных материалов к инфильтрату и поверхности эмали и оценка полученных результатов в клинике.

Цель исследования — изучение адгезионной прочности инфильтрата и низкомодульного композитного материала при флюорозе зубов в эксперименте; оценка ближайших и отдаленных результатов лечения в клинике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Адгезионную прочность на отрыв при применении различных материалов изучали на 60 удаленных зу-

бах с флюорозом, а именно с поражениями в виде пятен белого цвета.

Методом случайной выборки зубы с флюорозом были разделены на 4 группы по 15 зубов в каждой. Для формирования дефекта с целью изучения адгезионной прочности с помощью пескоструйного аппарата (Rondoflex, CAVO, Германия) проводили обработку в центре вестибулярной поверхности порошком на основе оксида алюминия с размером частиц 27 микрон на расстоянии 1 см в течение 3 с.

Затем в 1-й группе обрабатывали поверхность ортофосфорной кислотой (гель Травекс, Омегадент, Россия), наносили адгезивную систему 5-го поколения Optibond solo plus (Kerr, Италия), проводили полимеризацию 20 с, после чего наносили низкомодульный композитный материал Estelite flow quick (Tokuyama dental, Япония) в виде бруска размером 4х3х3 мм и полимеризовали 20 с. После изготовления первого бруска с него снимали оттиск с помощью силиконовой массы «Спидекс», разрезали продольно для того, чтобы последующие образцы заливать одинаковой формы.

Во 2-й группе обрабатывали поверхность ортофосфорной кислотой (гель Травекс, Омегадент, Россия), наносили адгезивную систему All bonduniversal (Bisco, США), проводили полимеризацию 20 с и наносили низкомодульный композитный материал Estelite flow quick (Tokuyama dental, Япония) в виде бруска размером 4х3х3 мм и полимеризовали 20 с.

В 3-й группе обрабатывали поверхность эмали ICON etch (DMG, Германия) три раза по 3 мин с помощью специальной насадки ICON vestibular (DMG, Германия), смывали водой и высушивали после каждого нанесения. Затем наносили ICON dry на 30 с и ICON infiltrant на 3 мин, удаляли излишки материала и полимеризовали 40 с. После этого наносили повторно ICON infiltrant на 1 мин, удаляли излишки материала и полимеризовали 40 с. Далее, не проводя полирование поверхности, на поверхность инфильтранта наносили низкомодульный композитный материал Estelite flow quick (Tokuyama dental, Япония) в виде бруска размером 4х3х3 мм и полимеризовали 20 с.

В 4-й группе обрабатывали поверхность эмали ICON etch (DMG, Германия) три раза по 3 мин с помощью специальной насадки ICON vestibular (DMG, Германия), смывали водой и высушивали после каждого нанесения. Затем наносили ICON dry на 30 с и ICON infiltrant на 3 мин, удаляли излишки материала и полимеризовали 40 с. После этого наносили повторно ICON infiltrant на 1 мин, удаляли излишки материала и полимеризовали 40 с. Далее, не проводя полирование, на поверхность инфильтранта наносили низкомодульный композитный материал, содержащий MDP-мономер, Constic (DMG, Германия) в виде бруска размером 4х3х3 мм и полимеризовали 20 с. Constic содержит связующий

агент — адгезивный мономер MDP, его фосфатная функциональная группа обеспечивает протравливание тканей зуба и химическую связь с ионами кальция дентина и эмали. Метакрилатная функциональная группа обеспечивает химическое связывание с цементами и материалами на основе метакрилатов или сшивается с другими функциональными и структурными мономерами.

После фиксации брусков из композитного материала измеряли их длину, ширину и высоту, после чего образцы помещали в дистиллированную воду в термостат с температурой 37°C на 24 ч. После подготовки образцов проводили исследование адгезионной прочности на сдвиг.

Адгезионную прочность на отрыв определяли с помощью универсальной испытательной машины Instron (США), которая измеряет силу, приложенную к образцу для отрыва F , выраженную в ньютонах (Н). Обработка данных была проведена с помощью программного обеспечения Instron Bluehill 3. Расчет адгезионной прочности на отрыв Σ проводили по формуле: $\Sigma = 3FI/bh^2$, где F — сила в ньютонах (Н), приложенная к бруску из композитного материала, при которой произошел отрыв; I — длина бруска, м²; b — ширина бруска, м²; h — высота бруска, м². Адгезионную прочность на отрыв Σ выражали в Н/м² или в мегапаскалях (МПа).

При проведении клинической части исследования изучали результаты минимально-инвазивного лечения флюороза зубов у 30 пациентов с поражениями в виде пятен белого цвета, у которых проводили методику инфильтрации, и в процессе спиртового теста получили отрицательный результат. Лечение включало следующие этапы:

1. Проведение профессиональной гигиены полости рта.

2. Изоляция рабочего поля с помощью латексного платка или жидкого коффердама.

3. Обработка поверхности эмали ICON etch (DMG, Германия) три раза в течение 3 мин с помощью специальной насадки ICON vestibular (DMG, Германия) с механической активацией этой же насадкой.

4. Смывание геля водой в течение 30 с, высушивание поверхности эмали воздушной струей из пистолета.

5. Нанесение на поверхность эмали ICON dry на 30 с до полного пассивного высушивания поверхности эмали, затем подсушивание слабой воздушной струей.

При получении отрицательного спиртового теста, т.е. при визуализации пятна после воздействия на него Icon-Dry, дальнейшее лечение включало следующие этапы:

6. Обработка в области пятен порошком на основе оксида алюминия с размером частиц 27 микрон на расстоянии 1 см в течение 3 с при помощи пескоструйного аппарата (Rondoflex, CAVO, Германия).

7. Обработка поверхности эмали ICON etch (DMG, Германия) в течение 3 мин с помощью специальной насадки ICON vestibular (DMG, Германия) с механической активацией этой же насадкой.

8. Нанесение на поверхность эмали ICON dry на 30 с до полного пассивного высушивания поверхности эмали, затем подсушивание слабой воздушной струей.

9. Нанесение ICON infiltrant на 3 мин с помощью насадки ICON vestibular, втирающие движения этой же насадкой в течение 3 мин.

10. Удаление излишков материала с помощью мягкой воздушной струи, разделение контактных поверхностей зубов флоссом, полимеризация светодиодной полимеризационной лампой в течение 40 с.

11. Повторное нанесение ICON infiltrant втирающими движениями на 1 мин с помощью новой насадки ICON vestibular, повторное удаление излишков материала и полимеризация 40 с.

12. Восстановление утраченного объема тканей низкомолекулярным композитным материалом на основе MDP-мономера Constic (DMG, Германия) и его полимеризация в течение 20 с.

13. Полирование поверхности материала.

Клиническая оценка результатов лечения флюороза зубов проводилась по системе анализа J. F. Cvar and G. Ryge (2005) в модификации Nathaniel C. Lawson и Augusto Robles (2015) по следующим критериям: краевое прилегание, окрашивание границы, вторичный кариес, чувствительность [11].

Краевое прилегание анализировали по следующим критериям:

А — граница не зондируется или слегка зондируется без видимого дефекта.

В — граница зондируется с видимым дефектом, нет открытого дентина.

С — зонд проникает в дефект, дефект переходит эмалево-дентинное соединение.

Окрашивание границы проводили с помощью Колор-тест № 2 (ВладМиВа) и анализировали по ниже приведенным критериям:

А — нет окрашивания границы.

В — есть окрашивание без распространения внутрь.

С — есть окрашивание с распространением внутрь полости.

Оценку вторичного кариеса по границе реставрации проводили по критериям: А — нет вторичного кариеса, С — вторичный кариес на границе реставрации.

Критерии оценки А интерпретировали как превосходные, В — удовлетворительные, С — неприемлемые.

Чувствительность к холодному оценивали в баллах от 1 до 10, где 0 баллов — отсутствие боли, 10 — самая сильная боль.

Контрольные осмотры проводили через 1 мес и через 1 год после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наилучшие показатели адгезионной прочности на отрыв (табл. 1) получены при применении универсальной адгезивной системы и низкомолекулярного композитного материала, а также при сочетании применения инфильтранта и низкомолекулярного композитного материала, содержащего MDP-мономер.

Адгезионную прочность в исследуемых группах сравнивали с помощью критерия Краскела–Уоллиса с использованием общепринятого уровня значимости $p < 0,05$. Значение критерия Краскела–Уоллиса составило 39,6, а соответствующего ему уровня значимости $p < 0,0001$, что свидетельствовало о наличии статистически значимых отличий между группами. Для определения, между какими конкретно группами присутствовали значимые различия, провели попар-

ное сравнение всех групп с использованием U-критерия Манна–Уитни, с перерасчетом уровня значимости p в качестве поправки на множественные сравнения ($p' = 0,05/6 = 0,0083$) (табл. 2).

Полученные в экспериментальном исследовании результаты позволили рассмотреть сочетание инфильтранта и низкомолекулярного композитного материала на основе MDP-мономера как перспективный вариант для применения в клинике при минимально-инвазивном лечении флюороза зубов.

После лечения по ранее описанной схеме (табл. 3) при осмотре через 1 мес не выявлено нарушения краевого прилегания, окрашивания границы и вторичного кариеса, отмечен 1 случай чувствительности. При осмотре через 1 год не наблюдалось нарушения краевого прилегания и развития кариеса по границам лечения и не отмечено случаев развития чувствительности.

Таблица 1

Показатели адгезионной прочности на отрыв в исследуемых группах, МПа

Группа	Мин.	Макс.	Медиана	1-й квартиль	3-й квартиль	Среднее	Стандартное отклонение
1	17	24	19,13	17,41	20,26	19,11	1,84
2	16	24	20,12	18,88	21,47	20,12	2,08
3	16	25	19,15	17,29	21,69	19,56	2,62
4	13	27	21,43	17,96	23,24	20,84	3,69

Таблица 2

Результаты сравнения адгезионной прочности между исследуемыми группами

Группы	U-критерий Манна–Уитни	p Сравнивать с $p^* = 0,0018$ 0,0083
1-я и 2-я	9,0	$< 0,0001$
1-я и 3-я	77,0	0,1410
1-я и 4-я	2,0	$< 0,0001$
2-я и 3-я	14,0	$< 0,0001$
2-я и 4-я	96,5	0,5070
3-я и 4-я	4,0	$< 0,0001$

Таблица 3

Результаты клинической оценки минимально-инвазивного лечения флюороза зубов

Критерий	1 мес			1 год		
	А	В	С	А	В	С
Краевое прилегание	30	0	0	30	0	0
Окрашивание границы	30	0	0	30	2	0
Вторичный кариес	30	0	0	30	0	0
Чувствительность к холодному	1			0		

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты экспериментально-клинического исследования свидетельствуют о высокой эффективности минимально-инвазивного лечения флюороза зубов с применением сочетания инфильтрации и низкомолекулярного композитного материала на основе MDP-мономера.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zawaideh F. Resin infiltration technique: a new era in caries management. *Smile dental journal* 2014; 9(1): 22–27.
2. Croll T.P. Fluorosis. *J Am Dent Assoc* 2009; 140(3): 278–279, <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0146>.
3. Nahsan F.P., da Silva L.M., Baseggio W., Franco E.B., Francisconi P.A., Mondelli R.F., Wang L. Conservative approach for a clinical resolution of enamel white spot lesions. *Quintessence Int* 2011; 42(5): 423–426.
4. Celik E.U., Yildiz G., Yazkan B. Clinical evaluation of enamel microabrasion for the aesthetic management of mild-to-severe dental fluorosis. *J Esthet Restor Dent* 2013; 25(6): 422–430, <https://doi.org/10.1111/jerd.12052>.
5. Акулович А.В., Ялышев Р.К. Возможности микроабразии эмали в сочетании с реминерализующей терапией при лечении флюороза. *Эстетическая стоматология* 2015; 3–4: 56–59. Akulovich A.V., Yalyshev R.K. Possibilities of enamel microabrasion in combination with remineralizing therapy in the treatment of fluorosis. *Esteticheskaya stomatologiya* 2015; 3–4: 56–59.
6. Shahroom N.S.B., Mani G., Ramakrishnan M. Interventions in management of dental fluorosis, an endemic disease: a systematic review. *J Family Med Prim Care* 2019; 8(10): 3108–3113, https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_648_19.
7. Gugnani N., Pandit I.K., Gupta M., Josan R. Caries infiltration of noncavitated white spot lesions: a novel approach for immediate esthetic improvement. *Contemp Clin Dent* 2012; 3(Suppl 2): 199–202, <https://doi.org/10.4103/0976-237X.101092>.
8. Bharath K., Subba Reddy V., Poornima P., Revathy V., Kambalimath H.V., Karthik B. Comparison of relative efficacy of two techniques of enamel stain removal on fluorosed teeth. An in vivo study. *J Clin Pediatr Dent* 2014; 38(3): 207–213, <https://doi.org/10.17796/jcpd.38.3.0h120nkl8852p568>.
9. Giannetti L., Murri Dello Diago A., Silingardi G., Spinass E. Superficial infiltration to treat white hypomineralized defects of enamel: clinical trial with 12-month follow-up. *J Biol Regul Homeost Agents* 2018; 32(5): 1335–1338.
10. Attal J.P., Atlan A., Denis M., Vennat E., Tirlot G. White spots on enamel: treatment protocol by superficial or deep infiltration (part 2). *Int Orthod* 2014; 12(1): 1–31, <https://doi.org/10.1016/j.ortho.2013.12.011>.
11. Cvar J.F., Ryge G. Reprint of criteria for the clinical evaluation of dental restorative materials. 1971. *Clin Oral Investig* 2005; 9(4): 215–232, <https://doi.org/10.1007/s00784-005-0018-z>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

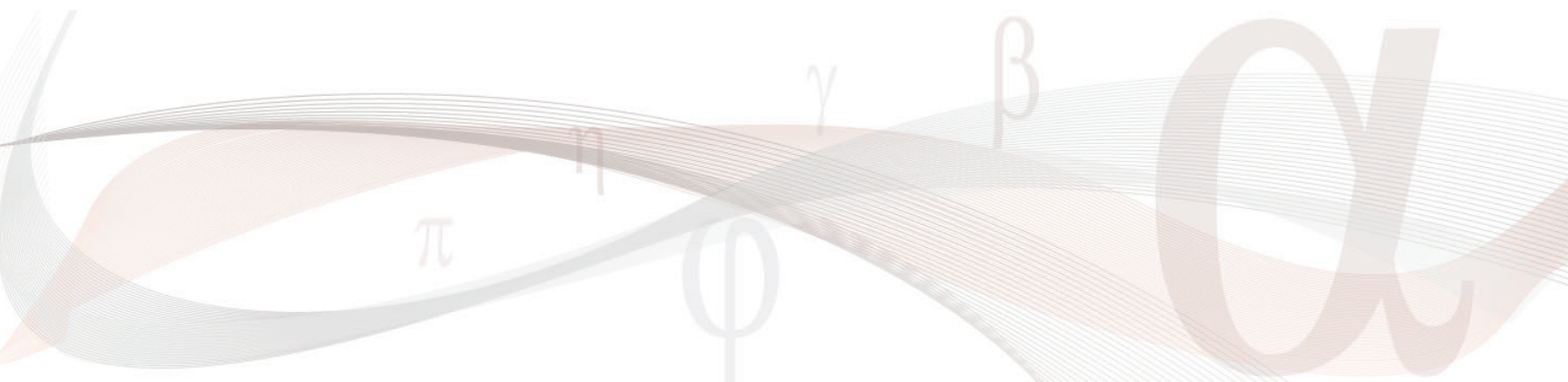
С.С. Набережнова, аспирант кафедры пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Нижний Новгород;

Н.В. Тиунова, д.м.н., профессор кафедры клинической стоматологии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

Ф.Ю. Даурова, д.м.н., профессор кафедры стоматологии Медицинского факультета НОЧУ ВО «Московский финансово-промышленный университет «Синергия», Москва;

Д.И. Томаева, к.м.н., доцент кафедры стоматологии медицинского факультета НОЧУ ВО «Московский финансово-промышленный университет «Синергия», Москва.

Для контактов: Тиунова Наталья Викторовна, e-mail: natali5_@list.ru



ОРГАНИЗАЦИЯ ТРЕНИНГА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ В УСЛОВИЯХ WETLAB НА КРОЛИКАХ

УДК 001.891.53

3.1.9 — хирургия; 3.1.11 — детская хирургия

Поступила 7.10.2023

Л.А. Отдельнов, П.А. Зарубенко, В.В. Джабадари, Е.А. Сироткин, И.Ю. Карпова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

В системе подготовки эндохирургов тренинг в условиях WetLab на лабораторных животных предшествует самостоятельному выполнению обучающимися операций на человеке. Традиционно лабораторными животными для обучающих операций служат минипиги. Альтернативой является использование кроликов, однако особенности работы с этим видом лабораторных животных и методология практически не описаны в литературе.

Цель исследования — представить опыт организации обучающего тренинга лапароскопической хирургии на кроликах.

Материалы и методы. Проведены обучающие тренинги со студентами старших курсов и ординаторами, освоившими базовые навыки лапароскопии в условиях симуляционного центра. В качестве лабораторного животного использован кролик. Обезболивание производилось препаратами золазепам (25 мг/кг) и ксилазина гидрохлорид (3 мг/кг), вводимыми внутримышечно.

Результаты и обсуждение. Произведена отработка навыков лапароскопического доступа, ревизии брюшной полости, аппендэктомии, нефрэктомии, спленэктомии, холецистэктомии, ушивания перфорации полого органа, извлечения препарата через троакар, санации и дренирования брюшной полости. Показаны преимущества использования кролика в качестве лабораторного животного в сравнении с минипигом: широкий спектр оперативных пособий, доступный моделированию вследствие особенностей анатомии животного; удобство организации тренинга, экономическая составляющая.

Заключение. Продемонстрированные преимущества позволяют рекомендовать более широкое использование кроликов при проведении тренингов по лапароскопической хирургии в условиях WetLab.

Ключевые слова: лапароскопия; эндохирургия; тренинг; ветлаб; кролики.

ORGANIZATION OF LAPAROSCOPIC SURGERY TRAINING IN WETLAB CONDITIONS ON RABBITS

L.A. Otdelnov, P.A. Zarubenko, V.V. Jabadari, E.A. Sirotkin, I.Y. Karpova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

In the training system for endosurgeons, training in WetLab environment on laboratory animals precedes students' independent performance of surgery on humans. Traditionally, Guinea pigs serve as laboratory animals for training surgery. The alternative is to use rabbit models, but the specifics of working with this type of laboratory animals and the methodology are practically not described in the literature.

The purpose of this study is to present the experience of organizing educational training for laparoscopic surgery on rabbits.

Materials and methods. Training sessions were conducted with senior students and residents who mastered basic laparoscopy skills in a simulation center. A rabbit was used as a laboratory animal. Pain relief was provided with zolazepam (25 mg/kg) and xylazine hydrochloride (3 mg/kg), administered intramuscularly.

Results and discussion. The skills of laparoscopic access, revision of the abdominal cavity, appendectomy, nephrectomy, splenectomy, cholecystectomy, suturing of perforation of a hollow organ, removal of the drug through a trocar, sanitation and drainage of the abdominal cavity were developed. The advantages of using a rabbit as a laboratory animal in comparison with a Guinea pig are shown: a wide range of operational aids available for modeling due to the peculiarities of the anatomy of the animal; convenience of organizing training, economic component.

Conclusion. The demonstrated advantages allow us to recommend the wider use of rabbits when conducting training in laparoscopic surgery in the WetLab environment.

Key words: laparoscopy; endosurgery; training; veterinary lab; rabbit.

ВВЕДЕНИЕ

Отработка навыков лапароскопической хирургии на лабораторных животных — важное звено в комплексной подготовке эндохирурга [1]. Это связано с возможностью обучения в условиях, максимально приближенных к реальным без рисков для пациента. Вместе с тем при неоспоримой практической ценности занятия в центрах WetLab ввиду своей ресурсоемкости наиболее сложны организационно и материально затратны [2]. Требуется организация полноценной операционной бригады, включающей, кроме хирурга и ассистента, анестезиолога и анестезиста. Необходимы оборудование и расходные материалы для искусственной вентиляции легких, дорогостоящие препараты для анестезиологического пособия. Наконец, должна быть отлажена работа по утилизации биоматериала.

Традиционно в качестве лабораторных животных используются свиньи по причине схожести анатомии животного с анатомией человека [3, 4]. Альтернативным вариантом, обладающим, на наш взгляд, целым рядом преимуществ, являются кролики, однако вопросам методологии и особенностям проведения

тренинга на этих животных посвящены лишь единичные работы, ни одна из которых не опубликована на русском языке.

Цель работы — показать опыт организации тренинга по лапароскопической хирургии в условиях WetLab на кроликах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Занятия проводились в учебной лаборатории WetLab кафедры общей, оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.И. Кожевникова Приволжского исследовательского медицинского университета со студентами-кружковцами 4–6 курсов и ординаторами по специальности «хирургия», прошедшими теоретическую подготовку и освоившими базовые навыки лапароскопической хирургии в симуляционном центре. В качестве лабораторных животных использованы кролики породы советская шиншилла, массой 3,5–4,0 кг, разного пола.

Обезболивание производилось препаратами золазепам (25 мг/кг) и ксилазина гидрохлорид (3 мг/кг), вводимыми внутримышечно. Для продолжительного нахождения животного в стадии глубокого наркоза

данные препараты вводились повторно из расчета $\frac{1}{2}$ дозы от первоначальной каждые 30–40 мин при появлении первых признаков пробуждения животного (жевание, моргание, шевеление усов). После введения животного в наркоз электробритвой удаляли шерсть на передней брюшной стенке и на спине для пластины нейтрального электрода.

Операции выполнялись на лапароскопической стойке «Эндомедиум» (г. Казань, Россия) с использованием 5-мм лапароскопа с 30° скосом оптики. По завершении операционного дня производилась эвтаназия животного воздушной эмболией из расчета 7 мл/кг. На использование лабораторных животных для проведения обучающих операций имеется разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 5 от 10.03.2021). Было обеспечено гуманное отношение к животным в соответствии с «Правилами по уходу и использованию лабораторных животных». Утилизация животных сопровождалась оформлением ветеринарных сопроводительных документов (электронные ветеринарные сертификаты) на биологические отходы и регистра-

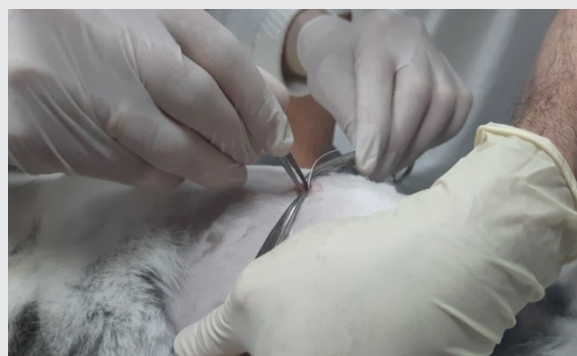
цией их в государственной информационной системе «Меркурий», с последующим оформлением договора с компанией, занимающейся кремацией сельскохозяйственных животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

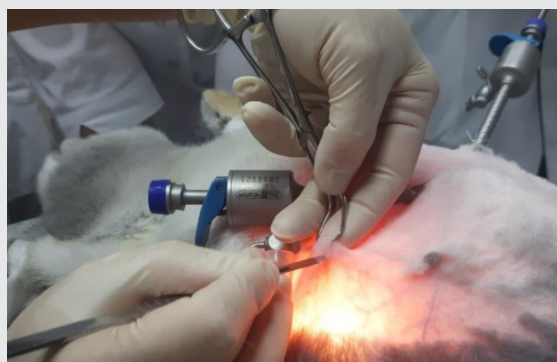
Учебные операции на животных позволяют отработать ряд важнейших навыков, формирование которых невозможно в условиях DryLab. Одним из них является оперативный доступ. Тренинг начинали с пункции брюшной полости иглой Veress и проведения проб, подтверждающих правильность расположения иглы (рис. 1, а) с последующей инсуффляцией газа до уровня 6 мм рт.ст. Несмотря на инсуффляцию, первый троакар вводили по методике Hasson (рис. 1, б) для отработки этого навыка обучающимися. Последующие троакары вводили под контролем лапароскопа (рис. 1, в, г). Обучающиеся комментировали свои действия, попутно обсуждались вопросы техники, альтернативных подходов, возможных осложнений и их профилактики.



а



б



в



г

Рис. 1. Этап осуществления лапароскопического доступа: а — пункция брюшной полости иглой Veress и проведение аспирационной пробы; б — этап выполнения доступа по Hasson; в — расстановка троакаров — трансиллюминация передней брюшной стенки; г — введение троакаров под контролем лапароскопа

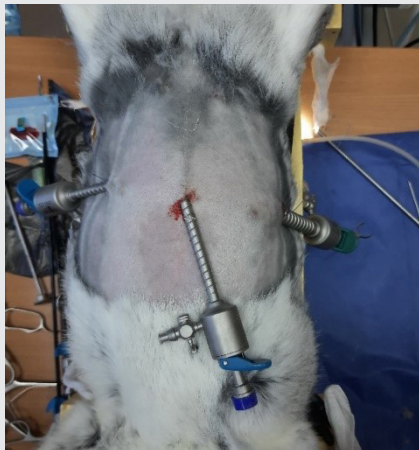


Рис. 2. Расстановка троакаров для последовательной работы на нижнем и верхнем этаже брюшной полости

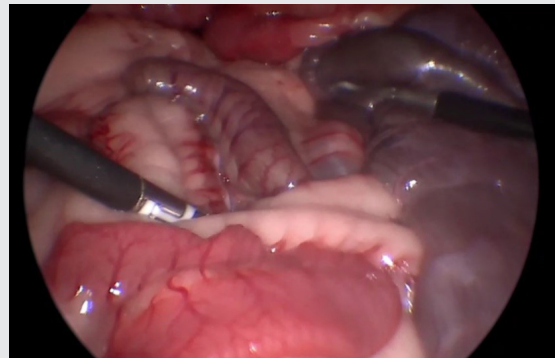
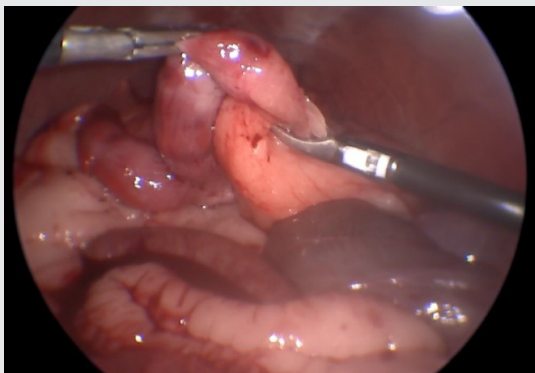
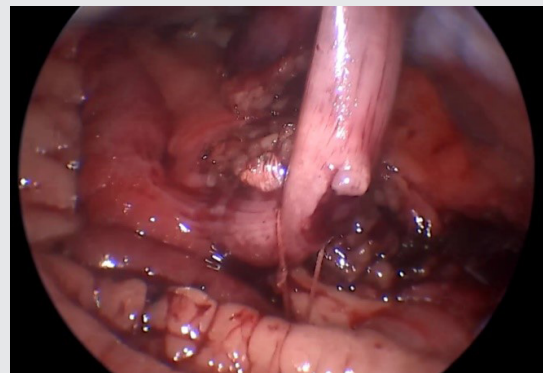


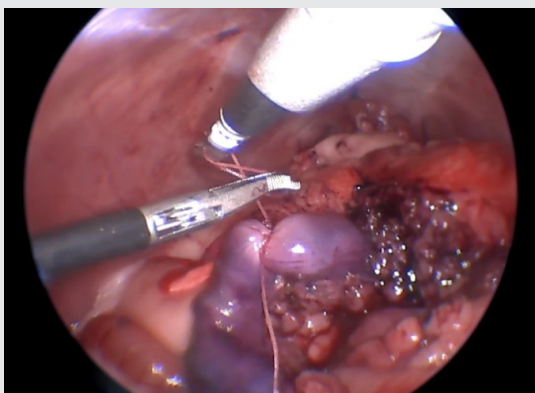
Рис. 3. Этап ревизии нижнего этажа брюшной полости: слепая кишка отведена латерально, видны червеобразный отросток, петли тонкой кишки



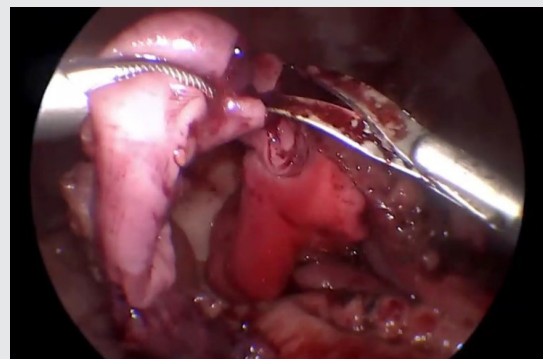
а



б



в



г

Рис. 4. Модель лапароскопической аппендэктомии на матке кролика (этапы операции): *а* — биполярная коагуляция брыжейки; *б* — наложение петли endoloop; *в* — лигатурная обработка с формированием интракорпорального узла; *г* — пересечение «аппендикса»

Предполагая последовательную работу на верхнем и нижнем этажах брюшной полости, троакары расставляли по линии, перпендикулярной оси тела, на середине расстояния между реберными дугами и костями таза (рис. 2), что позволяло добиться соблюдения принципа триангуляции, корректного угла между рабочими инструментами. Учитывая малую толщину передней брюшной стенки животного, троакары подвязывали к коже для профилактики их дислокации.

Следующим этапом тренинга была ревизия органов брюшной полости (рис. 3). При проведении ревизии преподаватель формулировал конкретные задания («осмотрите тонкую кишку», «покажите червеобразный отросток» и т.д.).

Учитывая то, что в большинстве случаев первой самостоятельной лапароскопической операцией обучающихся станет аппендэктомия, отработка этапов этой операции имеет большое практическое значение. Особенности анатомии кролика весьма этому способствуют. Помимо непосредственно длинного червеобразного отростка, двурогая матка кролика является подходящей моделью аппендикса человека. Таким образом, аппендэктомия может быть воспроизведена на одном лабораторном животном трижды. Это позволяет отработать операцию большему числу обучающихся и воспроизвести различные технические приемы лапароскопической аппендэктомии (использование биполярной коагуляции брыжейки или LigaSure; лигатурная обработка культи аппендикса с помощью петли endoloop или с помощью формирования интракорпорального узла, либо его клипирование; традиционная или ретроградная аппендэктомия и т.д.) (рис. 4).

По завершении операций на нижнем этаже брюшной полости переходили на верхний этаж, для этого животное разворачивали на операционном столе.

Операции на верхнем этаже брюшной полости начинали с нефрэктомии справа и слева. Далее следовали холецистэктомия и спленэктомия. Наконец, обучающиеся, владеющие навыками интракорпорального шва, производили лапароскопическое ушивание перфораций желудка (рис. 5). Стенка желудка кролика вследствие особенностей анатомии наиболее подходит для отработки навыков наложения интракорпорального шва. Тренинг завершался этапом санации и дренирования брюшной полости, ее повторной ревизией с помещением удаленных органов в эндомешок, их извлечением из брюшной полости, ушиванием троакарных ран.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лапароскопический тренинг на лабораторном животном может решать различные задачи — от освоения базовых навыков студентами, ординаторами и слушателями курсов повышения квалификации

по лапароскопической хирургии до отработки определенных операций или их основных этапов хирургами, уже имеющими опыт лапароскопической хирургии. Обязательным условием допуска обучающихся к занятиям в условиях WetLab считаем успешное освоение ими базовых навыков лапароскопии в условиях симуляционного центра. В качестве критериев освоения первой ступени обучения мы использовали критерии, разработанные для курса БЭСТА (www.besta.guru).

Кроме индивидуального тренинга, возможной и эффективной представляется работа в WetLab с группами обучающихся, имеющих разные уровни владения навыками лапароскопии. К каждому новому заданию приступает новая команда «хирург-ассистент», назначаемая преподавателем с учетом уровня их навыков. Такой подход, на наш взгляд, позволяет добиться максимальной вовлеченности обучающихся в тренинг, а кроме того — наибольшей эффективности при экономии ресурсов. Кроме организации группового тренинга, последнее достигается двукратно меньшей стоимостью кролика по сравнению с минипигом, возможностью проведения операций на спонтанном дыхании без ИВЛ, что исключает необходимость участия в тренинге анестезиолога и анестезиста и траты на приобретение наркозно-дыхательной аппаратуры для животных, дополнительных препаратов, а также связано с меньшим расходом анестетиков, так как масса кролика в 5–6 раз меньше, чем минипига. Таким образом, общая стоимость препаратов для проведения наркоза у минипига в три раза выше, чем для кролика. Не стоит забывать, что стоимость утилизации сельскохозяйственных животных рассчитывается от их массы, поэтому утилизация минипига также обходится в 5–6 раз дороже.

При работе на кролике следует учитывать особенности его анатомии, которые необходимо обсудить с обучающимися перед практической частью тренинга, на этапе брифинга. Данные особенности обуславливают ряд преимуществ перед минипигами в качестве моделей для лапароскопического тренинга. Так, у свиней имитирование операций по поводу грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и холецистэктомия представляет значительные трудности ввиду большой мультилобарной печени. Спленэктомия также весьма затруднительна по причине наличия длинной лентовидной селезенки. Анатомия кролика более удобна для данных вмешательств. Выделение почек у свиней для отработки нефрэктомии тоже непростая задача из-за наличия широких петель кишечника. У кролика же почки расположены более поверхностно, практически интраперитонеально. Тем не менее сосудистые ножки почек крайне тонкие, что требует очень деликатной работы. Кролики имеют широкое внутреннее паховое кольцо, имитирующее паховую грыжу, а также

зияющее пищеводное отверстие диафрагмы, что может явиться хорошей моделью диафрагмальной грыжи. Кроме того, пищевод покрыт небольшим слоем жировой ткани и может быть легко выделен. Эти особенности позволяют отработать операции при паховых грыжах и грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. Кишечная стенка кролика имеет схожее строение с кишкой новорожденного, что в сочетании с сопоставимым объемом брюшной полости хорошее подспорье для отработки навыков операций на желудочно-кишечном тракте детскими хирургами.

Несмотря на эти преимущества, в мировой литературе имеются лишь единичные публикации об использовании кроликов для лапароскопического тренинга в условиях WetLab. Представляется интересной работа С. Esposito (2016), сравнивающая результаты использования кроликов и свиней в качестве лабораторных животных при обучении детских хирургов. По объективным шкалам оценки выполнения операций и по субъективным оценкам обучающихся кролики признаны идеальной моделью для лапароскопического тренинга детских хирургов [3]. Описаны также и другие лапароскопические операции, отрабатываемые на кроликах: торакоскопия при моделированной эмпиеме плевры [5], лапароскопические операции на моделях дуоденальной атрезии [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование кроликов в качестве лабораторного животного для проведения обучающего тренинга по лапароскопической хирургии в условиях WetLab имеет ряд преимуществ по сравнению с использованием минипигов: меньшая стоимость животного; более простое и дешевое обезбоживание операции; отсутствие необходимости в ИВЛ, низкая стоимость утилизации, что предъявляет меньшие требования к технической и организационной части тренинга; большой спектр оперативных вмешательств, которые возможно смоделировать. Эти особенности позволяют рекомендовать более широкое использование кроликов при проведении тренингов по лапароскопической хирургии в условиях WetLab.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хубезов Д.А., Сажин В.П., Огорельцев А.Ю., Пучков Д.К., Родионов С.В., Игнатов И.С., Тазина Т.В., Евсюкова М.А. Система подготовки специалиста по лапароскопической хирургии в учебной операционной wet-lab. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2018;

4: 31–35, <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018431-35>. Khubezov D.A., Sazhin V.P., Ogorel'tsev A.Yu., Puchkov D.K., Rodimov S.V., Ignatov I.S., Tazina T.V., Evsyukova M.A. Specialist's training for laparoscopic surgery in Wet-lab educational operating theatre. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2018; 4: 31–35, <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018431-35>.

2. Higuchi M., Abe T., Hotta K., Miyata H., Furumido J., Iwahara N., Kon M., Osawa T., Matsumoto R., Kikuchi H., Kurashima Y., Murai S., Aydin A., Raison N., Ahmed K., Khan M.S., Dasgupta P., Shinohara N. Development and validation of a porcine organ model for training in essential laparoscopic surgical skills. *Int J Urol* 2020; 27(10): 929–938, <https://doi.org/10.1111/iju.14315>.

3. Esposito C., Escolino M., Draghici I., Cerulo M., Farina A., de Pascale T., Cozzolino S., Settini A. Training models in pediatric minimally invasive surgery: rabbit model versus porcine model: a comparative study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2016; 26(1): 79–84, <https://doi.org/10.1089/lap.2015.0229>.

4. Beyer-Berjot L., Palter V., Grantcharov T., Aggarwal R. Advanced training in laparoscopic abdominal surgery: a systematic review. *Surgery* 2014; 156(3): 676–688, <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.04.044>.

5. Marecos M.C., Torres R.A., Bailez M.M., Vagni R.L., Klappenbach R.F. Pediatric thoracoscopic training in an experimental pleural empyema rabbit model. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2006; 16(4): 397–399, <https://doi.org/10.1089/lap.2006.16.397>.

6. Etlinger P., Barroso C., Miranda A., Moreira Pinto J., Lamas-Pinheiro R., Ferreira H., Leao P., Kovacs T., Juhasz L., Sasi Szabo L., Farkas A., Vajda P., Kalman A., Geczi T., Simonka Z., Cserni T., Nogrady M., Fodor G.H., Szabo A., Correia-Pinto J. Characterization of technical skill progress in a standardized rabbit model for training in laparoscopic duodenal atresia repair. *Surg Endosc* 2022; 36(4): 2456–2465, <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08530-x>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Л.А. Отдельнов, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева; специалист мультипрофильного аккредитационно-симуляционного центра ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

П.А. Зарубенко, старший преподаватель кафедры общей, оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.И. Кожевникова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

В.В. Джабадари, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Е.А. Сироткин, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

И.Ю. Карпова, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Карпова Ирина Юрьевна,
e-mail: ikarpova73@mail.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ СРОКОВ ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

УДК 617-089.844

14.01.17 — хирургия

Поступила 21.09.2023

Н.И. Глушков¹, П.Д. Пузряк¹, А.В. Скородумов¹, Т.Е. Кошелев¹, А.В. Андрусенко¹, К.В. Жданович²,
А.Н. Звягинцева¹, М.А. Иванов¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург

Цель исследования — определение показаний к реконструктивной помощи больным с облитерирующим атеросклерозом периферических артерий.

Материалы и методы. Проанализированы непосредственные результаты хирургического лечения 88 больных с атеросклеротическим поражением периферических артерий. Половина больных была прооперирована на IIБ стадии хронической ишемии конечности, остальные имели признаки критической ишемии. Результаты лечения оценивались в течение первого месяца послеоперационного периода.

Результаты. Реваскуляризация, выполненная на III–IV стадии ишемии на фоне облитерирующего атеросклероза периферических артерий, у 11 больных (25%) не привела к улучшению состояния конечности. У 50% диагностированы послеоперационные осложнения. После оперативных вмешательств на IIБ стадии ишемии подобные результаты встречались в 7 и 10 раз реже соответственно. Чаще всего операции на фоне критической ишемии сопровождались инфекционными осложнениями.

Заключение. Наилучшие непосредственные результаты реконструктивных воздействий при облитерирующем атеросклерозе периферических артерий наблюдаются при IIБ стадии хронической ишемии; показанием к операции у данной категории больных может служить быстро прогрессирующая дисбазия.

Ключевые слова: периферический атеросклероз; клаудикация; критическая ишемия; реконструктивная помощь.

DETERMINATION OF OPTIMAL TIMING FOR SURGICAL TREATMENT OF PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE

N.I. Glushkov¹, P.D. Puzdryak¹, A.V. Skorodumov¹, T.E. Koshelev¹, A.V. Andrusenko¹, K.V. Zhdanovich², A.N. Zvyagintseva¹, M.A. Ivanov¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg;

²National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg

The purpose of the study was to determine indications for reconstructive care in patients with peripheral arterial occlusive disease.

Materials and methods. The immediate results of surgical treatment of 88 patients with atherosclerotic lesions of peripheral arteries were analyzed. Half of the patients were operated on at stage IIB of chronic limb ischemia, the rest had signs of critical ischemia. The treatment results were assessed during the first month of the postoperative period.

Results. Revascularization performed at stages III–IV of ischemia against the background of peripheral arterial occlusive disease in 11 patients (25%) did not lead to any improvement in the condition of the limb. The postoperative complications were observed in 50% of the patients. After surgical interventions at stage IIB ischemia, similar outcomes occurred 7 and 10 times less often, respectively. Most often, the surgeries against the background of critical ischemia were accompanied by infectious complications.

Conclusion. The best immediate results of reconstructive interventions for obliterating atherosclerosis of peripheral arteries are observed in stage IIB of chronic ischemia; Rapidly progressive dysbasia may be an indication for surgery in this category of patients.

Key words: peripheral atherosclerosis; claudication; critical ischemia; reconstructive assistance.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение больных с облитерирующим атеросклерозом периферических артерий при IIБ стадии хронической ишемии нередко ограничивается методами консервативной терапии [1, 2]. В связи с риском хирургических вмешательств и осложнений, требующих ампутации конечности, а также опасных кардиоваскулярных расстройств реvascularизация часто выполняется только по мере формирования критической ишемии. Однако прогрессирование заболевания к моменту появления признаков критической ишемии может привести к формированию многоуровневого поражения. При данной форме заболевания нередко наблюдаются изменения сосудов коронарного и каротидного бассейнов. Оперативное лечение в этом случае намного опаснее и сопровождается повышенной вероятностью тяжелых послеоперационных проблем. Особое место при этом занимают местные инфекционные осложнения (МИО). Данные обстоятельства определяют необходимость более раннего оперативного лечения [3–5].

Однозначного подхода к вопросу о показаниях к реvascularизации при атеросклеротическом поражении периферических артерий в настоящее время нет, в связи с чем и было выполнено данное исследование.

Цель исследования — определение показаний к реvascularизации при атеросклеротическом поражении периферических артерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на 88 наблюдениях хронической ишемии нижних конечностей у больных с периферическим атеросклерозом. Выполнены проспективное обследование указанных больных и ретроспективный анализ результатов их хирургического лечения. Согласно классификации Фонтейна — А.В. Покровского, половина больных на момент операции имели IIБ стадию ишемии, у второй половины (n=44) регистрировались признаки критической ишемии нижних конечностей. В исследование были включены только пациенты с первичной реvascularизацией без активного неопластического процесса.

В исследуемых группах оценивалось состояние метаболизма, включая липидный и углеводный обмен. Определялся уровень холестерина, триглицеридов, глюкозы в крови. По показателям креатинина контролировалась функция почек. Результаты исследований интерпретировали в соответствии с общепринятыми международными критериями. Сахарный диабет, хроническую сердечную недостаточность (ХСН) определяли согласно рекомендациям ВОЗ и классификации Нью-Йоркской кардиологиче-

ской ассоциации (New York Heart Association, NYHA) соответственно. Артериальную гипертензию — согласно классификации международного общества артериальной гипертензии (International Society of Hypertension, ISH) и Трансатлантическому межобщественному соглашению по ведению больных с заболеванием периферических артерий (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus, TASC II) от 2007 г. Больным выполнялись ультразвуковая доплерография, цифровая субтракционная ангиография, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография в ангиорежиме.

Распределение больных по анализируемым параметрам, включая частоту метаболических нарушений, свидетельствует об однородности исследуемых групп (табл. 1).

В группе больных с явлениями критической ишемии преобладали дистальные, бедренно-тибиальные реконструктивные вмешательства, тогда как при ИБ ста-

дии ишемии преимущественно выполнялась петлевая эндартерэктомия выше щели коленного сустава (табл. 2).

Особенности оперативного лечения и его непосредственные результаты в зависимости от стадии ишемии оценивались по длительности вмешательства, интраоперационной кровопотере, периоперационным колебаниям артериального давления, длительности нахождения в реанимации и изменению лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Об эффективности реваскуляризации свидетельствовали первичная проходимость оперированного сегмента, увеличение ЛПИ более 0,1, сохранение конечности и отсутствие значимых местных и общих осложнений в период наблюдения (30 сут послеоперационного периода).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы StatTech v. 2.5.9 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количе-

Таблица 1

Анализируемые группы

Критерий	ИБ ст., n=44	III–IV ст., n=44	p
Мужчины, n (%)	33 (74,7±6,0)	34 (77,0±6,0)	>0,05
Возраст старше 60 лет, n (%)	29 (65,9±7,0)	32 (72,7±6,0)	>0,05
Ожирение, n (%)	9 (20,5±6,0)	8 (18,2±5,0)	>0,05
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	13 (29,5±6,0)	12 (27,2±6,0)	>0,05
Хроническая болезнь почек, n (%)	–	1 (2,3±2,0)	>0,05
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	27 (61,3±7,0)	28 (63,6±7,00)	>0,05
Стенокардия, n (%)	6 (13,6±5,0)	10 (22,7±6,0)	<0,05
Гипертоническая болезнь II–III ст., n (%)	36 (81,8±3,0)	32 (72,2±6,0)	>0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	12 (27,2±6,0)	11 (25,0±6,0)	>0,05
Курение, n (%)	36 (81,8±3,0)	37 (84,1±5,0)	>0,05
Предшествующие операции на оперированной конечности, n (%)	17 (38,3±7,0)	20 (45,5±7,0)	>0,05

Таблица 2

Характеристика оперативных вмешательств

Операция	ИБ ст., n=44	III–IV ст., n=44	p
Полузакрытая эндартерэктомия из поверхностной бедренной артерии, n (%)	16 (36,4±7,0)	14 (31,8±7,0)	>0,05
Бедренно-тибиальное или бедренно-подколенное шунтирование, n (%)	10 (22,7±6,0)	19 (43,2±7,0)	<0,05
Петлевая эндартерэктомия из подвздошной артерии, n (%)	7 (15,9±5,0)	4 (9,1±4,0)	>0,05
Ангиопластика / стентирование поверхностной бедренной артерии, n (%)	6 (13,6±5,0)	6 (13,6±5,0)	>0,05
Феморопрофундопластика, n (%)	2 (4,5±3,0)	–	>0,05
Ангиопластика / стентирование подвздошной артерии, n (%)	1 (2,3±2,0)	3 (6,8±6,0)	>0,05

ственные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова (с учетом количества исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого

явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наилучшие непосредственные клинические результаты реваскуляризации были получены в группе больных с дисбазией. За время наблюдения у них не было выполнено ни одной ампутации конечности и у 93,2% из них увеличилась дальность ходьбы (рис. 1). У больных, оперированных на III, IV стадиях хронической ишемии, в 11,4% случаев (n=5) опера-

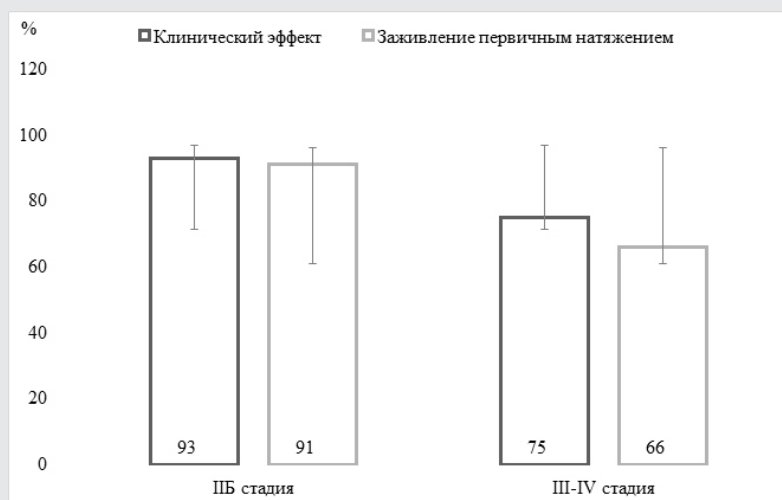


Рис. 1. Положительный клинический эффект и заживление ран первичным натяжением в зависимости от степени ишемии ($p < 0,05$)

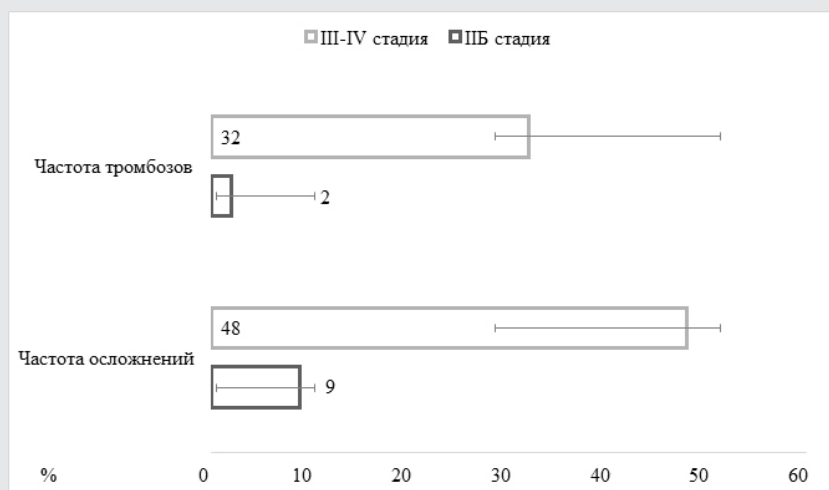


Рис. 2. Общее число осложнений и количество тромбозов в оперированном сегменте в зависимости от степени ишемии ($p < 0,05$)

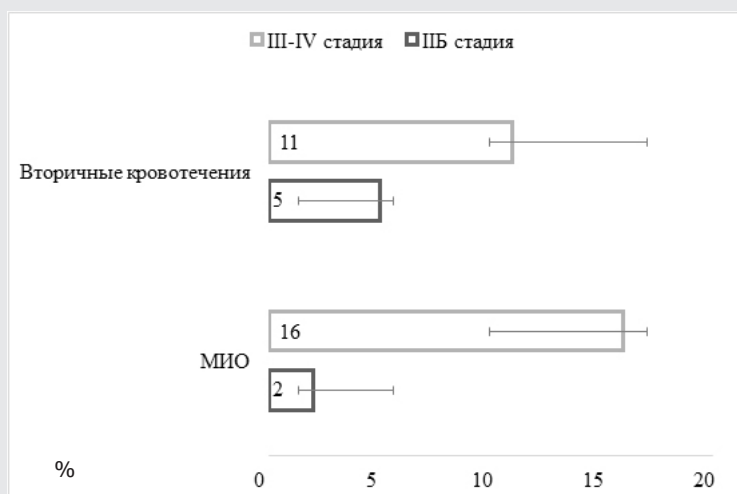


Рис. 3. Частота вторичных кровотечений и местных инфекционных осложнений (МИО)

ция не привела к клиническому улучшению, а у 13,6% (n=6) в связи с прогрессированием ишемии потребовалась ампутация оперированной конечности, значительно чаще раны заживали вторичным натяжением (см. рис. 1).

У больных со IIБ стадией реже наблюдались послеоперационные осложнения в целом и тромбоз оперированного сегмента в частности (рис. 2).

Существенно ухудшают результаты оперативного лечения инфекционные осложнения — они лежат в основе целого каскада послеоперационных осложнений, включая поздние вторичные кровотечения. Достоинства ранних операций продемонстрированы на рисунке 3.

В группе больных, оперированных на стадии клаудикации, инфекция области хирургического вмешательства и послеоперационные кровотечения наблюдались соответственно в 8 и 2 раза реже, чем у больных с критической ишемией (см. рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Оптимальная консервативная терапия, включающая коррекцию метаболических нарушений и лечебную физкультуру, необходима на всех стадиях хронической ишемии в случае облитерирующего атеросклероза. В ряде случаев она дает положительный эффект на фоне дисбазии [1, 6]. Однако у большинства больных, несмотря на терапию, заболевание прогрессирует и приводит к развитию критической ишемии. Ее появление, как правило, становится основанием для реваскуляризации [7]. Однако на этой стадии заболевания эффективность вмешательств снижается. В связи с этим возникает необходимость прогнозирования на стадии дисбазии дальнейшего

прогрессирования заболевания [8, 9]. До выявления данных обстоятельств избежать последствий запоздалого оперативного лечения позволяет хирургическое вмешательство на IIБ стадии хронической ишемии при облитерирующем атеросклерозе.

В настоящем исследовании данная тактика полностью себя оправдала. У больных, прооперированных на стадии клаудикации, результаты лечения были лучше. На порядок реже встречались осложнения в целом и тромбозы оперированного сегмента (2% больных) в частности; не было случаев ампутации оперированной конечности. Во многом различия результатов вмешательств в группах обусловлены неудовлетворительными путями притока и оттока у больных с III–IV стадией хронической ишемии. По этой причине на фоне многоуровневого поражения периферических артерий чаще возникают тромботические осложнения [6]. Число тромбозов в группе с критической ишемией было пропорционально числу реинтервенций и инфекционных осложнений (32% случаев). Инфекция области хирургического вмешательства существенно увеличивает риск потери конечности, снижая качество жизни данной категории больных [10]. Частота аррозивных кровотечений на фоне инфекции также была более статистически значима на стадии критической ишемии. Данное исследование носит предварительный характер в связи с необходимостью изучения отдаленных результатов в группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оперативное лечение при периферическом атеросклерозе периферических артерий на IIБ стадии

хронической ишемии характеризуется низкой частотой тяжелых послеоперационных осложнений и лучшими клиническими результатами лечения в раннем послеоперационном периоде, в сравнении с результатами реваскуляризации при критической ишемии, что позволяет рассматривать показанием к хирургическому лечению данной категории больных быстро прогрессирующую дисбазию.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шабунин А.В., Матвеев Д.В., Кузнецов М.Р., Матвеев А.Д. Консервативное лечение хронической ишемии нижних конечностей в практике амбулаторного хирурга. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2019; 3: 98–104. Shabunin A.V., Matveev D.V., Kuznetsov M.R., Matveev A.D. Conservative treatment of chronic lower limb ischemia in ambulatory practice. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2019; 3: 98–104.
2. Santema T.B., Stoekenbroek R.M., van Loon J., Koelemay M.J.W., Ubbink D.T. Not all patients with critical limb ischaemia require revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 53(3): 371–379.
3. Глушков Н.И., Иванов М.А., Загорюлько А.А., Блейдель Ю.А., Хохлова К.Д., Самко К.В., Бондаренко П.Б., Пуздряк П.Д., Яковлев Д.А., Артемова А.С. Выбор тактических подходов при сочетанном поражении коронарного и каротидного русла атеросклеротического генеза. *Профилактическая и клиническая медицина* 2019; 3: 53–59. Glushkov N.I., Ivanov M.A., Zagorulko A.A., Blaidel Y.A., Khokhlova K.D., Samko K.V., Bondarenko P.B., Puzdryak P.D., Yakovlev D.A., Artemova A.S. Tactical approaches in simultaneous atherosclerotic lesion of coronary and carotid arteries. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina* 2019; 3: 53–59.
4. Пуздряк П.Д., Шломин В.В., Шлойд Е.А., Иванов М.А., Диденко Ю.П., Касьянов И.В., Бондаренко П.Б., Гребенкина Н.Ю., Рахматиллаев Т.Б. Гибридное хирургическое лечение многоуровневого поражения артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2018; 24(1): 80–88. Puzdryak P.D., Shlomin V.V., Shloido E.A., Ivanov M.A., Didenko Yu.P., Kas'yanov I.V., Bondarenko P.B., Grebenkina N.Yu., Rakhmatillaev T.B. Hybrid surgical treatment of a multilevel lesion of lower-limb arteries. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* 2018; 24(1): 80–88.
5. Steunenbergh S.L., de Vries J., Raats J.W., Thijssen W.J., Verboegh N., Lodder P., van Eijck G.J., Veen E.J., de Groot H.G.W., Ho G.H., van der Laan L. Quality of life and mortality after endovascular, surgical, or conservative treatment of elderly patients suffering from critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 2018; 51: 95–105.
6. Зудин А.М., Засорина М.А., Орлова М.А. Эпидемиологические аспекты хронической критической ишемии нижних конечностей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2014; 10: 78–82. Zudin A.M., Zazorina M.A., Orlova M.A. Epidemiology of chronic critical limb ischemia. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2014; 10: 78–82.
7. Глушков Н.И., Иванов М.А., Артемова А.С. Итоги различных методов реваскуляризации у пациентов с критической ишемией нижних конечностей на фоне периферического атеросклероза. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2017; 10(3): 50–56. Glushkov N.I., Ivanov M.A., Artemova A.S. Results of various revascularization methods in patients with critical ischemia of lower limbs due to peripheral atherosclerosis. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* 2017; 10(3): 50–56.
8. Быков А.В., Корневский Н.А., Родионова С.Н., Цымбал Е.В. Метод и нечеткая модель оценки динамики развития критической ишемии нижних конечностей. *Вестник новых медицинских технологий* 2018; 25(4): 251–257. Bykov A.V., Korenevskii N.A., Rodionova S.N., Tsybmal E.V. The method and fuzzy model of assessment of dynamics of development of critical ischemia of lower extremities. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2018; 25(4): 251–257.
9. Казаков Ю.И., Лукин И.Б., Соколова Н.Ю., Страхов М.А. Оценка хирургического риска у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2016; 22(3): 139–144. Kazakov Yu.I., Lukin I.B., Sokolova N.Yu., Strakhov M.A. Assessment of surgical risk in patients with lower limb chronic critical ischemia. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* 2016; 22(3): 139–144.
10. Глушков Н.И., Иванов М.А., Артемова А.С., Петров Д.А., Максимикина Е.С. Инфекция в сосудистой хирургии и метаболический синдром: совпадение или взаимосвязь? *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2017; 10(1): 56–61. Glushkov N.I., Ivanov M.A., Artemova A.S., Petrov D.A., Maksimkina E.S. The infection in vascular surgery and metabolic syndrome: a coincidence or correlation? *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* 2017; 10(1): 56–61.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Н.И. Глушков, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

П.Д. Пуздряк, аспирант кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

А.В. Скородумов, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

Т.Е. Кошелев, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

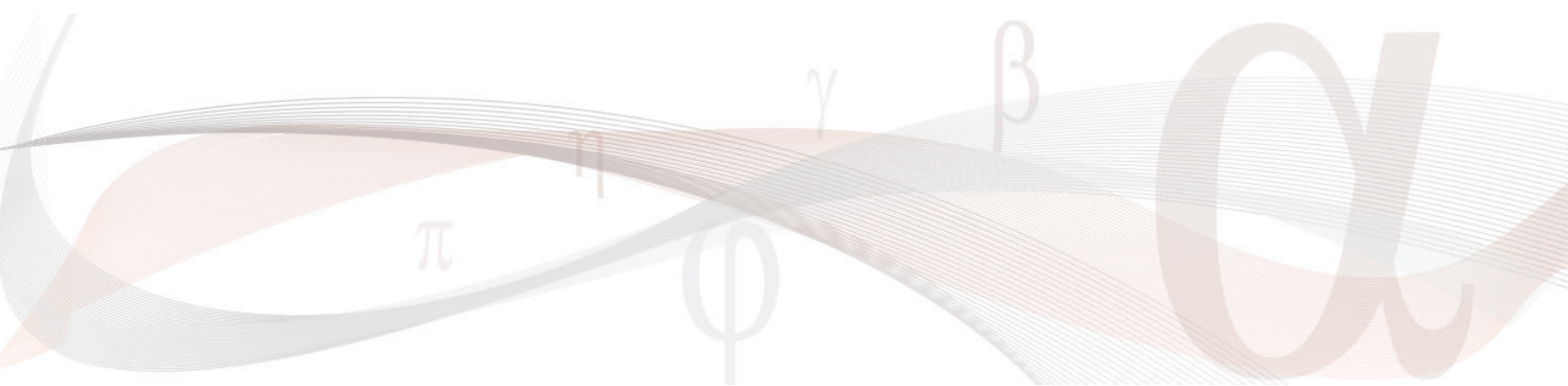
А.В. Андрусенко, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

К.В. Жданович, аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург;

А.Н. Звягинцева, студент ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

М.А. Иванов, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

Для контактов: Кошелев Тарас Евгеньевич,
e-mail: kte@yandex.ru



ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

УДК 616-005.6

3.1.20 — кардиология

Поступила 31.07.2023

З.Г. Татаринцева¹, Е.Д. Космачева^{1, 2}

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар;

²«Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар

Цель — исследовать взаимосвязь между маркерами воспаления и впервые возникшей фибрилляцией предсердий у пациентов после аортокоронарного шунтирования.

Материалы и методы. Изучались пациенты, прооперированные в кардиохирургическом отделении № 2 Краевой клинической больницы № 1 г. Краснодара в период с 1 июля 2022 по 1 января 2023 г. За анализируемый промежуток времени открытая операция на сердце была выполнена 552 пациентам, у 60 из которых была выявлена фибрилляция предсердий после оперативного вмешательства (основная группа А). Синусовый ритм зафиксирован у 424 пациентов, в связи с чем, при помощи генератора случайных чисел, была сформирована такая же по количеству, как и основная, группа сравнения (группа Б, 64 пациента).

Результаты. Впервые возникшая фибрилляция предсердий возникла у 60 из 552 пациентов (10,9%) во время наблюдения. У таких пациентов были более высокие уровни лейкоцитов, С-реактивного белка, трансаминаз крови, системного иммунного ответа и более низкие показатели красной крови и тромбоцитов.

Заключение. Такие маркеры воспаления, как С-реактивный белок, лейкоциты, индекс системного иммунного воспаления, являются простыми, легко измеримыми и дешевыми индикаторами, которые могут надежно предсказывать риск развития фибрилляции предсердий у пациентов после аортокоронарного шунтирования. Необходимо провести более комплексные и многоцентровые исследования для подтверждения этих данных.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; аортокоронарное шунтирование; индекс системного иммунного ответа; воспаление; кардиохирургические операции.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INFLAMMATORY MARKERS ON THE DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION AFTER CABG BYPASS

Z.G. Tatarintseva¹, E.D. Kosmacheva^{1,2}

¹Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 named after prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar;

²Kuban State Medical University, Krasnodar

Objective: To investigate the relationship between inflammatory markers and new-onset atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass grafting.

Materials and methods. We studied patients operated on in the cardiac surgery department No. 2 of the Regional Clinical Hospital No. 1 of Krasnodar within the period from July 1, 2022 to January 1, 2023. During the analysis period of time, open heart surgery was performed on 552 patients, 60 of them were diagnosed with atrial fibrillation after surgery (main group A). Sinus rhythm was recorded in 424 patients, and therefore, using a random number generator, a comparison group of the same size as the main group was formed (group B, 64 patients).

Results. New-onset atrial fibrillation occurred in 60 of 552 patients (10.9%) during the follow-up period. These patients had higher levels of WBCs, C-reactive protein, blood transaminases, systemic immune response, and lower RBC and platelet counts.

Conclusion. Inflammatory markers such as C-reactive protein, WBCs, and systemic immune inflammation index are simple, easily measurable, and inexpensive indicators that can reliably predict the risk of developing atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass grafting. More comprehensive and multicenter studies are needed to confirm these data.

Key words: atrial fibrillation; coronary artery bypass grafting; systemic immune response index; inflammation; cardiac surgery.

ВВЕДЕНИЕ

Впервые возникшая фибрилляция предсердий (ВВФП) — наиболее частое аритмическое осложнение у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ). В то время как распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в общей популяции составляет 1–2%, частота развития ВВФП после АКШ достигает 25–40% и имеет тенденцию к возрастанию в связи с преклонным возрастом оперированных больных [1]. Пациенты с послеоперационной ФП имеют более длительную госпитализацию и повышенный риск развития таких осложнений, как инфаркт миокарда, почечная недостаточность, инфекция и инсульты [2].

Предполагается, что послеоперационное развитие ВВФП вызывают многие патофизиологические факторы во время операции, такие как повреждение и ишемия миокарда, выброс катехоламинов и окислительный стресс [3]. Однако основная причина значительных различий в развитии ВВФП у некоторых пациентов, несмотря на наличие сходных факторов риска, до сих пор неизвестна [4]. Таким образом, раннее прогнозирование риска послеоперационного развития ФП до операции имеет решающее значение, и для этого необходимы новые биомаркеры.

Ученые ранее показали, что индекс системного иммунного воспаления (ИСИВ) может быть сильным прогностическим индикатором неблагоприятных исходов при различных типах рака [5]. Предыдущие исследования показывают, что биомаркеры, такие как отношение нейтрофилов/лимфоцитов и отношение тромбоцитов/лимфоцитов, могут использоваться в качестве прогностических показателей при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, а также для ВВФП после АКШ [6].

Цель работы — исследовать взаимосвязь между маркерами воспаления и впервые возникшей фибрилляцией предсердий у пациентов после аортокоронарного шунтирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациенты, оперированные в кардиохирургическом отделении № 2 Научно-исследовательского института — Краевой клинической больницы № 1 г. Краснодара в период с 1 июля 2022 по 1 января 2023 г. За этот промежуток времени открытая операция на сердце была выполнена 552 пациентам, у 60 из которых была выявлена послеоперационная ФП (ПОФП) (данная когорта названа основной группой А). Синусу-

совый ритм зафиксирован у 424 пациентов (еще у 68 в анамнезе имелась ФП, что стало критерием исключения из исследования), в связи с чем, при помощи генератора случайных чисел, была сформирована сопоставимая по количеству человек группа сравнения Б (64 пациента). Данные о клинических и биохимических параметрах, частоте ПОФП и ее клиническом течении были получены из нашей госпитальной базы данных и оценены ретроспективно.

Диагноз ФП после АКШ определяли как любой эпизод ФП (нерегулярный ритм с отсутствием дискретных зубцов Р) более 30 с, сопровождающийся симптомами или без них, зарегистрированный системой мониторинга или электрокардиограммой в 12 отведениях в соответствии с критериями, предложенными в руководстве АНА/ACC/HRS 2019 г. по мерцательной аритмии [13]. В отделении интенсивной терапии пациенты были подключены к системе мониторинга с 2 стандартными отведениями и наблюдались в течение 24 ч после операции. Далее пациенты переводились в палату отделения кардиохирургии, где им фиксировалась планово электрокардиограмма в 12 отведениях 1 раз в сутки или при подозрении на аритмию (когда пациенты сообщали

об ощущении сердцебиения или дискомфорта в грудной клетке).

При переводе из операционной в отделение реанимации всем пациентам проводилось лабораторное обследование: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой (на гематологическом анализаторе «Sismex xp 1000») и биохимический анализ крови (на аппарате «Advia 2400» фирмы Siemens, Германия). ИСИБ рассчитывали путем умножения числа тромбоцитов на нейтрофилы и деления результата на количество лимфоцитов.

Критерии исключения: 1) пароксизмальная или хроническая ФП в анамнезе, 2) имплантированные кардиологические устройства, 3) электрофизиологическая абляция в анамнезе. Все послеоперационные записи электрокардиограммы были дважды проверены двумя независимыми исследователями.

Все пациенты при поступлении в стационар подписывали добровольное информированное согласие, которое вклеивалось в медицинскую стационарную карту. Данное исследование было наблюдательным и не влияло на тактику лечения и ведения пациента.

Для анализа данных использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics версии 20.0.

Таблица 1

Характеристика пациентов из сравниваемых групп

Параметр	Группа А, n=60	Группа Б, n=64	p
Пол женский, n (%)	26 (43,3)	16 (25,0)	0,03*
Возраст, М±SD	68,3±10,0	63,5±8,3	0,004*
Индекс массы тела, кг/м ² , М±SD	27,9±4,4	29,1±4,7	0,15
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	17 (28,3)	22 (18,6)	0,20
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (3,3)	2 (3,1)	0,95
Артериальная гипертензия, n (%)	56 (93,3)	60 (93,8)	0,91
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин, М±SD	72,7±17,7	76,4±12,8	0,18
Курение в настоящее время, n (%)	22 (36,7)	22 (18,6)	0,02*
Сахарный диабет, n (%)	17 (28,3)	10 (15,6)	0,09
Периферический атеросклероз, гемодинамически значимый (со стенозами сосудов более 70%), n (%)	8 (13,3)	5 (7,8)	0,32
Дислипидемия, n (%)	9 (15,0)	7 (10,9)	0,27
Операционные и послеоперационные параметры			
EuroSCORE II	4,78±0,89	4,56±0,90	0,09
Время пережатия аорты, мин	62,6±23,5	44,8±19,6	<0,001*
Время искусственного кровообращения, мин	90,4±28,4	88,1±56,9	0,78
АКШ с наложением 2 и более шунтов, n (%)	20 (90,9)	29 (58,0)	0,005*
АКШ на работающем сердце, n (%)	2 (3,3)	10 (15,6)	<0,001*
Продолжительность госпитализации в реанимационном отделении, дни	3,08±0,50	3,02±0,70	0,51

Таблица 2

Лабораторные показатели у пациентов из сравниваемых групп

Параметр	Группа А, n=60	Группа Б, n=64	p
Показатели общего анализа крови			
Эритроциты, $10^{12}/л$, М±SD	3,2±0,7	3,6±0,5	<0,001*
Гемоглобин, г/л, М±SD	98,6±16,3	111,1±14,5	<0,001*
Гематокрит, %, М±SD	29,0±4,5	32,0±4,3	<0,001*
Лейкоциты, $10^9/л$, М±SD	19,4±6,3	17,2±5,9	0,04*
Тромбоциты, $10^9/л$, М±SD	120,5±53,4	157,9±57,1	<0,001*
Нейтрофилы, $10^9/л$, М±SD	15,6±5,8	14,5±5,5	0,28
Лимфоциты, $10^9/л$, М±SD	1,5±0,8	1,6±0,8	0,49
Моноциты, $10^9/л$, М±SD	1,5±0,6	1,5±0,5	1,0
Соотношение нейтрофилов/лимфоцитов	12,1±7,3	10,6±5,8	0,21
Соотношение тромбоцитов/лимфоцитов	103,5±92,6	120,06±71,6	0,26
ИСИВ	1688,3±1883,2	1108,3±785,8	0,04*
Показатели биохимического анализа крови			
Креатинин, ммоль/л, М±SD	97,3±35,0	91,7±63,1	0,55
Мочевина, ммоль/л, М±SD	8,9±2,9	7,6±5,2	0,09
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л, М±SD	144,7±42,1	97,9±96,5	<0,001*
Аланинаминотрансфераза, Ед/л, М±SD	89,4±69,5	29,3±19,9	<0,001*
Билирубин, ммоль/л, М±SD	28,1±13,2	30,9±25,6	0,45
С-реактивный белок, г/л, М±SD	101,8±53,5	66,8±31,7	<0,001*

Описательные данные представлены в виде числа (в процентах), среднего ± стандартное отклонение или медианы (диапазон), где это уместно. Переменные сравнивались с помощью критерия Стьюдента для сравнения нормально распределенных количественных переменных и U-критерия Манна–Уитни для сравнения ненормально распределенных количественных переменных ($p < 0,05$ считался статистически значимым). Прогностические значения ИСИВ и С-реактивного белка оценивались по площадям под кривой рабочей характеристики приемника (ROC), прогностически значимым являлось значение более 0,5.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего у 60 пациентов (10,9%) ФП развилась в раннем послеоперационном периоде, в среднем на 3-й послеоперационный день (диапазон 1–6 дней).

Пациенты с ПОФП в сравнении с пациентами без нее были старше, с большей вероятностью были женского пола и курили в настоящее время (табл. 1).

Особенности операционного вмешательства продемонстрировали, что пациенты с ПОФП с большей

вероятностью переносили искусственное кровообращение (в отличие от пациентов без ПОФП, которые чаще подвергались оперативному вмешательству на работающем сердце без применения искусственного кровообращения), и в большем проценте случаев данные пациенты получали многососудистое шунтирование с наложением двух и более шунтов. Кроме того, пациенты с ПОФП достоверно дольше переносили пережатие аорты (см. табл. 1).

Среди гематологических/биохимических показателей (табл. 2) низкий уровень гемоглобина ($< 12,5$ г/дл), гематокрита ($< 35\%$), эритроцитов ($< 4,2 \cdot 10^{12}/л$), тромбоцитов ($< 150 \cdot 10^9/л$), высокий уровень лейкоцитов ($> 9,0 \cdot 10^9/л$), аспартатаминотрансферазы (> 35 Ед/л), аланинаминотрансферазы (> 55 Ед/л), С-реактивного белка (СРБ) (> 5 мг/л) были связаны с повышенной частотой ВВФП при однофакторном анализе ($p < 0,05$ для всех сравнений). Кроме того, у пациентов с ВВФП был значимо выше ИСИВ.

На следующем этапе нашего исследования были построены ROC-кривые для значений ИСИВ и С-реактивного белка в прогнозировании ВВФП (рис. 1 и 2).

Площадь под АUC-кривой для ИСИВ составила 0,564, для С-реактивного белка — 0,703, что говорит

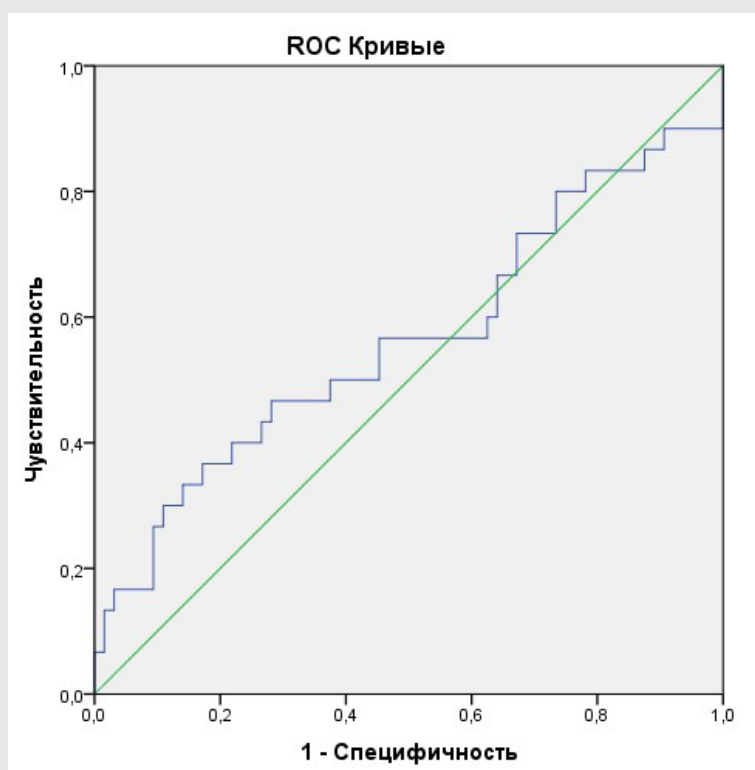


Рис. 1. ROC-кривая для индекса системного иммунного воспаления в прогнозировании впервые возникшей фибрилляции предсердий

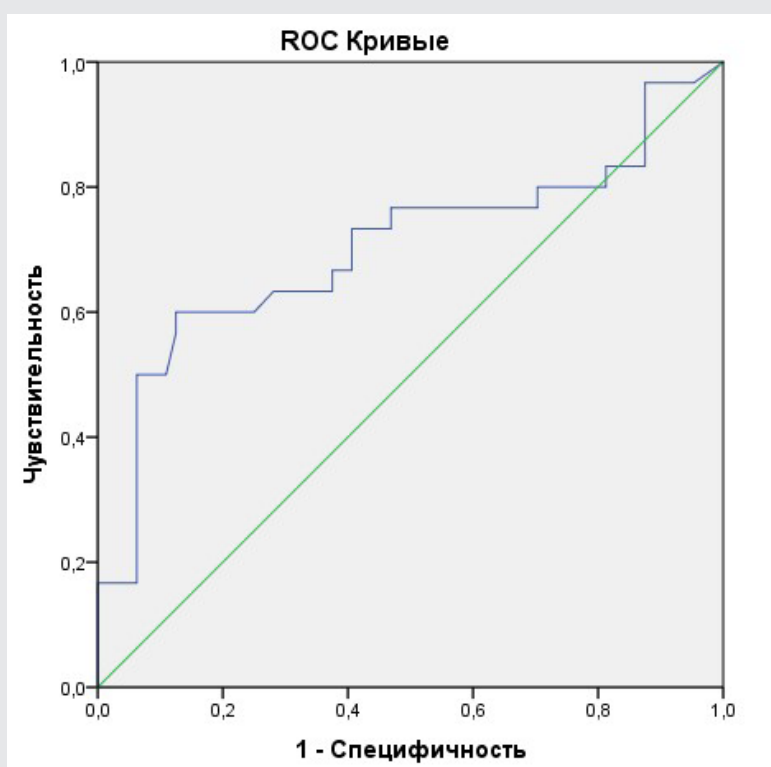


Рис. 2. ROC-кривая для С-реактивного белка в прогнозировании впервые возникшей фибрилляции предсердий

о высокой степени корреляции ВВФП с обоими маркерами воспаления. Более того, значение ИСИВ более 1512,93 предсказывали ВВФП с чувствительностью 95% и специфичностью 61,2% (AUC 0,564, 95% ДИ 0,460–0,667; $p < 0,001$), для С-реактивного белка это значение составило 82,0 мг/л (AUC 0,703, 95% ДИ 0,607–0,800; $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Послеоперационная ФП — самое частое аритмическое осложнение после операций на сердце и встречается почти в 50 раз чаще, чем в общей популяции. Мужской пол, пожилой возраст, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия и более низкая фракция выброса левого желудочка являются хорошо известными факторами риска развития ВВФП [7]. Хотя патофизиологические механизмы, ведущие к развитию ФП, полностью и точно не выявлены, предыдущие исследования доказали, что воспаление, усиление воспалительной реакции и окислительный стресс играют важную роль в развитии и прогрессировании ФП [3]. Р.Н. Gibson и др. [8] и Y.F. Sun с соавт. [9] обнаружили взаимосвязь между уровнями показателя нейтрофилы/лимфоциты и С-реактивного белка в развитии ВВФП у пациентов, перенесших АКШ. Наши результаты подтвердили эти данные.

Преобладает мнение, что ИСИВ может более полно определять иммунный и воспалительный статус у пациентов, чем однокомпонентные (нейтрофилы, лимфоциты и тромбоциты) и двухкомпонентные (нейтрофилы/лимфоциты и тромбоциты/лимфоциты) воспалительные предикторы. Действительно, результаты, полученные в недавних исследованиях, продемонстрировали, что высокие уровни ИСИВ превосходят выше озвученные показатели в прогнозировании риска неблагоприятных клинических исходов у пациентов с различными заболеваниями [5].

М. Erdoğ an и др. обнаружили, что повышение ИСИВ является независимым предиктором для определения функционально значимого коронарного стеноза, выявляемого с помощью фракционного резерва кровотока у пациентов с хроническим коронарным синдромом [10]. Y. Yılmaz с соавт. продемонстрировали тесную взаимосвязь между ВВФП и ИСИВ после АКШ. Данный предиктор был наиболее надежным и независимым маркером, и было доказано, что значение ИСИВ 712,8 и более предсказывает развитие ФП после АКШ с чувствительностью 85% и специфичностью 61,2% [11].

Как известно, повышение уровня нейтрофилов свидетельствует об активации воспаления, а лимфопения — о физиологическом стрессе. Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам показывает баланс между количеством нейтрофилов и лимфоци-

тов и может рассматриваться как мера реакции на стресс, а также системное воспаление. Имеются исследования, показывающие, что АКШ связано с активацией нейтрофилов и может вызывать периоперационное повреждение миокарда. Кроме того, нейтрофилы способны вызывать гиперкоагуляцию и ассоциироваться с реперфузионным повреждением. Повышение уровня соотношения нейтрофилов к лимфоцитам связано с развитием аритмий [12]. Тромбоциты играют важную роль в гемостазе, который представляет собой физиологическую реакцию, направленную на предотвращение экстравазации крови при повреждении сосудов. Кроме того, они обладают воспалительным действием, активируют иммунную систему, высвобождая хемокины и цитокины [13]. Более того, L. Scott и др. [14] и J. Jalife и др. [15] сообщили, что инфильтрация миокардиальной ткани предсердия лейкоцитами, а также некоторыми воспалительными цитокинами, высвобождаемыми как лейкоцитами, так и тромбоцитами, может вызывать ФП посредством множества механизмов, таких как стимулирование электрического, структурного и сократительного ремоделирования предсердий. Наши результаты согласуются с предыдущими отчетами, подчеркивающими связь между воспалением и развитием ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индекс системного иммунного воспаления — простой, легко измеримый и дешевый индикатор, является надежным маркером воспаления и предсказывает риск впервые возникшей фибрилляции предсердий у пациентов после аортокоронарного шунтирования. Необходимо провести более комплексные и многоцентровые исследования для подтверждения этих данных.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., Larson M.G., Levy D., Vasan R.S., D'Agostino R.B., Massaro J.M., Beiser A., Wolf P.A., Benjamin E.J. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham heart study. *Circulation* 110(9): 1042–1046, <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42>.
2. Omae T., Kanmura Y. Management of postoperative atrial fibrillation. *J Anesth* 2012; 26(3): 429–437, <https://doi.org/10.1007/s00540-012-1330-9>.
3. Ozaydin M., Peker O., Erdogan D., Akcay S., Yucel H., Icli A., Ceyhan B.M., Sutcu R., Uysal B.A., Varol E., Dogan A., Okutan H. Oxidative status, inflammation, and postoperative atrial fibrillation with metoprolol vs carvedilol or carvedilol plus N-acetyl cysteine treatment. *Clin Cardiol* 2014; 37(5): 300–306, <https://doi.org/10.1002/clc.22249>.
4. Gungor H., Babu A.S., Zencir C., Akpek M., Selvi M., Erkan M.H.,

Durmaz S. Association of preoperative platelet-to-lymphocyte ratio with atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Med Princ Pract* 2017; 26(2): 164–168, <https://doi.org/10.1159/000453614>.

5. Hu B., Yang X.R., Xu Y., Sun Y.F., Sun C., Guo W., Zhang X., Wang W.M., Qiu S.J., Zhou J., Fan J. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20(23): 6212–6222, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442>.

6. Huang J., Zhang Q., Wang R., Ji H., Chen Y., Quan X., Zhang C. Systemic immune-inflammatory index predicts clinical outcomes for elderly patients with acute myocardial infarction receiving percutaneous coronary intervention. *Med Sci Monit* 2019; 25: 9690–9701, <https://doi.org/10.12659/MSM.919802>.

7. Uysal D., Aksoy F., Ibrişim E. The validation of the ATRIA and CHA2DS2-Vasc scores in predicting atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Braz J Cardiovasc Surg* 2020; 35(5): 619–625, <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0274>.

8. Gibson P.H., Cuthbertson B.H., Croal B.L., Rae D., El-Shafei H., Gibson G., Jeffrey R.R., Buchan K.G., Hillis G.S. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010; 105(2): 186–191, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.09.007>.

9. Sun Y.F., Mei Y.Q., Ji Q., Wang X.S., Feng J., Cai J.Z., Zhou Y.X., Xie S.L. Effect of atorvastatin on postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009; 89(42): 2988–2991.

10. Erdogan M., Erdöl M.A., Öztürk S., Durmaz T. Systemic immune-inflammation index is a novel marker to predict functionally significant coronary artery stenosis. *Biomark Med* 2020; 14(16): 1553–1561, <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0274>.

11. Yilmaz Y., Kelesoglu S., Elcik D., Ozmen R., Kalay N. Predictive values of systemic immune-inflammation index in new-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Braz J Cardiovasc*

Surg 2023; 38(1): 96–103, <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2021-0278>.

12. Berkovitch A., Younis A., Grossman Y., Segev S., Kivity S., Sidi Y., Beinart R., Goldenberg I., Maor E. Relation of neutrophil to lymphocyte ratio to risk of incident atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2019; 123(3): 396–401, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.10.036>.

13. Kurtul A., Yarlioglu M., Murat S.N., Ergun G., Duran M., Kasapkar H.A., Demircelik M.B., Cetin M., Ocek A.H. Usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio in predicting angiographic reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014; 114(3): 342–347, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.04.045>.

14. Scott L.Jr., Li N., Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2019; 287: 195–200, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.020>.

15. Jalife J. Mechanisms of persistent atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29(1): 20–27, <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000027>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

З.Г. Татаринцева, к.м.н., заведующая отделением кардиологии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского», Краснодар;

Е.Д. Космачева, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Кубанского государственного медицинского университета, заместитель главного врача по лечебной части ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского», Краснодар.

Для контактов: Татаринцева Зоя Геннадьевна,
e-mail: z.tatarintseva@list.ru

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ОРИГИНАЛЬНОГО РИТУКСИМАБА И ЕГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО БИОАНАЛОГА

УДК 616.72-002.772

3.4.3 — организация фармацевтического дела

Поступила 29.05.2023

Д.А. Герасимова¹, О.В. Захарова¹, Е.В. Герасимова², Л.А. Лобутева¹, В.С. Полякова¹, Т.В. Попкова²,
А.М. Лила²

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Цель — провести фармакоэкономический анализ применения оригинального ритуксимаба и его отечественного биоаналога у пациентов с ревматоидным артритом (РА) с использованием модели затрат на респондента.

Материалы и методы. 170 пациентов с РА с умеренной ($4,32 < DAS28 \leq 5,1$) и высокой ($DAS28 > 5,1$) активностью заболевания были разделены на 2 группы, по 85 пациентов в каждой, в зависимости от терапии. 1-я группа получала Мабтеру® (F. Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария), а 2-я — Ацеллбию® (БИОКАД, Россия). Затраты на достижение ответа на терапию рассчитывались с помощью модели затрат на респондента (cost per respondent model, CPR). В качестве ответа на терапию учитывали хороший и умеренный ответы по DAS28 (критерии EULAR).

Результаты. После 6 мес терапии Мабтерой® доля положительных ответов была наивысшей и составила 89,0%, однако в последующие полгода она снизилась до 56,4%. Терапия Ацеллбией® продемонстрировала постепенное увеличение положительных ответов на терапию: через 6 мес — 58,9%, через 12 мес — 77,6%. CPR-DAS28 за 6 мес в обеих группах были относительно соизмеримы, однако через год затраты в первой группе оказались в 2 раза выше по сравнению со второй группой.

Заключение. Достоверное снижение активности РА наблюдалось при терапии обоими аналогами ритуксимаба. Фармакоэкономическая оценка с использованием модели CPR-DAS28 выявила, что при одинаковой фармакотерапевтической эффективности 12-месячная терапия российским аналогом оказалась в 2 раза менее затратной по сравнению с терапией оригинальным лекарственным препаратом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; ритуксимаб; Мабтера®; Ацеллбия®; модель затрат на респондента (CPR).

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THE USE OF THE ORIGINAL RITUXIMAB AND ITS DOMESTIC BIOSIMILAR

D.A. Gerasimova¹, O.V. Zakharova¹, E.V. Gerasimova², L.A. Lobuteva¹, V.S. Polyakova¹, T.V. Popkova², A.M. Lila²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow;

²Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

The aim — to conduct a pharmacoeconomic analysis of the use of the original rituximab and its domestic biosimilar version in patients with rheumatoid arthritis (RA) using a cost-per-respondent model.

Materials and methods. 170 patients with RA with moderate ($4.32 < DAS28 \leq 5.1$) and high ($DAS28 > 5.1$) disease activity were divided into 2 groups, 85 patients in each, depending on therapy. The 1st group received MabThera® (F. Hoffmann-La Roche Ltd, Switzerland), and the 2nd group received Acellbia® (BIOCAD, Russia). Costs of achieving treatment response were calculated using the cost per respondent model (CPR). Good and moderate responses according to DAS28 (EULAR criteria) were taken into account as a response to therapy.

Results. After 6 months of MabThera® therapy, the proportion of positive responses was the highest and amounted to 89.0%, but in the next six months it decreased to 56.4%. Acellbia® therapy demonstrated a gradual increase in positive responses to therapy: after 6 months — 58.9%, after 12 months — 77.6%. DAS28 CRP scores for 6 months in both groups were relatively comparable, but after a year the cost in the first group was 2 times higher compared to the second group.

Conclusion. A significant decrease in RA activity was observed during therapy with both rituximab analogues. A pharmacoeconomic assessment using the CPR-DAS28 model revealed that, with the same pharmacotherapeutic effectiveness, 12-month therapy with the Russian analogue was 2 times less expensive than therapy with the original drug.

Key words: rheumatoid arthritis; genetically engineered biological products; rituximab; MabThera®; Acellbia®; cost-per-respondent (CPR) model.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — это аутоиммунное хроническое уновоспалительное ревматическое заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением [1]. Распространенность РА среди взрослого населения составляет 0,5–2%, заболевание поражает все возрастные группы, наиболее часто встречаясь у пациентов трудоспособного возраста (40–55 лет). Необходимость своевременно назначать соответствующее лечение пациентам с РА обусловлена резким снижением качества их жизни, высоким риском развития коморбидности и уменьшением продолжительности жизни пациентов [1, 2].

В основе развития РА лежит сложное взаимодействие генетической предрасположенности, эпигенетических механизмов и факторов внешней среды, приводящих к нарушениям в системе врожденного и приобретенного иммунитета [3].

В-клетки играют одну из ключевых ролей в развитии хронического иммунного воспаления при РА и, как следствие, являются одной из важнейших мишеней для медикаментозного воздействия. Для ле-

чения аутоиммунных заболеваний были разработаны «анти-В-клеточные препараты» — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), специфически модулирующие функцию или вызывающие истощение различных субпопуляций В-клеток. В Российской Федерации для терапии РА в настоящее время зарегистрирован единственный лекарственный препарат (ЛП) из данной группы — ритуксимаб. Он представляет собой химерные моноклональные антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов. Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 и инициирует различные механизмы: подавление синтеза патогенных аутоантител, модуляцию функции В-клеток (презентации антигенов, синтеза цитокинов, костимуляции), Т-лимфоцитов и дендритных клеток [4].

Эффективность и безопасность применения ритуксимаба у пациентов с РА была доказана в рандомизированных плацебо-контролируемых международных клинических исследованиях, результаты которых отражены в многочисленных систематических обзорах и мета-анализах [4–10]. На территории Российской Федерации ритуксимаб был впервые зарегистрирован швейцарской компанией «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» в 2010 г. под торговым наименованием Мабтера® в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий. Через 4 года, в 2014-м, был

зарегистрирован отечественный аналог ритуксимаба ЗАО «БИОКАД» под торговым наименованием Ацеллбия®.

В условиях санкций становится особенно актуальным изыскание путей применения ЛП отечественного производства для лечения пациентов. Высокая значимость РА и тяжесть его течения требуют использования только высокоэффективных ЛП — это делает необходимым проведение сравнительных исследований влияния отечественных и зарубежных аналогов препаратов на течение заболевания. А высокая стоимость лечения РА с использованием ГИБП, в том числе ритуксимаба, делает необходимым изучение не только клинических исходов заболевания, но и экономической составляющей терапии.

В связи с вышеизложенным было принято решение о проведении фармакоэкономического анализа эффективности ритуксимаба в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий: отечественного препарата Ацеллбия® и зарубежного препарата Мабтера® с использованием разработанной нами ранее модели затрат на достижение одного ответа на терапию (cost per responder, CPR) по DAS28 [11].

Цель — провести фармакоэкономический анализ применения оригинального ритуксимаба и его отече-

ственного биоаналога у пациентов с ревматоидным артритом с использованием модели CPR.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось ретроспективно, по результатам изучения историй болезней Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой с 2012 по 2022 г. В исследование было включено 170 больных с достоверным диагнозом РА согласно классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г., с высокой и умеренной активностью и ранее не получавших ГИБП. Пациенты были распределены на 2 группы (по 85 пациентов в каждой группе): в 1-ю группу включались пациенты, получавшие Мабтеру®, во 2-ю группу — Ацеллбию® (табл. 1). Пациенты в группах были сопоставимы по полу, возрасту, активности и продолжительности РА, ревматоидному фактору (РФ) и наличию антител к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП) (см. табл. 1).

Стоимость терапии рассчитывали на основе предельных отпускных цен (ПОЦ) препаратов Мабтера® и Ацеллбия® в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий (grls.rosminzdrav.ru, ноябрь-2022), так как оба препарата входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов в группах

Показатель	1-я группа (Мабтера®)	2-я группа (Ацеллбия®)
Пол: Женщины, n (%)	79 (92,9)	71 (83,5)
Мужчины, n (%)	6 (7,1)	14 (16,5)
Возраст, лет	50 [42; 60]	58 [49; 65]
Активность РА, DAS28	6,0 [5,5; 6,7]	5,9 [5,2; 6,6]
Продолжительность РА, мес	84 [36; 144]	131 [60; 180]
IgM РФ+ (>20 Ед/мл), n (%)	71 (83,5)	75 (88,2)
АЦЦП+ (>20 Ед/мл), n (%)	69 (81,2)	68 (80)

Таблица 2

Стоимость 1 мг препаратов Мабтера® и Ацеллбия®

ЛП	Дозировка, количество доз в упаковке	ПОЦ, руб.	Цена 1 мг, руб.
Мабтера®	500 мг/50 мл, 50 мл; 1	57435,33	114,87
	100 мг/10 мл, 10 мл; 2	22973,96	
Ацеллбия®	10 мг/мл, 50 мл; 1	38150,00	76,3
	10 мг/мл, 10 мл; 2	15260,00	
	10 мг/мл, 30 мл; 1	22890,00	

Таблица 3

Изменение клинико-лабораторных показателей в группах пациентов с ревматоидным артритом

Показатель	1-я группа (Мабтера®)			2-я группа (Ацеллбия®)		
	Начало	6 мес	12 мес	Начало	6 мес	12 мес
СРБ	27 [14; 44]	7 [3; 20]*	13 [4; 40]*	15 [6; 31]	4 [1,6; 10,0]*	3 [1,2; 8,0]*
СОЭ	50 [34; 62]	28 [16; 40]*	34 [20; 60]	33 [17; 56]	14 [7; 23]*	14 [6; 23]
ЧПС28	8 [4; 12]	2 [1; 4]*	3 [1; 7]*	6 [4; 10]	3 [2; 6]*	3 [2; 5]*
ЧБС28	12 [7; 15]	3 [1; 5]*	5 [2; 13]*	9,5 [7; 12]	7 [4; 10]*	6 [4; 8]*
ВАШ	6,3 [5,0; 7,3]	2,0 [1,0; 3,5]*	4,0 [1,5; 6,0]*	7 [6; 8]	6 [5; 7]*	5,0 [4,0; 6,5]*

* — достоверное снижение ($p < 0,05$).

Таблица 4

Изменение DAS28 в группах пациентов с ревматоидным артритом

Группа	DAS28		
	Исходно	6 мес	12 мес
1-я (Мабтера®)	6 [5,5; 6,6]	3,9 [3,2; 4,7]	4,7 [3,5; 5,8]
2-я (Ацеллбия®)	5,9 [5,2; 6,6]	4,7 [4,0; 5,2]	4,1 [3,6; 4,9]

препаратов. Стоимость 1 мг рассчитывалась как отношение ПОЦ к количеству миллиграммов в упаковке ЛП (табл. 2).

При расчетах учитывали налог на добавленную стоимость (НДС) в размере 10% и затраты на введение ЛП (непрерывное внутривенное длительное введение ЛП в стационарных условиях по прейскуранту НИИР им. В.А. Насоновой на декабрь 2022 г.) — 1920 руб. В среднем и Мабтеру®, и Ацеллбию® вводили в количестве 1000 мг в начале терапии и в 6 мес. Стоимость терапии рассчитывалась по формуле:

$$\text{Стоимость} = \text{Цена 1 мг} \times \text{Количество (мг)} \text{ за период} \times 1,1 + 1920$$

Затраты на достижение ответа на терапию оценивали с помощью модели CPR с использованием положительного ответа (хороший и умеренный ответы) по индексу активности ревматоидного артрита DAS28:

$$\text{CPR} = \frac{\text{Стоимость терапии}}{\text{Процент пациентов, ответивших на терапию}} \times 100\%$$

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 12». Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для проверки достоверности при сравнении групп использова-

ли непараметрический критерий знаков (sign test). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В обеих группах через 6 и 12 мес терапии наблюдалось достоверное снижение клинико-лабораторных показателей активности РА: С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), числа болезненных суставов (ЧБС), числа припухших суставов (ЧПС) и общей оценки активности больных (ООЗБ) с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) (табл. 3).

Далее был рассчитан индекс активности заболевания DAS28 по формуле:

$$\text{DAS28} = 0,56 \sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28 \sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70 \ln \text{СОЭ} + 0,014 \text{ООЗБ}$$

В 1-й группе больных РА через 6 мес терапии Мабтерой® индекс DAS28 достоверно снизился на $-2,1$ [$-2,3; -1,9$], однако в последующие полгода этот показатель увеличился на $0,8$ [$0,3; 1,1$]; в итоге 12-месячной терапии он снизился на $-1,3$ [$-2,0; -0,8$], $p < 0,001$ во всех случаях (табл. 4). Во 2-й группе пациентов было продемонстрировано достоверное постепенное снижение DAS28 в первые 6 мес терапии Ацеллбией® на $-1,2$ [$-1,2; -1,4$], с 6-го по 12-й месяц — на $-0,5$ [$-0,4; -0,3$]; за 12 мес терапии — на $-1,8$ [$-1,6; -1,7$], $p < 0,001$ во всех случаях (см. табл. 4).

Таблица 5

CPR-DAS28 через 6 и 12 мес терапии у пациентов с ревматоидным артритом

Показатель	1-я группа (Мабтера®)		2-я группа (Ацеллбия®)	
	6 мес	12 мес	6 мес	12 мес
Ответ, %	89,0	56,4	58,9	77,6
Стоимость терапии, руб.	128 277	254 634	85 850	169 780
CPR-DAS28, руб.	144 131,5	451 478,7	145 755,5	218 788,7

Через 6 мес хороший ответ (текущий $\text{DAS28} \leq 3,2$ и улучшение по сравнению с исходным $\text{DAS28} > 1,2$) на терапию Мабтерой® был достигнут у 24,4% пациентов, умеренный (текущий $3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$ и улучшение его на $0,6 < \text{DAS28} \leq 1$) — у 64,6% пациентов; через 12 мес количество пациентов с хорошим ответом снизилось на 2,6% и составило 21,8%, доля пациентов с умеренным ответом сократилась в два раза (34,6%). Всего на терапию за 6 мес ответило 89% пациентов, за 12 мес — 56,4%.

Через 6 мес терапии Ацеллбией® хороший ответ был достигнут у 5,5% пациентов, умеренный — у 53,4%; через 12 мес пациентов с хорошим ответом стало в три раза больше — 15,8%, умеренный ответ увеличился на 8,4% (61,8%). Всего на терапию ответили 58,9% пациентов за первые 6 мес и 77,6% — за 12 мес.

Далее был рассчитан CPR для исследуемых препаратов с использованием ответа по DAS28. Затраты на достижение ответа на терапию (CPR-DAS28) за 6 мес в обеих группах были соизмеримы (табл. 5). Однако через год затраты на достижение ответа на терапию в 1-й группе оказались в 2 раза выше, чем во 2-й группе.

Необходимо отметить, что увеличение продолжительности терапии с 6 до 12 мес в первой группе (препаратом Мабтера®) ведет к повышению затрат при достижении положительного ответа на терапию более чем в 3 раза (см. табл. 5). Вместе с тем, за тот же период терапии во второй группе (Ацеллбия®) показатель CPR-DAS28 увеличился лишь в 1,5 раза (см. табл. 5). Такое существенное различие показателя CPR-DAS28 в двух группах объясняется снижением количества пациентов с положительным ответом в 1-й группе в 1,6 раза (с 89 до 56,4%), в то время как во 2-й группе количество пациентов с положительным ответом не уменьшилось, а увеличилось в 1,3 раза (с 58,9 до 77,6%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Терапевтическая эквивалентность биоаналога ритуксимаба Ацеллбии® и оригинального препарата

Мабтеры® была подтверждена в многоцентровых сравнительных клинических исследованиях III фазы BIORA [12] и ALTERRA [13]. Профили безопасности оригинального препарата и биоаналога при лечении пациентов с РА были сопоставимы.

Исследование Е.В. Жилыева и соавт., проведенное в 2020 г., также не выявило различий между эффективностью и безопасностью терапии РА Ацеллбией® и Мабтерой®: переключение пациентов с Мабтеры® на Ацеллбию® характеризовалось сохранением эффективности (по показателям DAS28, HAQ-DI, RAPID3) и безопасности (частота нежелательных явлений) терапии [14].

По данным А.С. Авдеевой и соавт., применение биоаналога ритуксимаба Ацеллбии® оказалось эффективно у пациентов с высокой активностью РА при резистентности к стандартному лечению базисными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами [15]. Уже через 24 нед от начала терапии Ацеллбией® в суммарной дозе 1200 мг были отмечены снижение клинко-лабораторной активности заболевания, концентрации аутоантител, полная деплеция В-лимфоцитов. Данные более позднего исследования авторов [16] свидетельствуют о том, что к 24-й неделе терапии хороший/удовлетворительный эффект по критериям EULAR регистрировался у 85% пациентов; ремиссия по DAS28 была достигнута у 20% больных, по SDAI — у 10%, по CDAI — у 5%.

Данные нашего исследования выявили более высокую эффективность Мабтеры® в первые 6 мес терапии, однако на второй точке исследования (12 мес) доля ответивших на терапию пациентов в группе Ацеллбии® оказалась выше, чем в группе Мабтеры® (77,6 и 56,4%, $p < 0,05$).

Все вышесказанное позволяет судить о клинической эффективности терапии ревматоидного артрита российским аналогом ритуксимаба — Ацеллбией®. Кроме того, необходимо отметить, что не менее значимым фактором является и более высокая экономическая эффективность отечественного препарата Ацеллбия®. Как показало наше исследование, стоимость 1 мг данного лекарственного препарата

самая низкая среди большинства ГИБП и таргетных препаратов, назначаемых при ревматоидном артрите [11]. Р.О. Древал в своем исследовании также выявил, что годовая стоимость терапии биоаналогом ритуксимаба на 39–48% ниже стоимости использования оригинального инфликсимаба, на 58–63% ниже годовых затрат на лечение адалимумаба и на 34–42% ниже годовой стоимости применения этанерцепта. Такая существенная разница, по мнению исследователя, в трехлетней перспективе позволит снизить нагрузку на бюджет с 6 до 13% и высвободить более 1,5 миллиарда рублей [17].

По результатам нашего исследования затраты на достижение ответа на терапию в первые 6 мес были одинаковы в обеих группах, однако через год в группе Ацеллбии® они оказались в 2 раза ниже, чем в группе Мабтеры®. Таким образом, применение Ацеллбии® для лечения пациентов с ревматоидным артритом является терапевтически эффективным, экономически обоснованным и целесообразным в рамках любого источника финансирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достоверное снижение активности ревматоидного артрита наблюдалось через 6 и 12 мес терапии обоими лекарственными препаратами — Ацеллбией® и Мабтерой®. Фармакоэкономическая оценка, проведенная с использованием модели CPR-DAS28, выявила, что при одинаковой фармакотерапевтической эффективности 12-месячная терапия российским аналогом оказалась в 2 раза менее затратной по сравнению с терапией оригинальным лекарственным препаратом Мабтерой®. Полученные результаты могут быть использованы для рационального импортозамещения лекарственных препаратов и оптимизации стоимости стационарной терапии пациентов с ревматоидным артритом.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388(10055): 2023–2038, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8).
- Черных Т.М., Барышникова И.А. Особенности течения ревматоидного артрита у лиц трудоспособного возраста. *Научно-практическая ревматология* 2011; 49(6): 35–38, <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2011-518>. Chernykh T.M., Baryshnikova I.A. The course of rheumatoid arthritis in able-bodied persons. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2011; 49(6): 35–38, <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2011-518>.
- Scherer H.U., Häupl T., Burmester G.R. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2020; 110: 102400, <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102400>.
- Cohen M.D., Keystone E. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther* 2015; 2(2): 99–111, <https://doi.org/10.1007/s40744-015-0016-9>.
- Насонов Е.Л. *Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита*. М: ИМА-ПРЕСС; 2013; 552 с. Nasonov E.L. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013; 552 p.
- Насонов Е.Л., Лиля А.М. Применение ритуксимаба и других анти-В-клеточных препаратов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Клиническая фармакология и терапия* 2019; 28(1): 7–17, <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-1-7-17>. Nasonov E.L., Lila A.M. Rituximab and other anti-B-cell agents in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2019; 28(1): 7–17, <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-1-7-17>.
- De Lemos L.L., Costa J. de O., Machado M.A., Almeida A.M., Barbosa M.M., Kakehasi A.M., de Araujo V.E., Guerra Junior A.A., Acurcio F. de A. Rituximab for rheumatoid arthritis treatment: a systematic review. *Rev Bras Reumatol* 2014; 54(3): 220–230.
- Kaegi C., Wuest B., Schreiner J., Steiner U.C., Vultaggio A., Matucci A., Crowley C., Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of rituximab in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol* 2019; 10: 1990, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01990>.
- Lopez-Olivo M.A., Amezcua Urruela M., McGahan L., Pollono E.N., Suarez-Almazor M.E. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD007356, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007356.pub2>.
- Smolen J.S., Landewe R.B.M., Bijlsma J.W.J., Burmester G.R., Dougados M., Kerschbaumer A., McInnes I.B., Sepriano A., van Vollenhoven R.F., de Wit M., Aletaha D., Aringer M., Askling J., Balsa A., Boers M., den Broeder A.A., Buch M.H., Buttgeit F., Caporali R., Cardiel M.H., de Cock D., Codreanu C., Cutolo M., Edwards C.J., van Eijk-Hustings Y., Emery P., Finckh A., Gossec L., Gottenberg J.E., Hetland M.L., Huizinga T.W.J., Koloumas M., Li Z., Mariette X., Müller-Ladner U., Mysler E.F., da Silva J.A.P., Poor G., Pope J.E., Rubbert-Roth A., Ruysen-Witrand A., Saag K.G., Strangfeld A., Takeuchi T., Voshaar M., Westhovens R., van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6): 685–699, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
- Герасимова Д.А., Герасимова Е.В., Захарова О.В., Попкова Т.В., Лобутева Л.А., Медведева В.С. Клинико-экономический анализ применения генно-инженерных биологических и таргетных препаратов при ревматоидном артрите: модель затраты на респондента. *Фармакоэкономика: теория и практика* 2022; 10(1): 22–28, <https://doi.org/10.30809/phe.1.2022.3>. Gerasimova D.A., Gerasimova E.V., Zakharova O.V., Popkova T.V., Lobuteva L.A., Medvedeva V.S. Clinical and economic analysis of biologic agents and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: cost per responder model. *Farmakoekonomika: teoriya i praktika* 2022; 10(1): 22–28, <https://doi.org/10.30809/phe.1.2022.3>.
- Насонов Е.Л., Зюнова Е.В., Иванова О.Н., Князева Л.А., Мазуров В.И., Самигулина Р.Р., Марусенко И.М., Несмеянова О.Б., Плак-

сина Т.В., Сизиков А.Э., Кречикова Д.Г., Петроченкова Н.А., Шаповалова Ю.С., Сорока Н.С., Пиманов С.И., Пристром А.М., Кундер Е.В., Черняева Е.В., Еремеева А.В., Иванов Р.А. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). *Научно-практическая ревматология* 2016; 54(5): 510–519, <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-510-519>. Nasonov E.L., Zonova E.V., Ivanova O.N., Knyazeva L.A., Mazurov V.I., Samigullina R.R., Marusenko I.M., Nesmeyanova O.B., Plaksina T.V., Sizikov A.E., Krechikova D.G., Petrochenkova N.A., Shapovalova Yu.S., Soroka N.S., Pimanov S.I., Pristrom A.M., Kunder E.V., Chernyaeva E.V., Eremeeva A.V., Ivanov R.A. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2016; 54(5): 510–519, <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-510-519>.

13. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Зонина Е.В., Князева Л.А., Марусенко И.М., Несмеянова О.Б., Плаксина Т.В., Шаповалова Ю.С., Илванова Е.П., Кречикова Д.Г., Петроченкова Н.А., Решетько О.В., Денисов Л.Н., Гордеев И.Г., Давыдова А.Ф., Еремеева Н.А., Земеева Е.В., Иванова Т.Б., Кастанаян А.А., Покровская Т.Г., Смакотина С.А., Смолярчук Е.А., Артемьева А.В., Иванов Р.А., Усачева Ю.В., Черняева Е.В. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA). *Научно-практическая ревматология* 2017; 55(4): 351–359, <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-351-359>. Nasonov E.L., Mazurov V.I., Zonova E.V., Knyazeva L.A., Marusenko I.M., Nesmeyanova O.B., Plaksina T.V., Shapovalova Yu.S., Ilvanova E.P., Krechikova D.G., Petrochenkova N.A., Reshetko O.V., Denisov L.N., Gordeev I.G., Davydova A.F., Eremina N.A., Zemerova E.V., Ivanova T.B., Kastanayan A.A., Pokrovskaya T.G., Smakotina S.A., Smolyarchuk E.A., Artemyeva A.V., Ivanov R.A., Usacheva Yu.V., Chernyaeva E.V. The efficacy and safety of rituximab biosimilar (Acellbia®) in rheumatoid arthritis as the first biological agent: results of phase III (ALTERRA) clinical trial. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2017; 55(4): 351–359, <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-351-359>.

14. Жилиев Е.В., Кольцова Е.Н., Шмидт Е.И., Лыткина К.А., Лукина Г.В. Опыт применения биоаналога генно-инженерного биологического препарата у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2020; 4(8): 492–497, <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-8-492-497>. Zhilyaev E.V., Koltsova E.N., Shmidt E.I., Lytkina K.A., Lukina G.V. Experience of using a genetically engineered biological drug biosimilar in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Russkij medicinskij zurnal. Medicinskoe obozrenie* 2020; 4(8): 492–497, <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-8-492-497>.

15. Авдеева А.С., Черкасова М.В., Кусевич Д.А., Рыбакова В.В., Насонов Е.Л. Иммунологические эффекты биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология* 2018; 56(5): 556–563, <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-556-563>. Avdeeva A.S., Cherkasova M.V., Kusevich D.A., Rybakova V.V., Nasonov E.L. Immunological effects of a rituximab biosimilar

(Acellbia, BIOCAD) in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2018; 56(5): 556–563, <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-556-563>.

16. Авдеева А.С., Черкасова М.В., Насонов Е.Л. Динамика уровня кальпротектина у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия «БИОКАД»). *Научно-практическая ревматология* 2021; 59(4): 401–405, <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-401-405>. Avdeeva A.S., Cherkasova M.V., Nasonov E.L. Dynamics of the level of calprotectin in patients with rheumatoid arthritis during rituximab biosimilar (Acellbia "Biocad") therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2021; 59(4): 401–405, <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-401-405>.

17. Древал Р.О. Оценка влияния на бюджеты системы здравоохранения применения отечественного биоаналога ритуксимаба при лечении пациентов с ревматоидным артритом. *Современная ревматология* 2018; 12(2): 58–63, <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-58-63>. Dreval R.O. Evaluating the effect of a Russian rituximab biosimilar used to treat patients with rheumatoid arthritis on healthcare budgets. *Sovremennaya revmatologiya* 2018; 12(2): 58–63, <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-58-63>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Д.А. Герасимова, ассистент кафедры организации и экономики фармации Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва;

О.В. Захарова, к.ф.н., доцент, зав. кафедрой организации и экономики фармации Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва;

Е.В. Герасимова, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», Москва;

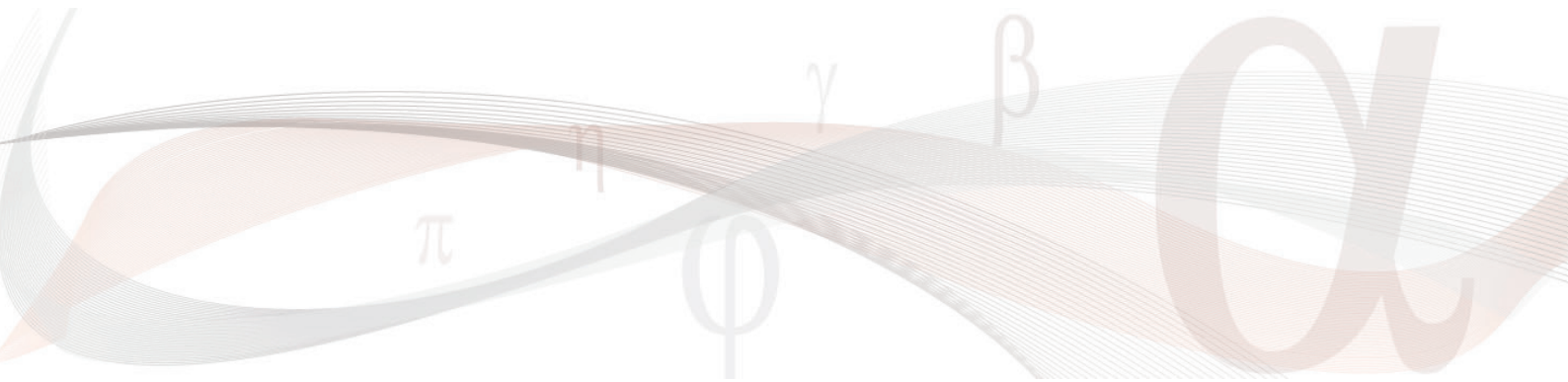
Л.А. Лобутева, к.ф.н., доцент кафедры организации и экономики фармации Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва;

В.С. Полякова, студент 5-го курса Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва;

Т.В. Попкова, д.м.н., начальник отдела системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», Москва;

А.М. Лиля, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», главный внештатный специалист-ревматолог МЗ РФ, заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, заслуженный врач РФ.

Для контактов: Герасимова Дарья Александровна, e-mail: gerasimova_d_a@staff.sechenov.ru



СИБИРСКАЯ ЯЗВА: ЭПИЗООТОЛОГО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В МИРЕ, СТРАНАХ ПОСТСОВЕТСКОГО ПРОСТРАНСТВА И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2017–2022 ГГ.

УДК 616.9:579.852.11
3.2.2 — эпидемиология
Поступила 20.07.2023

З.Ф. Дугаржапова, Е.В. Кравец, М.А. Ивачева, С.В. Балахонов

ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора, Иркутск

Цель исследования — анализ эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по сибирской язве в мире, странах постсоветского пространства и Российской Федерации в 2017–2022 гг.

Материалы и методы. Использованы данные ежемесячного мониторинга по заболеваниям сибирской язвой диких и сельскохозяйственных животных (СХЖ), людей, сообщения Всемирной организации по охране здоровья животных (OIE), Информационно-аналитического центра Россельхознадзора, ProMEDmailPost и ВОЗ (www.who.int), Роспотребнадзора, публикации.

Результаты. За исследуемый период в 63 странах заболело более 8,9 тыс. голов животных и 4,5 тыс. человек. Наибольшее эпизоотолого-эпидемиологическое неблагополучие по сибирской язве отмечается в Китае и Зимбабве. В странах постсоветского пространства наиболее неблагоприятная ситуация сложилась в Кыргызстане, Казахстане и Грузии. В трех субъектах Северо-Кавказского и Сибирского федеральных округов РФ заболели 11 голов СХЖ и 17 человек. Болеют сельские жители, мужчины. Преобладают контактный путь передачи возбудителя инфекции и кожная форма болезни. Клинический диагноз сибирской язвы у пациентов подтвержден положительными результатами лабораторных исследований клинического материала, из материала от животных изолирована культура *Bacillus anthracis*.

Заключение. Анализ эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по сибирской язве в мире, странах постсоветского пространства и Российской Федерации в 2017–2022 гг. показал, что основными причинами заболевания населения сибирской язвой в мире остаются вынужденный убой больных и разделка туш павших животных, употребление в пищу мяса и субпродуктов. На снижение трансконтинентального характера распространения сибирской язвы повлияла пандемия COVID-19. В целях профилактики сибирской язвы необходимо контролировать исполнение требований ветеринарных и санитарно-эпидемиологических правил; обеспечивать высокий уровень охвата специфической вакцинацией СХЖ; проводить ветеринарный предубойный осмотр, надзор за вынужденным убоем СХЖ и реализацией мяса и мясопродуктов; осуществлять разъяснительную работу среди населения.

Ключевые слова: сибирская язва; ситуация; эпизоотия; *Bacillus anthracis*.

THE ANTHRAX: EPIZOOTIC AND EPIDEMIOLOGICAL SITUATION IN THE WORLD AND RUSSIAN FEDERATION DURING 2017–2022

Z.F. Dugarzhapova, E.V. Kravets, M.A. Ivacheva, S.V. Balakhonov

Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor, Irkutsk

The aim of the study is to analyze the epizootiological and epidemiological situation regarding anthrax in the world, post-Soviet countries and the Russian Federation in 2017–2022.

Materials and methods. Data from monthly monitoring of anthrax diseases in wild and farmed animals (WFA), humans, reports from the World Organization for Animal Health (WOAH founded as OIE), Information and Analytical Center of Rosselkhoznadzor, ProMEDmailPost and WHO (www.who.int), Rospotrebnadzor, publications were used.

Results. During the study period, more than 8.9 thousand animals and 4.5 thousand people fell ill in 63 countries. The greatest epizootiological and epidemiological problems with anthrax are observed in China and Zimbabwe. In the countries of the post-Soviet space, the most unfavorable situation has developed in Kyrgyzstan, Kazakhstan and Georgia. In three subjects of the North Caucasus and Siberian federal districts of the Russian Federation, 11 animals and 17 people fell ill. The male villagers fall ill. The contact route of transmission of the infectious agent and the skin form of the disease predominate. The clinical diagnosis of anthrax in patients was confirmed by positive results of laboratory tests of clinical material; a *Bacillus anthracis* culture was isolated from animal material.

Conclusion. The analysis of the epizootiological and epidemiological situation regarding anthrax in the world, post-Soviet countries and the Russian Federation in 2017–2022 showed that the main causes of anthrax in the world remain the forced slaughter of diseased farm animals and cutting up the carcasses of dead farm animals, eating their meat and offal. The reduction in the transcontinental nature of the spread of anthrax was influenced by the COVID-19 pandemic. In order to prevent anthrax, it is necessary to monitor compliance with the requirements of veterinary and sanitary-epidemiological rules, ensure a high level of coverage of specific vaccinations for farm animals, carry out veterinary pre-slaughter inspection, supervision over the forced slaughter of livestock and the sale of meat and meat products and carry out educational work among the population.

Key words: anthrax; situation; epizootic; *Bacillus anthracis*.

ВВЕДЕНИЕ

Сибирская язва встречается во многих странах мира, однако гиперэндемичными по этой особо опасной нозологии остаются страны Африканского и Азиатского континентов. В последние десятилетия сибиреязвенная инфекция чаще отмечается на засушливых землях и в местах с умеренным климатом Евразии, Африки и Северной Америки [1]. В 2000–2012 гг. в странах Европы регистрировались случаи заболевания людей после парентерального введения контаминированных наркотических средств [2, 3]. В 2016 г. зафиксирована крупнейшая эпизоотия сибирской язвы среди северных оленей на Ямале; заболели 36 человек. Причинами активизации инфекции на моровых полях стали аномальные погодные изменения и климатические условия на севере России [4]. В 2020–2023 гг. в мире прошла пандемия новой коронавирусной инфекции. Введение и действие жестких ограничительных мероприятий снизило объемы грузоперевозок и пассажиропотоки активного населения.

Цель исследования — анализ эпизоотологи-

эпидемиологической ситуации по сибирской язве в мире, странах постсоветского пространства и Российской Федерации в 2017–2022 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по сибирской язве за период с 2017 по 2022 г. проведен на основании данных ежемесячного мониторинга ФКУЗ ИркутскНИПЧИ по заболеваниям сибирской язвой диких и сельскохозяйственных животных (СХЖ), а также людей. Для сбора сведений в мире, приграничных странах и федеральных округах (ФО) Российской Федерации использованы сообщения Всемирной организации по охране здоровья животных (OIE), Информационно-аналитического центра Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору (Россельхознадзор) (<https://fsvps.gov.ru/ru/iac/messages>), информационные данные «ProMEDmailPost» (www.promedmail.org) и ВОЗ (www.who.int) [5], официальных сайтов, статистических и отчетных форм Роспотребнадзора; сведения отчетных форм и учетной документации по заболеваниям животных Департамента вете-

ринарии РФ; референс-центра по сибирской язве на базе Ставропольского научно-исследовательского противочумного института (Ставропольский НИПЧИ) Роспотребнадзора, публикации в научных журналах.

При расчетах количества и долей заболевших сибирской язвой СХЖ и людей в странах постсоветского пространства и РФ данные соответственно распределены по континентальному местоположению стран и территории федеральных округов в Азии и Европе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ситуация в мире. При сборе сведений и анализе эпизоотической ситуации по сибирской язве с 2017 по 2022 г. установлено, что в 63 странах заболело более 8937 голов животных. Эпизоотическое неблагополучие во многих странах обусловлено вспышками сибирской язвы на гиперэндемичных и эндемичных территориях среди как сельскохозяйственных, так и диких животных.

Наибольшее количество заболевших животных (рис. 1) отмечалось в Африке и Азии: 48,6 и 35,0% общемирового количества. В видовой структуре заболевших животных в мире доминировал крупный рогатый скот (КРС) ввиду преобладания этого вида скота среди СХЖ. Эпизоотии сибирской язвы среди диких животных отмечались у гиппопотамов (Замбия, Намибия), газелей Гранта (Танзания), слонов и диких кабанов (Индия, Ботсвана), носорогов (Непал), зубров (Канада), бегемотов (Малави). Семь вспышек болезни диких животных различных видов произошли в 2017 г. в Национальном парке Крюгера (ЮАР).

За исследуемый период в 63 странах заболело 4509 человек. Максимальное количество заболевших сибирской язвой людей зарегистрировано в эпизоотически-неблагополучных странах Африки (см. рис. 1), что составляет 47,5 и 51,0% общемирового количества случаев соответственно.

В 22 странах Африканского континента сибирская язва отмечалась у 4347 голов животных и 2141 человека. Согласно данным Африканского бюро ВОЗ, наибольшее количество эпизодов сибирской язвы зарегистрировано в Зимбабве — более 200 случаев заболеваний животных и более 1,6 тыс. человек. Длительная эпизоотия сибирской язвы с мая 2019 по декабрь 2022 г. затронула семь провинций. Известно, что в 2020 г. заболели 1555 человек, из них три случая завершились летальными исходами.

Ежегодно случаи сибирской язвы регистрировались в Кении, Уганде и Буркина-Фасо. В четырех западных округах Уганды в 2017–2018 гг. пало более 1000 голов скота и отмечено свыше 230 случаев сибирской язвы среди людей. В 2019–2020 гг. после употребления мяса павших животных заболели девять человек, трое умерли. На востоке Уганды

в 2021 г. зафиксирован падеж, по меньшей мере, 15 голов КРС и заболевание 19 человек с одним летальным исходом, а в 2022 г. пали 65 голов КРС и заболел 51 человек. По этим же причинам на западе страны у 20 человек диагностирована кожная, а у одного — желудочно-кишечная форма заболевания.

Эпизоотии сибирской язвы зарегистрированы в Афганистане в 2017 г. (648 голов мелкого рогатого скота, МРС) и 2019 г. (775 голов МРС). За время одной вспышки в Эритрее заболели и пали 685 голов КРС (2017 г.). В Папуа — Новой Гвинее в течение двух месяцев 2018 г. сибирской язвой заболело 600 голов свиней.

В девяти странах (Ангола, Конго, Сьерра-Леоне, Эфиопия, Южный Судан и других) инфекция зарегистрирована однократно, причем в четырех странах (Мали, Сенегал, Чад, Либерия) заболевания людей не зафиксированы.

По данным нашего мониторинга, ситуация по сибирской язве остается напряженной в Азии; без учета стран постсоветского пространства и России в 14 странах континента за период 2017–2022 гг. отмечались заболевания 2936 голов скота и 2152 человек; наиболее неблагополучным по сибирской язве является Китай. В пяти странах (Афганистан, Бангладеш, Бутан, Пакистан и Непал) сведений о заболевших людях выяснить не удалось.

Всего за шестилетний период в Китае сибирской язвой заболели 1912 человек, наибольшая доля вспышек и числа заболевших людей пришлось на запад и северо-восток страны — провинции Ганьсу, Сычуань и Цинхай. Известно, что за период 2018–2021 гг. во время 53 вспышек отмечались заболевания 296 голов скота, а в 2022 г. — около 30 голов СХЖ. В 2020 г. во Внутренней Монголии произошла эпизоотия сибирской язвы среди КРС. В 2021 г. в 18 провинциях заболели 387 человек, в провинции Хэбэй отмечалась легочная форма сибирской язвы после контакта с больным домашним скотом. Во время вспышки в провинции Шаньдун кожной формой сибирской язвы заболели 13 человек, участвовавших в вынужденном убою больных животных, разделке и транспортировке туш. При лабораторных исследованиях проб окружающей среды выделены фрагменты ДНК и изолирована культура *B. anthracis* [6, 7]. Заболевания преобладали у мужчин 25–49 лет, занимающихся животноводством. По данным Тяньцзиньского центра по контролю и профилактике заболеваний, в 2022 г. в Китае сибирской язвой заболели 352 человека, наибольшее количество случаев отмечалось в июле (64) и августе (73) [8].

В Индии в 2017 г. в штатах Андхра-Прадеш и Одисса зарегистрированы вспышки сибирской язвы среди КРС, МРС и слонов. В мае 2020 г. во время эпизоотии заболели и пали МРС, КРС, в том числе митхуны. В 2018, 2021–2022 гг. в основном поражался КРС. За шестилетний период после употребления в пищу



Рис. 1. Распределение случаев сибирской язвы среди животных и людей в мире за 2017–2022 гг. А — число зарегистрированных случаев среди животных и людей по континентам (абс. число); Б и В — удельный вес случаев сибирской язвы животных и людей в мире (%)

мяса павших животных отмечались заболевания 88 человек, в том числе восемь человек скончались с желудочно-кишечной формой заболевания [9].

Вспышки сибирской язвы периодически возникают в Турции. Так, в 2018 г. в Стамбуле госпитализированы не менее 30 человек в связи с подозрением на сибирскую язву, у шести человек, контактировавших с мясом больных животных, выявлены кожные аффекты, схожие с клиническими проявлениями сибиреязвенной инфекции. В августе 2020 г. сообщалось о заболевших сибирской язвой людях в провинции Трабзон (г. Сюрмене) после употребления говядины [10]. В 2022 г. житель г. Элязыг заболел после употребления в пищу мяса из мясной лавки.

По данным Национального центра зоонозных болезней, в Монголии за период 2017–2022 гг. в двух аймаках сибирской язвой заболели 140 голов СХЖ и два человека. В 2017 г. на северо-западе Монголии

в аймаке Увс сибирская язва отмечалась у 103 голов СХЖ и одного человека. В 2018 г. там же были зарегистрированы заболевания 27 голов СХЖ [11], а в сомонах Буянт и Жаргалант аймака Ховд заболели и пали девять голов: пять МРС и четыре КРС [12]. В июне 2022 г. в сомоне Ундурхангай после контакта с больным животным заболел скотовод.

Из стран Северной и Южной Америки сибирская язва зарегистрирована в Канаде и США, Парагвае, Аргентине, Гаити, Мексике, где известно о заболевании 399 голов животных, что в 10,9 и 6,4 раза меньше, чем в Африке и Азии соответственно. В 2019 г. в странах Южной Америки сложились наиболее благоприятные погодные условия для инфицирования животных, когда после влажной зимы последовало засушливое лето, и споры возбудителя сибирской язвы оказались на поверхности почвы. Также не исключается роль трансмиссивного пути передачи

возбудителя инфекции ввиду высокой численности популяции кровососущих насекомых.

В Европе, без учета стран постсоветского пространства и России, зафиксированы спорадические случаи заболевания людей сибирской язвой: в десяти государствах заболели 212 голов СХЖ и пострадали 28 человек. Ежегодно случаи сибирской язвы отмечались во Франции и Румынии, в 2017–2022 гг. заболели 57 и 9 голов СХЖ соответственно. Во Франции заболевания людей не зарегистрированы, а в Румынии в 2017 г. отмечено шесть случаев и в 2022 г. — один. Единичные случаи сибирской язвы среди КРС в Швейцарии (2017 г. — два), Венгрии (2019 г. — один) и Германии (2021 г. — один) не повлекли заболевания людей. В 2021 г. в 24 очагах трех провинций Испании заболело и пало 142 КРС, по пять голов свиней и лошадей, в 2022 г. в двух провинциях отмечен падеж МРС (33) и КРС (4).

В ранее благополучной по сибирской язве Австралии сибирская язва в рассматриваемый период встречалась ежегодно, всего зарегистрированы заболевания 817 голов СХЖ. В 2017 г. было пять эпизоотических очагов в трех штатах, где пало 213 животных: в Новом Южном Уэльсе — 32 МРС, Виктории — 61 МРС, Квинсленде — 120 КРС. В 2018 г. произошла вспышка среди МРС в штате Виктория, и 80 КРС заболели в штате Квинсленд. В 2019 г. в двух штатах Зеленого континента сибирская язва обнаружена у 304 голов мелкого рогатого скота. Единичные вспышки сибирской язвы отмечались в 2021 г. (один КРС) и в 2022 г. (один КРС).

Ситуация на постсоветском пространстве. Эпизоотии и спорадические случаи сибирской язвы среди СХЖ наблюдались в девяти странах постсо-

ветского пространства, где за исследуемый период заболели 215 голов животных и 171 человек, что составляет 2,4 и 3,8% от общемирового количества (рис. 2). Наиболее неблагоприятная эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация складывалась в Казахстане, Кыргызстане, Армении, Азербайджане и Грузии. В Узбекистане вспышка сибирской язвы отмечалась только в 2017 г. В Молдове и странах Прибалтики ситуация по сибирской язве благополучная.

В Кыргызстане сибирская язва зарегистрирована в традиционно неблагоприятных по этому заболеванию Нарынской, Джалал-Абадской, Ошской и Таласской областях, где болезнь проявляется практически ежегодно. За шестилетний период зарегистрированы заболевания 18 голов СХЖ и 61 человека. Летом 2018 г. в Джалал-Абадской и Ошской областях после вынужденного убоя КРС отмечались вспышки с количеством заболевших 13 и 12 человек. В 2019 г. зафиксированы вспышки в Джалал-Абадской и Чуйской областях — по одному случаю заболевания КРС и человека. В 2020 г. сибирская язва диагностирована у 12 человек: в Джалал-Абадской области в двух очагах заболели семь человек, в Ошской и Нарынской областях — по два человека. В 2021 г. — в Джалал-Абадской (три вспышки — семь человек) и Ошской (одна вспышка — восемь человек) областях. В 2022 г. кожная форма болезни установлена у семи жителей Таласской и Баткенской областей [13, 14].

В Казахстане практически ежегодно регистрируются спорадические случаи заболевания людей и животных [15]. Эпизоотолого-эпидемиологическое неблагополучие отмечалось в Акмолинской, Жам-

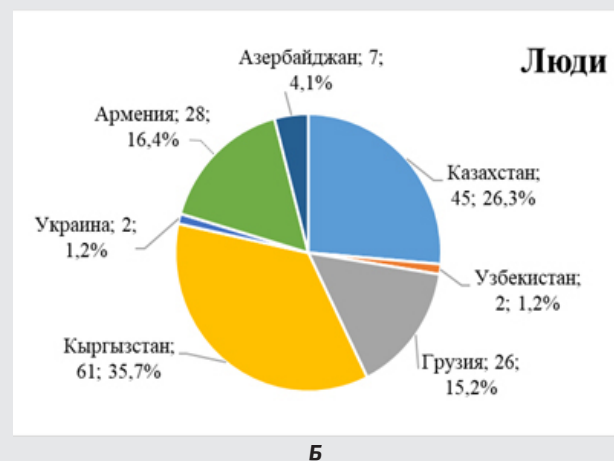
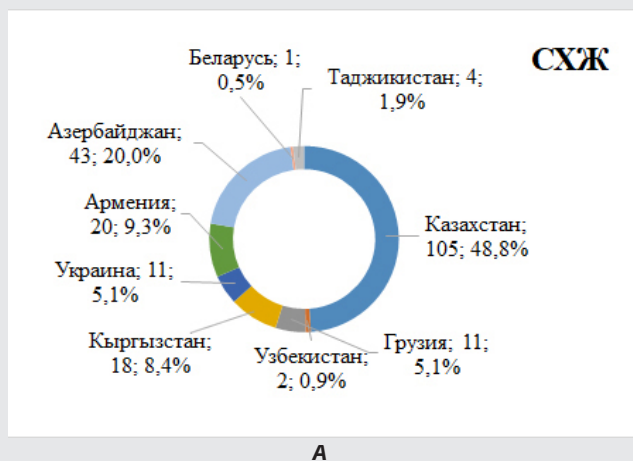


Рис. 2. Удельный вес заболевших сибирской язвой сельскохозяйственных животных (СХЖ) (А) и людей (Б) в странах постсоветского пространства в 2017–2022 гг.

былской, Северо-Казахстанской, Восточно-Казахстанской, Костанайской и Туркестанской областях, г. Шымкенте [16]. Основными причинами вспышек болезни являются контакты с больными животными при их вынужденном убое, разделке мяса и мясопродуктов. В 2019 г. в Аршалинском районе Акмолинской области заболели две головы КРС и пять человек. При анализе вспышки исследователями не исключался вынос спор сибирской язвы на поверхность из глубоких слоев почвы за счет роста популяции грызунов, что удостоверялось наличием многочисленных нор на территории пастбища. Вероятность трансмиссивного заражения животных подтверждена увеличением жалящих насекомых в период вспышки [17]. В 2022 г. заболевание сибирской язвой выявлено в сентябре на ферме в с. Спасное Федоровского района Костанайской области Казахстана, когда пала одна голова КРС.

В Украине в 2017–2022 гг. ежегодно отмечались вспышки сибирской язвы, всего зарегистрированы заболевания 11 голов СХЖ и двух человек. В 2018 г. сибирской язвой заболел и умер один человек. В 2020 г. также заболел один человек. Основной причиной заболевания людей стал вынужденный убой КРС. В 2022 г. заболели и пали шесть голов СХЖ.

Из стран Закавказья наиболее сложная эпидемиологическая ситуация сложилась в Грузии. В 2017 г. в стране заболел 21 человек, двое умерли. В Аджарии ввиду позднего обращения за медицинской помощью летальным исходом завершился случай кожной формы сибирской язвы, в анамнезе — контакт с больным скотом. В г. Потти на шестые сутки после госпитализации умер человек, больной орофарингеальной формой. Заражение произошло после употребления термически необработанного мясного фарша, приобретенного на местном рынке. Диагноз подтвержден обнаружением ДНК и выделением культуры *B. anthracis* в бронхиальном аспирате больного [18]. По данным OIE, в 2018 г. в Грузии отмечались четыре вспышки сибирской язвы среди СХЖ, всего заболели три головы КРС и одна лошадь. В г. Потти кожной формой сибирской язвы после разделки мяса домашнего скота заболели три человека. В 2020 г. отмечались случаи сибирской язвой у КРС и двух человек, причем у одного из пациентов диагностирована и новая коронавирусная инфекция. В августе 2022 г. на востоке Грузии, в регионе Квемо-Картли от сибирской язвы пали две головы КРС.

В Армении в августе 2019 г. во время двух вспышек сибирской язвы заболели 16 человек, заражение произошло в процессе убоя и разделки мяса КРС. В 2021 г. в Гехаркуникской области пало пять голов КРС и две головы МРС, заболели три человека, в Ширакской области пали шесть голов КРС и шесть голов МРС.

В Азербайджане в 2019 г. отмечены две вспышки сибирской язвы, заболели четыре человека. В 2020 г.

в четырех районах фиксировались случаи сибирской язвы: в Шамкирском и Бейлганском пали по одной овце, в Шекинском — две головы МРС, в Зердабском — падеж одной головы КРС и четырех голов МРС. В 2021 г. в трех эпизоотических очагах заболели семь голов МРС и 21 КРС. В июле 2022 г. заболели и пали восемь голов КРС из фермерского хозяйства села Хаджаллы. В сентябре того же года после вынужденного убоя коровы заболели шесть жителей села Пиядалар Бардинского района. С клиническими проявлениями в виде ран на кистях и предплечьях больные госпитализированы, диагноз сибирской язвы лабораторно подтвержден у трех человек.

В Российской Федерации за период 2017–2022 гг. эпизоотологическое и эпидемиологическое неблагополучие по сибирской язве отмечалось только в Северо-Кавказском и Сибирском федеральных округах (ФО), причем в 2017 г. заболевания животных и людей в стране не зарегистрированы. С 2018 по 2022 г. сибирской язвой в восьми стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктах (СНП) двух ФО заболели 11 голов КРС и 17 человек. Заболевания сибирской язвой наблюдались у взрослых лиц мужского пола (94,1%) трудоспособного возраста 30–49 лет, сельских жителей (100%). Основным путем передачи инфекции оказался контактный при вынужденном убое и разделке туш больных животных (100%). По клиническим проявлениям у всех больных отмечалась кожная форма болезни (100%), летальные исходы не зарегистрированы (см. таблицу).

Из восьми СНП, в которых сибирская язва зарегистрирована за период 2018–2022 гг., эпизоотические очаги выявлены впервые в трех пунктах: местности Кудук и Даг-Эдээ Республики Тыва, село Гимры Республики Дагестан. На основании данных Справочника неблагополучных по сибирской язве пунктов РСФСР (1976) и Кадастра стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов РФ (2005) установлено, что наиболее короткий интервал эпизоотической активности в один год отмечался в СНП Какашура Республики Дагестан (2021 и 2022 гг.), самый длительный — 74 года в СНП Какамахи Республики Дагестан (1848 и 2020 гг.). Наибольшая кратность эпизоотических проявлений с момента первой официальной регистрации отмечалась в двух пунктах — Хонделен Республики Тыва и Изобильное Ставропольского края, где заболевание сибирской язвой у животных зарегистрировано шестикратно.

В Северо-Кавказском ФО неблагополучие по сибирской язве отмечалось в двух субъектах — Республике Дагестан и Ставропольском крае [19–20]. В Дагестане за период 2018–2022 гг. сибирская язва фиксировалась ежегодно в центральной части, всего заболели 7 голов КРС и 14 человек. В феврале 2018 г. в Унцукульском районе заболели одна голова КРС и один человек, в октябре 2019 г. в Новолакском районе отмечалось заболевание одной головы КРС

**Заболевания сибирской язвой сельскохозяйственных животных (СХЖ)
и людей в федеральных округах РФ в 2017–2022 гг. (абс. число)**

Фед. округ	2017 г.		2018 г.		2019 г.		2020 г.		2021 г.		2022 г.		Итого	
	СХЖ	люди	СХЖ	люди	СХЖ	люди	СХЖ	люди	СХЖ	люди	СХЖ	люди	СХЖ	люди
ПФО	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
СФО	–	–	3	2	–	–	–	–	1	1	–	–	4	3
ЦФО	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ЮФО	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
СКФО	–	–	1	1	2	5	1	5	1	1	2	2	7	14
УФО	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
РФ	–	–	4	3	2	5	1	5	2	2	2	2	11	17

и четырех человек. Затем в 2020–2022 гг. в соседних селах Карабудахкентского района, расположенных по разные стороны пастбищных угодий, зарегистрированы заболевания трех голов КРС и семи человек. В Ставропольском крае случаи сибирской язвы отмечались в декабре 2019 и июне 2022 г. в Изобильненском районе, где после кулинарной обработки мяса заболели две женщины.

В азиатской части Российской Федерации сибирская язва отмечалась в Республике Тыва Сибирского ФО. В июле 2018 г. в Барун-Хемчикском районе произошла вспышка сибирской язвы, во время которой зарегистрированы заболевания трех голов КРС и двух человек. Через сутки после обращения за медицинской помощью больные госпитализированы с подозрением на сибирскую язву. В эпиданамнезе у мужчин — вынужденный убой заболевшего бычка. Клинический диагноз кожной формы сибирской язвы у пациентов подтвержден детекцией ДНК *B. anthracis* в материале кусочков струпов и отделяемых фурункулов.

При лабораторном исследовании в пробе легкого КРС обнаружен антиген возбудителя сибирской язвы и выявлена его ДНК, изолирована чистая культура *B. anthracis*. Культуры возбудителя сибирской язвы изолированы также из проб ушей двух других павших животных. В пробах почвы трех эпизоотических очагов сибирской язвы обнаружена ДНК *B. anthracis*. Достоверно установлено место вынужденного убоя бычка с остатками кишечной массы животного, подтвержденное положительными результатами ПЦР в пробах почвы. Активизации почвенного очага способствовали сезонные природно-климатические условия, благоприятные для перехода вегетации сибиреязвенного микроба: теплый влажный июнь–июль 2018 г. с дневными температурами до +42°C и обильными ливневыми осадками. К возникновению другого эпизоотического очага привело соседство пастбищ и мест водопоя.

В 2021 г. на западе Республики Тыва после вынужденного убоя больной коровы заболел мужчина [19]. Культура *B. anthracis* выделена из материала легких, печени и сердца КРС, ДНК сибиреязвенного микроба обнаружена в пробах мяса и мясных продуктов. В пробе струпа больного детектирована ДНК, в последующем выделена культура *B. anthracis*, в сыроворотке крови обнаружены специфические антитела.

Во время обеих вспышек для ликвидации и локализации очага сибирской язвы проведен комплекс профилактических противозооотических и противоэпидемических мероприятий.

Изучение биологических и молекулярно-генетических свойств штаммов сибирской язвы, выделенных в Республике Тыва, показало, что они обладают типичными культурально-морфологическими и биохимическими свойствами, набором основных детерминант патогенности (pXO1+/pXO2+), и высоковирулентны для лабораторных животных. Согласно филогенетическому анализу, штаммы принадлежат к группе V.Br.002 главной генетической линии V.

Диагноз сибирской язвы у людей установлен на основании данных эпидемиологического анамнеза, характерной клинической картины болезни и положительных результатов исследований проб клинического и биологического материалов, объектов окружающей среды. Лабораторные исследования на сибирскую язву проводились специалистами Дагестанской и Тувинской противочумных станций, Иркутского и Ставропольского научно-исследовательских противочумных учреждений Роспотребнадзора, бактериологических лабораторий учреждений ветеринарии трех субъектов страны.

За 2018–2022 гг. из проб клинического материала больных людей выделена ДНК сибиреязвенного микроба (100%), в 2019, 2021, 2022 гг. из содержимого язвы, струпов больных изолирована культура *B. anthracis*. Во время всех вспышек при исследовании материала КРС — источников инфекции в пробах

мяса и мясopодуктов обнаружена ДНК и выделена культура *B. anthracis*. При исследовании объектов окружающей среды ДНК *B. anthracis* детектирована в пробах почвы Республики Тыва, а культура изолирована из почвы Республики Дагестан. В Ставропольском крае в смывах с поверхности стола удалось выделить культуру сибиреязвенного микроба.

В референс-центре по мониторингу за возбудителем сибирской язвы (ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора) проведены исследования и получены положительные результаты на наличие специфических антител в сыворотке крови больного из Республики Дагестан непрямым методом флуоресцирующих антител, аллергодиагностического теста с сибиреязвенным аллергеном *in vitro* методом проточной цитометрии. Выделенные штаммы *B. anthracis* идентифицированы, филогенетический анализ данных полногеномного секвенирования показал их генетическое родство со штаммами, ранее выделенными на этих же территориях.

В мире соотношение пораженных сибирской язвой животных (8937) и больных людей (4509) за 2017–2022 гг. составило 2:1, что ниже показателя периода 2011–2017 гг. — 3:1 [3]. За шестилетний период при высоком количестве заболевших животных на Американском (399 голов) и Австралийском (817 голов) континентах не зарегистрированы случаи заболевания людей, что свидетельствует о настороженности и оперативной диагностике заболевания, а также о своевременном проведении профилактических мероприятий. В Африке (2:1) и Азии (1,4:1) контакты людей с больными животными значительно уменьшились, передача и обмен продуктами животного происхождения сократились, особенно в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Кроме того, во время пандемии COVID-19 отмечается снижение трансконтинентального характера распространения сибирской язвы ввиду закрытия государственных границ, прекращения авиасообщений между странами, сокращения пассажиропотоков и уменьшения грузоперевозок. Постепенное возобновление миграционной активности населения, торговли сырьем животного происхождения и продуктами питания неизбежно приведет к угрозе распространения ряда инфекционных болезней, в том числе и сибирской язвы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За период 2017–2022 гг. в 63 странах мира сибирской язвой заболело более 8,9 тыс. голов животных и 4,5 тысяч человек. Наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация сложилась в Китае и Зимбабве, из стран постсоветского пространства — в Кыргызстане, Казахстане и Грузии. В трех субъектах Российской Федерации в основном болели сель-

ские жители мужского пола (94,1%). Преобладали контактный путь передачи возбудителя инфекции (76,9%) и кожная форма болезни (100%). Основными причинами заболевания населения сибирской язвой в мире остаются вынужденный убой больных и разделка туш павших животных, употребление в пищу мяса и субпродуктов. Пандемия COVID-19 вызвала сокращение трансконтинентального характера распространения сибирской язвы.

В целях профилактики сибирской язвы необходимы мероприятия мониторинга, контроль за исполнением требований ветеринарных и санитарно-эпидемиологических правил; высокий уровень охвата специфической вакцинацией сельскохозяйственных животных; ветеринарный предубойный осмотр, надзор за вынужденным убоем сельскохозяйственных животных и реализацией мяса и мясopодуктов; разъяснительная работа среди населения.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Carlson C.J., Kracalik I.T., Ross N., Alexander K.A., Hudh-Jones M.E., Fegan M., Elkin B.T., Epp T., Shury T.K., Zhang W., Bagirova M., Getz W.M., Blackburn J.K. The global distribution of *Bacillus anthracis* and associated anthrax risk to humans, livestock and wildlife. *Nat Microbiol* 2019; 4(8): 1337–1343, <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0435-4>.
2. Супотницкий М.В. Героиновая сибирская язва в Шотландии и Германии. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2011; 1: 40–44. Supotnitskiy M.V. Heroin anthrax in Scotland and Germany. Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie 2011; 1: 40–44.
3. Дугаржапова З.Ф., Гольдапель Э.Г., Чеснокова М.В., Косилко С.А., Балахонov С.В. Сибирская язва: эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация в мире, странах постсоветского пространства и Российской Федерации в 2011–2016 гг. *Медицинский альманах* 2017; 4: 97–101. Dugarzhapova Z.F., Goldapel E.G., Chesnokova M.V., Kosilko S.A., Balakhonov S.V. Siberian plague: epizootological and epidemiological situation in the world, post-soviet countries and the Russian Federation in 2011–2016. *Medicinskij al'manah* 2017; 4: 97–101.
4. Попова А.Ю., Куличенко А.Н. Опыт ликвидации вспышки сибирской язвы на Ямале в 2016 году. Ижевск: Принт-2; 2017. Popova A.Yu., Kulichenko A.N. Opyt likvidatsii vspyshki sibirskoy yazvy na Yamale v 2016 godu [The experience of eliminating the outbreak of anthrax in Yamal in 2016]. Izhevsk: Print-2; 2017.
5. World Health Organization Anthrax. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/351992/OEW07-0713022022.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
6. Yu X., Fang M., Wang S., Li Z., Cheng L., Liu Z., Zhang D., Dong D., Kou Z. Investigation on an outbreak of cutaneous anthrax in a county of Shandong Province, China, 2021. *BMC Infect Dis* 2022; 22(1): 875, <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07802-8>.
7. Zhang H., Zhang E., Guo M., He J., Li W., Wei J. Epidemiological characteristics of human anthrax — China, (2018–2021). *China CDC Wkly* 2022; 4(35): 783–787, <https://doi.org/10.46234/ccdcw2022.165>.

8. Epidemic situation in China on infectious diseases subject to notification in 2022. Information by month. URL: [https://www.cdctj.com.cn/system/2022/12/28/030099083.shtml#:~:text="](https://www.cdctj.com.cn/system/2022/12/28/030099083.shtml#:~:text=)

9. Anthrax — India (05): (TN) elephant. 13 Aug 2021. Archive number: 20210813.8593508. URL: <https://promedmail.org/promed-posts/>.

10. Anthrax — Turkey: (TB) cattle, human, susp. 19 Aug 2020. Archive number: 20200819.7696059. URL: <http://promed-mail.promedmail.org/ru>.

11. Enkhzaya J., Suvdaa Sh., Delgermaa B. Epidemiology of human cases of anthrax in Uvs province (2004–2018). In: 23rd international scientific conference "Current issues on zoonotic diseases". Ulaanbaatar; 2019; p. 13–18.

12. Amarsanaa Ts., Munguntsetseg J. Situation of human and animal anthrax cases in Khovd province. In: 23rd international scientific conference "Current issues on zoonotic diseases". Ulaanbaatar; 2019; 148–153.

13. Anthrax — Kyrgyzstan (03): (OH) human, livestock. 15 Aug 2018. Archive number: 20180815.5968018. URL: <http://www.promedmail.org/index.php>.

14. Департамент профилактики заболеваний и Госсанэпиднадзора министерства здравоохранения Кыргызской республики. Обзор инфекционной и паразитарной заболеваемости за январь — март 2020–2021 гг. в Кыргызской республике. URL: <https://dgsen.kg/wp.content/uploads/2021/03/3-Mart.pdf>. Department of Disease Prevention and State Sanitary Supervision of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. *Obzor infektsionnoy i parazitarnoy zabolevaemosti za yanvar' — mart 2020–2021 gg. v Kyrgyzskoy respublike* [Review of infectious and parasitic morbidity in January — March 2020–2021 in the Kyrgyz Republic]. URL: <https://dgsen.kg/wp.content/uploads/2021/03/3-Mart.pdf>.

15. Лухнова Л.Ю., Избанова У.А., Сансызбаев Е.Б., Мека-Меченко Т.В., Суших В.Ю. Обзор эпидемической, эпизоотической ситуации по сибирской язве в Казахстане, ближнем и дальнем зарубежье. *Медицина (Алматы)* 2018; 6: 40–47. Lukhnova L.Yu., Izbanova U.A., Sansyzbayev Ye.B., Meka-Mechenko T.V., Suschikh V.Yu. Review of epidemic, epizootic situation on splenic fever in Kazakhstan, neighbouring countries and beyond. *Meditina (Almaty)* 2018; 6: 40–47.

16. Лухнова Л.Ю., Избанова У.А., Мека-Меченко Т.В. Сибирская язва на территории республики Казахстан в 1999–2020 годах. Эпидемиологическая ситуация. *Национальные приоритеты России* 2021; 3: 192–196. Lukhnova L.Y., Izbanova U.A., Meka-Mechenko T.V. Anthrax in the territory of the republic of Kazakhstan 1999–2020, epidemiological situation. *Natsional'nye prioritety Rossii* 2021; 3: 192–196.

17. Суших В.Ю., Юсупов М.Р., Дюсенов С.М., Канатов Б., Каримов А.А. Анализ вспышки сибирской язви на территории Акмолинской области Казахстана. *Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии* 2023; 1: 48–50. Sushchikh V.Yu., Yusupov M.R., Dyusenov S.M., Kanatov B., Karimov A.A. Analysis

of the anthrax outbreak in the Akmola region of Kazakhstan. *Normativno-pravovoe regulirovanie v veterinarii* 2023; 1: 48–50.

18. Рязанова А.Г., Семенова О.В., Еременко Е.И., Аксенова Л.Ю., Буравцева Н.П., Головинская Т.М., Куличенко А.Н. Эпидемиологическая и эпизоотологическая обстановка по сибирской язве в 2017 г., прогноз на 2018 г. *Проблемы особо опасных инфекций* 2018; 1: 63–65, <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-1-63-65>. Ryazanova A.G., Semenova O.V., Eremenko E.I., Akseanova L.Yu., Buravtseva N.P., Golovinskaya T.M., Kulichenko A.N. Epidemiological and epizootiological situation on anthrax in 2017, forecast for 2018. *Problemy osobo opasnykh infektsii* 2018; 1: 63–65, <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-1-63-65>.

19. Россельхознадзор. Эпизоотическая ситуация в Российской Федерации. 2022 год (II квартал). URL: https://fsvps.gov.ru/sites/default/files/files/iac/epizooticheskaya_situatsiya_v_rossiyskoy_fderacii_2022_god_ii_kvartal.pdf. Rosselkhoz nadzor. *Epizooticheskaya situatsiya v Rossiyskoy Federatsii. 2022 god (II kvartal)* [The epizootic situation in the Russian Federation. 2022 (II quarter)]. URL: https://fsvps.gov.ru/sites/default/files/files/iac/epizooticheskaya_situatsiya_v_rossiyskoy_fderacii_2022_god_ii_kvartal.pdf.

20. Россельхознадзор. Эпизоотическая ситуация в Российской Федерации. 2021 год. URL: https://fsvps.gov.ru/sites/default/files/files/iac/2022/2021_31_12_godovoy_otchet.pdf. Rosselkhoz nadzor. *Epizooticheskaya situatsiya v Rossiyskoy Federatsii. 2021 god* [The epizootic situation in the Russian Federation. The year 2021]. URL: https://fsvps.gov.ru/sites/default/files/files/iac/2022/2021_31_12_godovoy_otchet.pdf.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

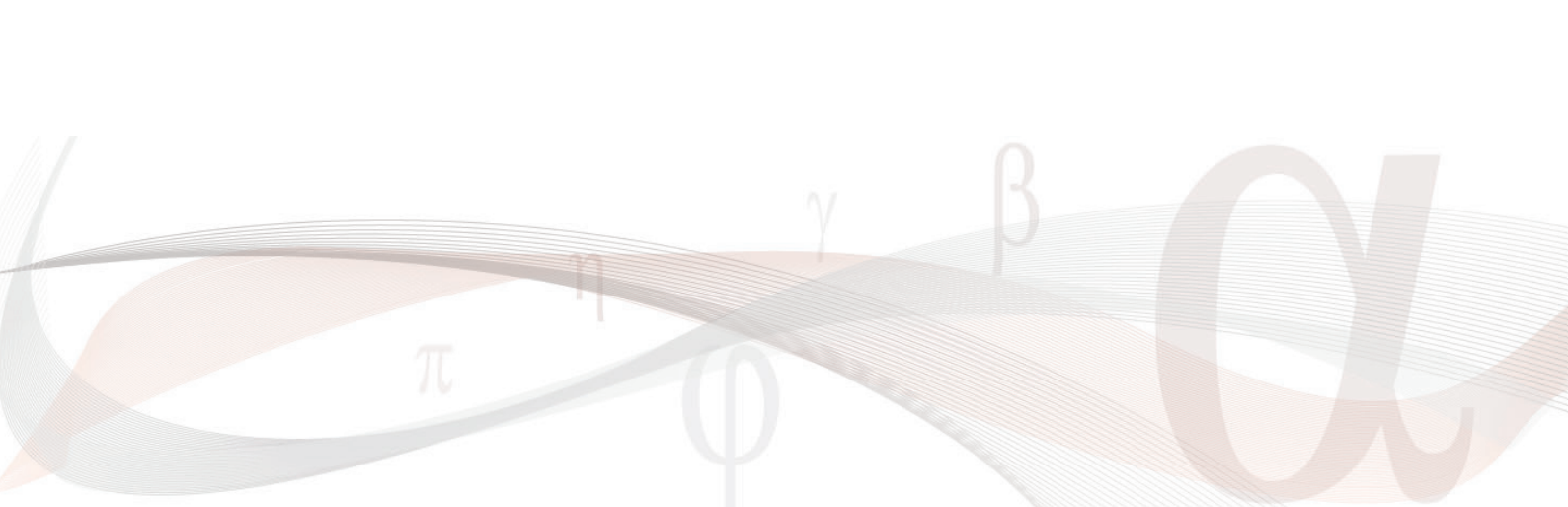
З.Ф. Дугаржапова, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории сибирской язвы отдела эпидемиологии ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Иркутск;

Е.В. Кравец, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории сибирской язвы отдела эпидемиологии ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Иркутск;

М.А. Ивачева, младший научный сотрудник лаборатории сибирской язвы отдела эпидемиологии ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Иркутск;

С.В. Балахонов, д.м.н., профессор, директор ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Иркутск.

Для контактов: Дугаржапова Зоригма Федоровна, e-mail: zorigmad@mail.ru



ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТИТА В В ДОВАКЦИНАЛЬНЫЙ И ВАКЦИНАЛЬНЫЙ ПЕРИОДЫ НА ТЕРРИТОРИИ НИЖНЕГО НОВГОРОДА

УДК 616.36-036.22
3.2.2 — эпидемиология
Поступила 21.09.2023

А.В. Полянина¹, А.А. Корнева^{1, 2}, А.Д. Кашникова¹, А.Н. Арзяева², Н.Н. Зайцева¹, Н.А. Садыкова³

¹ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород;

³Управление Роспотребнадзора по Нижегородской области, Нижний Новгород

Цель исследования — эпидемиологическая характеристика гепатита В в довакцинальный и вакцинальный периоды на территории г. Н. Новгорода.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ заболеваемости гепатитом В на территории г. Н. Новгорода по данным официальной регистрации (фф. 1, 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») Роспотребнадзора с 1990 по 2022 г.

Результаты. В настоящей работе рассмотрены проявления эпидемического процесса гепатита В (ГВ) в Н. Новгороде. Проведен анализ заболеваемости как среди совокупного населения, так и в отдельных возрастных группах. Проанализирована инцидентность ГВ по районам Нижнего Новгорода. Отмечены снижение роли искусственного пути и рост значения естественного пути гемоконтактного механизма передачи вируса среди населения региона. Установлена эпидемиологическая эффективность влияния плановой вакцинопрофилактики ГВ среди населения Н. Новгорода — рост охвата вакцинацией и удельного веса привитых в общей популяции, приведшие к многократному снижению заболеваемости регистрируемыми формами ГВ.

Заключение. Несмотря на выраженную тенденцию к снижению заболеваемости острым гепатитом В, инцидентность хронического гепатита В остается стабильной на протяжении последних 10 лет (10–15 случаев на 100 тыс. населения), особенно среди взрослых, что свидетельствует о значительной интенсивности скрыто протекающего компонента эпидемического процесса инфекции.

Ключевые слова: гепатит В; инцидентность; вакцинопрофилактика; эпидемический процесс; эпидемиологический надзор.

THE STUDY AIMED TO INVESTIGATE THE EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEPATITIS B IN THE PRE-VACCINATION AND VACCINATION PERIODS IN THE CITY OF NIZHNY NOVGOROD

A.V. Polyagina¹, A.A. Korneva^{1,2}, A.D. Kashnikova¹, A.N. Arzyaeva², N.N. Zaitseva¹, N.A. Sadykova³

¹ FBUN "Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I.N. Blokhina" Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod;

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod;

³ Department of Rospotrebnadzor for the Nizhny Novgorod region, Nizhny Novgorod

The purpose of this study is the epidemiological characteristics of hepatitis B in the pre-vaccination and vaccination periods in Nizhny Novgorod.

Materials and methods. The retrospective analysis of the occurrence of hepatitis B in the city of Nizhny Novgorod was carried out according to official registration data (ff. 1, 2 "Information on infectious and parasitic diseases") of Rospotrebnadzor from 1990 to 2022.

Results. This work studies the manifestations of the epidemic process of hepatitis B (HB) in N. Novgorod. The morbidity analysis was carried out both among the total population and in individual age groups. The incidence of HB in the districts of Nizhny Novgorod was analyzed. A decrease in the role of the artificial route and an increase in the importance of the natural route of blood-borne transmission of the virus among the population of the region were noted. The epidemiological efficacy of the influence of routine vaccine prevention of hepatitis B among the population of N. Novgorod has been established — an increase in vaccination coverage and the proportion of vaccinated people in the general population, having led to a multiple decrease in the incidence of registered forms of hepatitis B.

Conclusion. Despite the pronounced trend towards a decrease in the incidence of acute hepatitis B, the occurrence of chronic hepatitis B has remained stable over the past 10 years (10–15 cases per 100 thousand population), especially among adults, indicating a significant intensity of the latent component of the epidemic process infections.

Key words: hepatitis B; occurrence; vaccination; epidemic process; epidemiological surveillance.

ВВЕДЕНИЕ

Гепатит В (ГВ) остается одной из наиболее распространенных вакциноуправляемых инфекций в мире. Несмотря на значительное снижение заболеваемости острым ГВ (ОГВ), заболеваемость хроническим гепатитом В (ХГВ) в течение последних лет сохраняется на значительном уровне [1–5]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется около 4 млн случаев ОГВ и 7 млн случаев ХГВ, более 800 тыс. человек погибают от инфекции, в основном из-за развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1–3, 5–7]. В Российской Федерации больных ХГВ — более 5 млн человек и, несмотря на наличие высокоэффективной вакцины, число первично инфицированных вирусом гепатита В ежегодно увеличивается [1, 2, 5].

Цель исследования — эпидемиологическая характеристика гепатита В в довакцинальный и вакцинальный периоды на территории Нижнего Новгорода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ГВ на территории г. Нижнего Новгорода по данным официальной регистрации (фф. 1, 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Полнота охвата и своевременность иммунизации против ГВ проанализированы по ф. 5 «Сведения о профилактических прививках», ф. 6 «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» за период 1990–2022 гг.

Обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием стандартных компьютерных программ пакета Microsoft Office 2013. При статистической обработке данных были использованы методы вариационной статистики (относительные показатели рассчитывались с определением доверительных интервалов колебаний показателей с вероятностью безошибочного прогноза 95,0%). До-

стоверность различий между полученными показателями в сравниваемых группах оценивали, используя t-критерий Стьюдента (различия считали достоверными при вероятности более 95,0%, $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируемый отрезок времени был разделен на два периода:

довакцинальный — 1990–2001 гг. (вакцинация не проводилась);

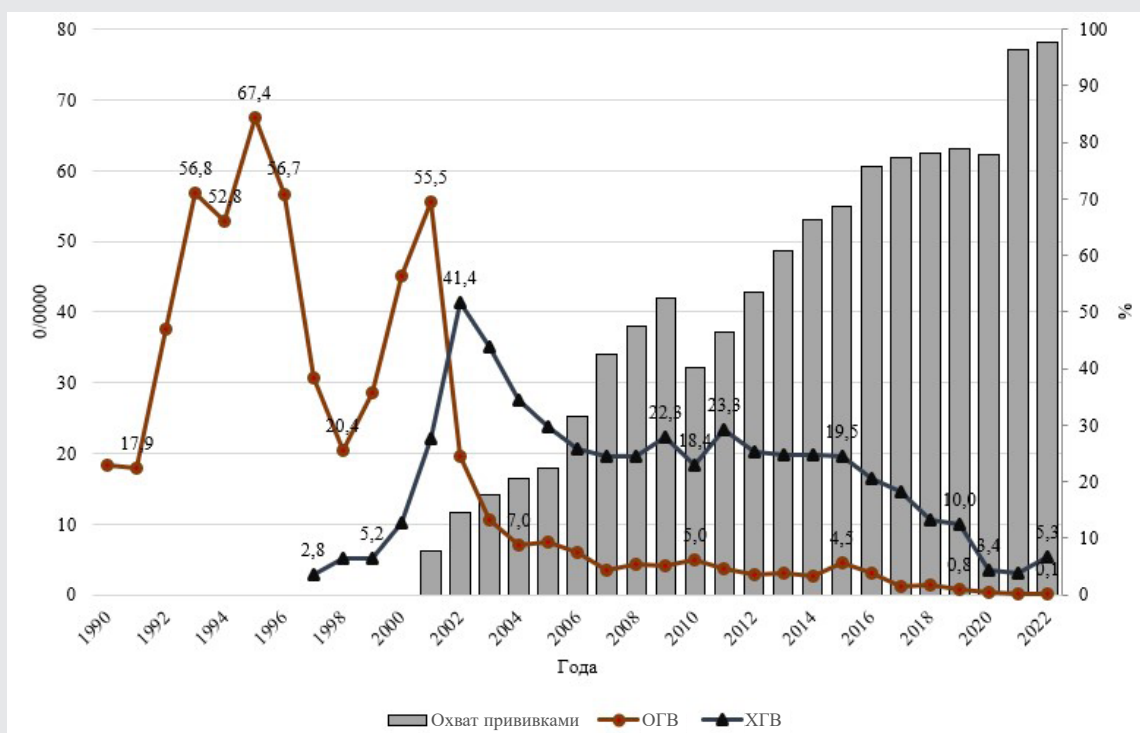
и вакцинальный — с 2001 г. (с момента введения плановой иммунизации) по настоящее время.

По результатам анализа многолетней динамики заболеваемости выявлено, что показатель инцидентности ОГВ в довакцинальный период в среднем составлял $39,3^{0}_{0000}$ [95%, ДИ 28,4–50,2], тогда как в вакцинальный — $7,3^{0}_{0000}$ [95%, ДИ 2,6–12,0]. Установлено, что в период, предшествующий плановой вакцинопрофилактике, наблюдалась умеренная тенденция ($T_{\text{пр.ср.}} = +1,7\%$) к росту заболеваемости — с $18,4^{0}_{0000}$ [95%, ДИ 11,2–25,6] в 1990 г. до $45,1^{0}_{0000}$ [95%, ДИ 33,6–56,6] в 2000 г. В период реализации программы иммунопрофилактики отмечена выраженная тенденция к значительному

снижению заболеваемости ОГВ ($T_{\text{пр.ср.}} = -21,4\%$) — с $55,5^{0}_{0000}$ [95%, ДИ 42,6–68,4] в 2001 г. до $0,15^{0}_{0000}$ [95%, ДИ 0,1–0,8] в 2022 г. (см. рисунок).

Многолетняя динамика заболеваемости ХГВ на территории Нижнего Новгорода оценивалась с начала его регистрации (с 1997 г.). Следует отметить, что с 1997 по 2002 г., наряду со снижением заболеваемости ОГВ, вырос уровень инцидентности ХГВ — с $2,8^{0}_{0000}$ [95%, ДИ 0,1–5,7] до $41,4^{0}_{0000}$ [95%, ДИ 30,2–52,6], среднемноголетний показатель заболеваемости ХГВ составил $5,8^{0}_{0000}$ [95%, ДИ 1,6–10,0].

В довакцинальный период рост заболеваемости ХГВ обусловлен началом официальной регистрации хронических форм вирусных гепатитов, вследствие чего с 1999 по 2002 г. показатель инцидентности ХГВ закономерно возрастал, отражая улучшение диагностики и увеличение охвата диагностическими исследованиями населения региона. В последующие годы отмечено значительное снижение заболеваемости ХГВ — с $35,1^{0}_{0000}$ [95%, ДИ 24,7–45,5] в 2003 г. до $5,3^{0}_{0000}$ [95%, ДИ 0,1–9,4] в 2022 г. (см. рисунок), что, несомненно, связано с введением плановой вакцинации против данной инфекции и значительным охватом профилактическими прививками населения г. Нижнего Новгорода.



Многолетняя динамика заболеваемости острым (ОГВ), хроническим гепатитом В (ХГВ) и охват прививками населения Нижнего Новгорода

Для определения территорий риска в отношении ГВ-инфекции как в довакцинальный, так и в вакцинальный периоды был проведен анализ заболеваемости по районам города. Установлено, что самый низкий уровень заболеваемости ОГВ в довакцинальный период достоверно чаще регистрировался в Нижегородском районе ($33,2^{0/0000}$ [95%, ДИ 23,2–43,2]), максимальный показатель определялся в Канавинском районе — $51,0^{0/0000}$ [95%, ДИ 38,5–63,5]. С началом введения вакцинации против ГВ показатель заболеваемости ОГВ снизился во всех районах города в 6–7 раз, в том числе в Нижегородском районе с $33,2^{0/0000}$ [95%, ДИ 23,2–43,2] до $5,0^{0/0000}$ [95%, ДИ 1,1–8,9] и с $51,0^{0/0000}$ [95%, ДИ 38,5–63,5] до $7,1^{0/0000}$ [95%, ДИ 2,5–11,7] в Канавинском районе.

На фоне низкой заболеваемости ХГВ в довакцинальном периоде наибольший показатель инцидентности был зарегистрирован в Московском районе ($16,2^{0/0000}$ [95%, ДИ 9,2–23,2]), наименьший — в Автозаводском — $4,0^{0/0000}$ [95%, ДИ 0,5–75,5]. В период введения плановой иммунизации населения против ГВ самый высокий показатель заболеваемости ХГВ регистрировался в Автозаводском районе ($29,1^{0/0000}$ [95%, ДИ 19,7–38,5]); наименьший — в Нижегородском ($11,0^{0/0000}$ [95%, ДИ 5,2–16,8]).

В результате анализа заболеваемости ОГВ по возрастным группам показано, что до начала реализации кампании по иммунизации против ГВ высокий уровень заболеваемости регистрировался среди лиц старше 18 лет, составляя $53,2^{0/0000}$ [95%, ДИ 40,5–65,9], а также среди детей до 1 года — $32,5^{0/0000}$ [95%, ДИ 22,6–42,4]. В период проведения плановой вакцинопрофилактики, в соответствии с календарем профилактических прививок, несмотря на снижение показателей инцидентности ОГВ, взрослое население ($7,4^{0/0000}$ [95%, ДИ 2,7–12,1]) и дети до 1 года ($6,8^{0/0000}$ [95%, ДИ 2,3–11,3]) доминировали в возрастной структуре заболевших.

Наибольший показатель инцидентности ХГВ в довакцинальный период регистрировался среди детей 3–6 лет ($12,5^{0/0000}$ [95%, ДИ 6,3–18,7]) и 7–14 лет ($7,1^{0/0000}$ [95%, ДИ 2,5–11,7]). Важно отметить, что с введением вакцинации против ГВ заболеваемость хронической формой инфекции среди детей 3–6 лет снизилась в 10 раз — с $12,5^{0/0000}$ [95%, ДИ 6,3–18,7] до $1,2^{0/0000}$ [95%, ДИ 0,7–3,1], в возрастной группе 7–14 лет — в 4 раза, с $7,1^{0/0000}$ [95%, ДИ 2,5–11,7] до $2,0^{0/0000}$ [95%, ДИ 0,5–4,5]. Заболеваемость среди взрослого населения выросла с $10,7^{0/0000}$ [95%, ДИ 5,0–16,4] до $24,0^{0/0000}$ [95%, ДИ 15,5–32,5], что, вероятно, обусловлено улучшением диагностики ГВ-инфекции и увеличением охвата диагностическим тестированием различных групп населения.

Интенсивность эпидемического процесса напрямую зависит от активности тех или иных механизмов и путей передачи возбудителя. При оценке вклада каждого из путей передачи ГВ в общую

структуру (на основании среднесноголетних данных за два временных интервала — с 2010 по 2015 г. и с 2016 по 2022 г.) установлено сохранение доли случаев инфицирования, связанных с парентеральным введением психотропных препаратов, — 30,7% [95%, ДИ 21,0–40,4] в 2010–2015 гг., 29,8% [95%, ДИ 20,3–39,3] в 2016–2022 гг. — и рост доли случаев заражения, реализованных половым путем передачи, — с 11,3% [95%, ДИ 5,4–17,2] до 25,0% [95%, ДИ 16,3–33,7] соответственно. Следует отметить, что с 2010 по 2022 г. доля случаев с неустановленным путем передачи возбудителя являлась преобладающей и составила 46,0% [95%, ДИ 34,2–57,8], что свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования комплекса мер по установлению путей передачи инфекции.

Таким образом, на протяжении последнего десятилетия в г. Нижнем Новгороде произошли существенные изменения структуры путей передачи ГВ, характеризующиеся ростом значимости естественных путей передачи при сохранении искусственной составляющей гемоконтактного механизма передачи вируса.

Ведущая роль в значительном снижении заболеваемости ОГВ принадлежит различным программам вакцинации, проводимым во многих странах мира.

В результате кампании по иммунизации против ГВ за период с 2001 по 2022 г. было достигнуто увеличение охвата профилактическими прививками населения Н.Новгорода — с 7,7 до 97,7%, приведшее к выраженному снижению заболеваемости ОГВ, что в свою очередь свидетельствует о высокой эпидемиологической эффективности иммунопрофилактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на выраженную тенденцию к снижению заболеваемости острым гепатитом В в Нижнем Новгороде, инцидентность хронического гепатита В остается стабильной на протяжении последних 10 лет ($10\text{--}15^{0/0000}$), особенно среди взрослого населения, что свидетельствует об интенсивности скрыто протекающего компонента эпидемического процесса гепатита В. В условиях проведения плановой вакцинопрофилактики гепатита В первоочередными задачами эпидемиологического надзора за инфекцией являются изучение своевременности и полноты охвата, в соответствии с национальным календарем профилактических прививок, вакцинацией населения изучаемой территории, и проведение выборочного серологического контроля за состоянием иммунитета для решения вопроса о необходимости ревакцинации групп повышенного риска инфицирования вирусным гепатитом В.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Полянина А.В., Быстрова Т.Н. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вируса гепатита В в условиях массовой вакцинопрофилактики (аналитический обзор). *Журнал МедиАль* 2019; 2: 10–39, <https://doi.org/10.21145/2225-0026-2019-2-10-39>. Polyanina A.V., Bystrova T.N. Molecular and epidemiological characteristics of hepatitis B virus in conditions of mass vaccine prophylaxis (analytical review). *Medial'* 2019; 2: 10–39, <https://doi.org/10.21145/2225-0026-2019-2-10-39>.
2. Полянина А.В., Быстрова Т.Н., Залесских А.А. Оценка популяционного иммунитета к вирусу гепатита В у населения крупного города европейской части России. *Здоровье населения и среда обитания* — *ЗНУСО* 2019; 12: 62–65, <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-321-12-62-65>. Polyanina A.V., Bystrova T.N., Zaleskich A.A. Assessment of population immunity to hepatitis B virus in the population of a large city in the european part of Russia. *Zdorov'e naselenia i sreda obitania* 2019; 12: 62–65, <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-321-12-62-65>.
3. Хантимирова Л.М., Козлова Т.Ю., Постнова Е.Л., Шевцов В.А., Руквишников А.В. Ретроспективный анализ заболеваемости вирусным гепатитом В населения Российской Федерации с 2013 по 2017 г. в аспекте вакцинопрофилактики. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* 2018; 18(4): 225–235, <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-225-235>. Khandimirova L.M., Kozlova T.Yu., Postnova E.L., Shevtsov V.A., Rukavishnikov A.V. Retrospective analysis of viral hepatitis B incidence in Russia from 2013 to 2017 in the context of preventive vaccination. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* 2018; 18(4): 225–235, <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-225-235>.
4. Кузин С.Н., Семененко Т.А., Клушкина В.В., Власенко Н.В., Чурилова Н.С., Панасюк Я.В., Кудрявцева Е.Н., Корабельникова М.И., Дубоделов Д.В., Родионова З.С., Солопова Г.Г., Коноплева М.В., Никитин И.Г., Шулакова Н.И., Тутельян А.В., Акимкин В.Г. Состояние популяционного иммунитета к гепатиту В населения Российской Федерации в 2017–2019 годы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2022; 21(2): 29–37, <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-29-37>. Kuzin S.N., Semenenko T.A., Klushkina V.V., Vlasenko N.V., Churilova N.S., Panasyuk Y.V., Kudryavtseva E.N., Korabel'nikova M.I., Dubodelov D.V., Rodionova Z.S., Solopova G.G., Konopliova M.V., Nikitin I.G., Shulakova N.I., Tutelian A.V., Akimkin V.G. Herd immunity to hepatitis B in the Russian Federation in 2017–2019. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika* 2022; 21(2): 29–37, <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-29-37>.
5. Скворода В.В., Васильева Д.А. Сero-эпидемиологическая характеристика поствакцинального иммунитета против гепатита В у лиц молодого возраста в Санкт-Петербурге. *Вестник НовГ У. Серия: Медицинские*

науки 2022; 4: 51–54, [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4\(129\).51-54](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4(129).51-54). Skvoroda V.V., Vasilyeva D.A. Sero-epidemiological characteristics of post-vaccination immune against hepatitis B in young adults in St.Petersburg. *Vestnik NovGU. Seriya: Meditsinskie nauki* 2022; 2: 51–54, [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4\(129\).51-54](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4(129).51-54).

6. World Health Organization. *Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021*. URL: <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>.

7. Хорькова Е.В., Лялина Л.В., Микаилова О.М., Ковеленов А.Ю., Останкова Ю.В., Валутите Д.Э., Стасишкис Т.А., Цветков В.В., Новак К.Е., Ришняк О.Ю., Крицкая И.В., Буц Л.В., Тягунов Д.С. Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за хроническими вирусными гепатитами В, С, D и гепатоцеллюлярной карциномой на региональном уровне. *Здоровье населения и среда обитания* — *ЗНУСО* 2021; 29(8): 76–84, <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-8-76-84>. Khorkova E.V., Lyalina L.V., Mikailova O.M., Kovelenev A.Yu., Ostantkova Yu.V., Valutite D.E., Stasishkis T.A., Tsvetkov V.V., Novak K.E., Rishnyak O.Yu., Kritskaya I.V., Buts L.V., Tyagunov D.S. Current Issues of epidemiological surveillance of chronic viral hepatitis B, C, D and hepatocellular carcinoma at the regional level. *Zdorov'e naselenia i sreda obitania* 2021; 29(8): 76–84, <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-8-76-84>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А.В. Полянина, к.м.н., ведущий научный сотрудник — заведующий лабораторией эпидемиологии вирусных гепатитов, заместитель директора по научной работе ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород;

А.А. Корнева, лаборант лаборатории эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород;

А.Д. Кашникова, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород;

А.Н. Арзьева, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Н.Н. Зайцева, д.м.н., директор ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород;

Н.А. Садыкова, заместитель руководителя Управления Роспотребнадзора по Нижегородской области, Нижний Новгород.

Для контактов: Полянина Анастасия Викторовна,
e-mail: gepatit-bystrova@yandex.ru

случай из практики

СИНДРОМ БРУГАДА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

УДК 616.12-008.311-036.886-056.7

3.1.20 — кардиология

Поступила 13.11.2023

Е.В. Соловьева, Н.А. Попова, Т.В. Власова, А.В. Рокунова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

Описан клинический случай диагностики синдрома Бругада у молодой женщины сотягощенным семейным анамнезом, особенности его течения с манифестацией пароксизма желудочковой тахикардии после эндокардиального электрофизиологического исследования и с последующей установкой кардиовертера-дефибриллятора. Врачам функциональной диагностики, кардиологам важно своевременно верифицировать ЭКГ-паттерн, характерный для синдрома Бругада. Тщательно собранный семейный анамнез и адекватное последующее лечение позволят улучшить прогноз этих пациентов.

Ключевые слова: риск внезапной некоронарной сердечной смерти; Бругада-паттерн ЭКГ; жизнеугрожающие желудочковые аритмии; врожденные ионные каналопатии.

BRUGADA SYNDROME (CLINICAL CASE)

E.V. Solovyova, N.A. Popova, T.V. Vlasova, A.V. Rokunova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

We describe a clinical case of diagnostic reasoning of Brugada syndrome in a young woman with a family history, the features of its course with the manifestation of paroxysm of ventricular tachycardia after an endocardial electrophysiological study and subsequent installation of a cardioverter-defibrillator. It is important for functional diagnostic doctors and cardiologists to verify promptly the ECG pattern characteristic of Brugada syndrome. A detailed family history and adequate follow-up treatment will improve the prognosis of the patients.

Key words: risk of sudden non-coronary cardiac death; Brugada pattern ECG; life-threatening ventricular arrhythmias; congenital ion channelopathies.

Синдром Бругада (СБ) — первичная (наследственная) болезнь аритмогенеза, характеризующаяся наличием типичных электрокардиографических изменений, отсутствием или доброкачественными структурными аномалиями со стороны сердечно-сосудистой системы и жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями (полиморфная желудочковая тахикардия, ЖТ, и фибрилляция желудочков, ФЖ), которые приводят к резкому повышению риска развития внезапной сердечной смерти (ВСС) [1].

Идентифицировано более 20 генов, связанных с развитием этой патологии [2]. Данные гены кодируют сердечные натриевые, калиевые и кальциевые ионные каналы, участвующие в формировании потенциала действия в миокарде, или ассоциированные с ними белки. Это позволяет рассматривать СБ как классическую врожденную (первичную) ионную каналопатию. Чаще всего блокируется поступление ионов натрия в кардиомиоциты. Это не дает возможности организовать необходимое расслабление мышцы. Наиболее подверженным оказался правый желудочек (ПЖ). Именно в этой зоне формируется аномальная активность, вызывающая пароксизмы желудочковых аритмий [2].

Течение СБ бывает с явными клиническими признаками и асимптомным. В большинстве случаев выраженная клиника синдрома Бругада развивается у взрослых (обычно в возрасте 30–45 лет), чаще у лиц мужского пола, а средний возраст ВСС составляет 41 ± 15 лет [2, 3].

Причиной жалоб пациентов является развитие пароксизма ЖТ с высоким риском трансформации в ФЖ и развитием ВСС. ВСС возможна в том числе и в момент первого синкопального эпизода. ФЖ и остановка сердца развиваются в 11% случаев. Пароксизм ЖТ чаще возникает в покое, вечером или ночью, иногда провоцируется лихорадкой, переизбытком, значительным приемом алкоголя, кокаина, каннабиса. В зависимости от продолжительности приступов и от частоты сокращения желудочков в момент пароксизма ЖТ жалобы могут варьировать — иногда больные отмечают лишь учащенное сердцебиение, беспричинное головокружение, дискомфорт в груди, в тяжелых случаях — интенсивную загрудинную боль, удушье, пресинкопальные и синкопальные состояния. Возможны судороги, нарушение дыхания и остановка сердечной деятельности [4]. У некоторых больных через 20–30 с состояние может спонтанно нормализоваться. Признаком ЖТ могут быть случаи внезапного коллапса с потерей сознания без каких-либо предвестников.

Эквивалентом ЖТ могут выступать эпизоды ночного агонального дыхания, необъяснимого ночного энуреза [4]. Такие эпизоды чаще развиваются в покое, во время ночного сна.

Обморок, связанный с нарушениями ритма сердца, в отличие от неврогенного, характеризуется внезап-

ным началом и быстрым окончанием, как только ЖТ прерывается.

Синкопальный вариант синдрома Бругада следует дифференцировать от других возможных причин синкопальных состояний, учитывая относительно молодой возраст больных, прежде всего от эпилепсии и вазовагальных обмороков, а также от других врожденных желудочковых нарушений ритма сердца. Для сердечной причины потери сознания типичны обмороки во время интенсивных физических нагрузок, в положении сидя или лежа на спине, тогда как в других ситуациях можно думать о вазовагальном обмороке или ортостатической гипотензии.

Основными инструментальными методами диагностики у пациентов с СБ являются ЭКГ в 12 отведениях и суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру [5]. ЭКГ позволяет диагностировать СБ, который обладает уникальным, патогномичным только для этого заболевания ЭКГ-паттерном.

При асимптомном течении диагноз СБ можно заподозрить при случайном выявлении изменений на ЭКГ в виде характерного подъема сегмента ST в V1–V3 на 1 мм и более [4], который может меняться в течение суток.

Возможны две морфологии подъема сегмента ST при СБ: первый — coved type («куполообразный») и второй — saddle-back («седловидный»).

Выделяют три типа ЭКГ-паттерна при СБ (рис. 1):

- 1-й тип — выраженный подъем точки J, сводчатое (куполообразное — coved type) изменение сегмента ST и инверсия T-волны в отведениях V1 и V2;
- 2-й тип — седловидный (saddle-back) подъем сегмента ST (более 1 мм);
- 3-й тип — подъем сегмента ST менее 1 мм.

Согласно определению, ЭКГ-паттерн 1-го типа — сводчатый подъем сегмента на 2 мм и более, по крайней мере, в одном отведении (V1–V2), расположенном во втором, третьем или четвертом межреберьях, является достаточным основанием для выставления диагноза СБ [6]. Паттерн ЭКГ 1-го типа может присутствовать спонтанно, а может провоцироваться лихорадкой, приемом алкоголя, кокаина, ваготоническими состояниями, переизбытком, а также рядом лекарственных препаратов, блокирующих натриевые каналы [7].

У одного пациента могут последовательно наблюдаться все три типа изменений сегмента ST, характерные для синдрома Бругада.

Характерные изменения именно в правых грудных отведениях (V1–V2) отражают нарушения реполяризации, которые происходят в эпикардальном слое миокарда ПЖ и не затрагивают эпикард левого желудочка. Показано, что различная скорость реполяризации в эпи- и эндокардиальных отделах ПЖ обеспечивает условия для возникновения желудочковых аритмий по механизму ре-энтри [8].

Уникальный паттерн ЭКГ часто бывает кратковре-

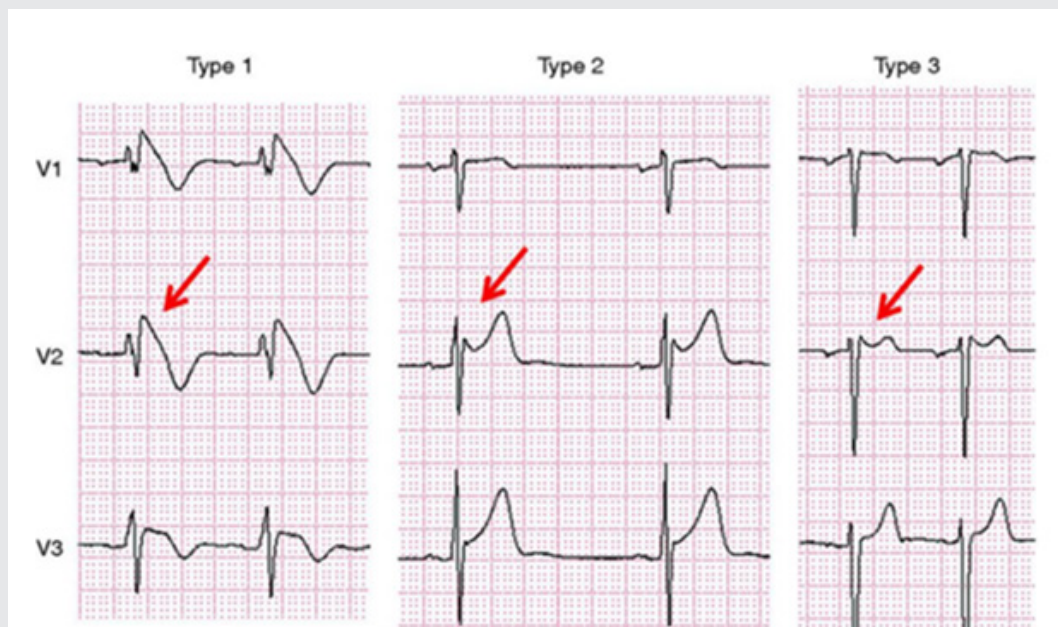


Рис. 1. Три типа ЭКГ-паттерна синдрома Бругада (Antzelevitch C., Yan Gan-Xin, 2016)

менным, и, если регистрируется только стандартная ЭКГ в 12 отведениях, а не мониторинг по Холтеру, это может привести к гиподиагностике у 65% пациентов, особенно у тех, кому необходимы модифицированные отведения — V1–V2, расположенные во втором, третьем межреберьях, или медикаментозная провокация блокаторами натриевых каналов класса Ia (аймалин, прокаинамид) или класса Ic (флекаинид) [9].

С помощью постоянного или периодического проведения холтеровского мониторинга можно не только выявить наличие различных желудочковых аритмий (ЖА), но и определить их плотность, суточное распределение, установить связь транзиторных аритмических событий с ощущениями пациента. Это позволяет принять решение о необходимости имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и затем оценить эффективность его применения [5].

При преходящих проявлениях СБ мониторинг частоты спонтанного подъема сегмента ST и изменения его морфологии целесообразно проводить как у симптомных пациентов, так и у пациентов без клинических проявлений заболевания, а также у их ближайших родственников, особенно в тех случаях, когда подъем сегмента ST развивается только в результате выполнения провокационных фармакологических проб или на фоне приема антиаритмических препаратов [5].

Подъем сегмента ST в правых грудных отведениях может потребовать дифференциальной диагностики с блокадой правой ножки пучка Гиса, острым коронарным синдромом (особенно при наличии жизнеугрожающих аритмий), перикардитом, тромбоэмболией легочной артерии, синдромом ранней реполяризации, электролитными нарушениями (гиперкалиемией, гиперкальциемией), передозировкой антидепрессантами [4].

Схожие с синдромом Бругада изменения ЭКГ (бругадоподобные) могут быть выявлены при целом ряде патологических, метаболических состояний (интоксикация медикаментозными препаратами, ингибирующими натриевые каналы, гипертермия, употребление кокаина), которые устанавливаются путем проведения судебно-химической и химико-токсикологической экспертизы.

Лекарственно-индуцированный синдром Бругада описан при лечении месалазином, ваготоническими препаратами, антигистаминными препаратами 1-го поколения, антималярийными средствами, седативными, антиконвульсантами, нейролептиками, три- и тетрациклическими антидепрессантами, препаратами лития (антиконвульсанты, антидепрессанты, нейролептики, анксиолитики и нормотимики). После коррекции терапии или отмены психотропного препарата наблюдается быстрая обратная динамика ЭКГ-изменений. Информация о лекарственных пре-

паратах с потенциально аритмогенным действием представлена на сайте <http://brugadadrugs.org>.

Для СБ характерно отсутствие признаков органического и/или анатомического поражения клапанного аппарата сердца, ишемического повреждения или очевидного электролитного дисбаланса в организме и значительных структурных аномалий миокарда, что исключается с помощью визуализирующих методов: эхокардиографии, ангиографии, вентрикулографии. Вследствие этого физикальный осмотр, включая аускультацию сердца, как правило, не выявляет никаких отклонений.

Однако магнитно-резонансная томография в подгруппах пациентов с СБ выявила увеличенные объемы правого желудочка (ПЖ), увеличение площади выходного тракта ПЖ (ПВПЖ) или легкие нарушения движения стенки ПЖ [10]. Патологический механизм, наблюдаемый у пациентов с СБ, включает нарушения деполяризации и реполяризации, воспаление миоцитов и фиброз в ПЖ [9, 11]. В миокарде ПЖ у ряда пациентов с ЭКГ 1-го типа выявлены гистологические изменения, сравнимые с аритмогенной кардиомиопатией ПЖ и указывающие на возможную аутоиммунную причину воспаления миокарда у пациентов с СБ [9].

После постановки диагноза необходимо проводить стратификацию риска ВСС на основании клинических, неинвазивных и инвазивных исследований. К факторам, ухудшающим прогноз, относятся спонтанный характер изменений на ЭКГ, синкопальные состояния в анамнезе, дебют в молодом возрасте.

Наиболее высокий риск развития ВСС в течение 1 года (7,7%) отмечается у пациентов, переживших фатальную аритмию; высокий риск (1,9%) — у пациентов, имеющих синкопе в анамнезе; наименьший риск (0,5%) — у асимптомных пациентов с ЭКГ-признаками СБ 1-го типа [11].

Внутрисердечное электрофизиологическое исследование с программированной стимуляцией желудочков (ПСЖ) проводится для оценки клинической значимости ЖА и оценки риска ВСС и рекомендовано в том числе у пациентов с бессимптомным СБ и спонтанным подъемом сегмента ST 1-го типа для дальнейшей стратификации риска ВСС [1, 6].

Однако внутрисердечное электрофизиологическое исследование по-прежнему не несет определяющего значения для тактики лечения и остается показанием класса IIb у пациентов с бессимптомным синдромом Бругада и спонтанной ЭКГ-картиной Бругада 1-го типа в качестве инструмента для стратификации риска, согласно рекомендациям Американского колледжа кардиологов (American College of Cardiology, ACC) и Американской сердечной ассоциацией (American Heart Association, AHA), выпущенных совместно с HRS по лечению ЖА и профилактике ВСС [1].

В европейских клинических рекомендациях по ле-

чению желудочковых аритмий и профилактике ВСС 2022 г. отмечено, что при первичных электрических заболеваниях ПЭС не имеет прогностической ценности, хотя есть некоторые данные, позволяющие рассматривать ее использование при СБ [6].

Всем пациентам с СБ рекомендованы мероприятия по коррекции образа жизни:

- исключение приема лекарственных препаратов, провоцирующих элевацию сегмента ST в правых грудных отведениях, — информация о лекарственных препаратах с потенциально аритмогенным действием;

- ограничение избыточного употребления алкоголя, переедания, кокаина, каннабиса;

- немедленный прием жаропонижающих препаратов при возникновении гипертермии любой этиологии [6].

Пациентам с СБ не рекомендуется заниматься профессиональным спортом, так как усиленная физическая активность может вести к повышению тонуса блуждающего нерва и увеличению вероятности развития фатальных аритмий [12]. В настоящее время не существует лекарственных препаратов с доказанной эффективностью для лечения пациентов с СБ. Единственным методом, снижающим риск развития ВСС, является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [11, 13].

ИКД рекомендована пациентам с СБ в следующих случаях:

- имеющим указания на эпизод сердечного ареста в анамнезе и/или документированную устойчивую спонтанную ЖТ [6];

- со спонтанным подъемом сегмента ST в правых грудных отведениях в сочетании с эпизодами синкопе в анамнезе (вероятно, аритмического генеза) [6];

- у бессимптомных пациентов, у которых индуцируется ФЖ во время внутрисердечного ЭФИ с ПСЖ до 2 стимулов, рекомендуется рассмотреть возможность имплантации ИКД — ESCIIbC (УУР С, УДД 4) [6].

В последние годы появилась возможность картировать и идентифицировать участки аритмогенного субстрата СБ, с последующим проведением катетерной абляции у пациентов с рецидивирующими аритмиями, несмотря на имплантацию ИКД. Несколько исследований показали, что катетерная абляция этих субстратов нормализует ЭКГ-паттерн Бругада и очень эффективна для устранения этих субстратов и предотвращения повторных эпизодов ФЖ. Катетерная абляция стала важным дополнением к лечению симптоматических пациентов с СБ с имплантированным ИКД и с рецидивирующими эпизодами ЖТ/ФЖ [14].

Выявление Бругада-паттерна 1-го типа на ЭКГ — показание к обследованию и мониторингу ближайших родственников пациента, даже при отсутствии у них симптомов сердечно-сосудистых заболеваний.

Приводим собственное наблюдение.

Больная К., 33 лет, менеджер, проходила обследование перед плановой гинекологической операцией. На ЭКГ были выявлены изменения в виде элевации сегмента ST сводчатого типа в правых грудных отведениях (V1–V2) до 2 мм с переходом в отрицательный зубец Т. Заподозрен синдром Бругада.

Со слов пациентки, 4 года назад во время беременности на ЭКГ «находили какие-то изменения», которые были расценены как незначимые. Пациентка не предъявляла никаких жалоб, отрицала приступы сердцебиения, головокружения и обморочные состояния. Была консультирована кардиологом, но никаких рекомендаций дано не было.

При осмотре патологии со стороны внутренних органов не выявлено. Границы сердца не расширены. Тоны сердца чистые, ритмичные. АД 120/70 мм рт.ст., число сердечных сокращений (ЧСС) 76 уд/мин.

Из перенесенных заболеваний — редкие ОРВИ. Вредные привычки отрицает. Замужем, 2 родов. Мenses регулярные. Мать жива, отец умер внезапно в 37 лет, причина неизвестна.

При лабораторном обследовании общий анализ крови и мочи, как и биохимические анализы крови — без патологии. Тропонин отрицательный.

На ЭКГ при поступлении (рис. 2) ритм синусовый, ЧСС 63 уд/мин, нормальное положение электрической оси сердца. PQ 0,17 с, QRS 0,08 с, QT 0,39 с, Q-Tc 404 с. Сохраняется куполообразный подъем сегмента ST до 2 мм в отведениях V1 и V2 с переходом в отрицательный Т. ЭКГ без динамики по сравнению с предыдущей.

На последующих ЭКГ изменения в правых грудных отведениях присутствовали постоянно.

При холтеровском мониторировании регистрировались синусовый ритм со средней ЧСС 66 уд/мин, частые эпизоды синусовой аритмии с ЧСС от 37 до 146 уд/мин, преимущественно в ночные часы, 8 единичных наджелудочковых экстрасистол. Желудочковые нарушения ритма сердца: зафиксированы 4 желудочковые экстрасистолы. Вариабельность ритма нормальная.

В течение мониторирования постоянно регистрировался паттерн синдрома Бругада 1-го типа в виде куполообразного подъема сегмента ST в отведениях V1–V2 до 2,0 мм и отрицательного зубца Т. Достоверных ишемических изменений ST-T



Рис. 2. ЭКГ больной К.

за время обследования на фоне выполненной физической нагрузки не выявлено.

Эхокардиографически аорта расположена и сформирована правильно, стенки ее ровные, гладкие. Полости сердца не расширены. Толщина стенок левого желудочка в пределах нормальных значений. Сократимость миокарда левого желудочка по сегментам равномерная. Общая сократительная способность миокарда удовлетворительная. Фракция выброса левого желудочка 68%. Перикард без особенностей. Патологические внутрисердечные образования не выявлены. Створки атриовентрикулярных клапанов удлинены, умеренно уплотнены, движение клапанов без особенностей. По ДКГ митральная регургитация 1-й ст. на 2/3 систолы, трикуспидальная регургитация 1-й ст. (градиент потока 24,0 мм рт.ст.).

Заключение: эхопризнаки дисфункции митрального и трикуспидального клапанов. Дополнительные хорды левого желудочка. Полости сердца не расширены. Сократительная способность миокарда левого и правого желудочка сохранена.

Учитывая отягощенный семейный анамнез — внезапная смерть отца в возрасте 37 лет, — высокий риск аритмической смерти при СБ, проведено внутрисердечное электрофизиологическое исследование.

Программированная стимуляция желудочков с верхушки 110/мин 2 стимула до 200 с — нет индукции. Стимуляция 150/мин 3 стимулами 240–220–220 мс — индукция желудочковой тахикардии (ЖТ) 13 с. Стимуляция с выходного отдела правого желудочка 110/мин 2 стимулами — нет индукции. 3 стимула 240–220–220 мс — индукция ЖТ-ФЖ. Принято решение завершить процедуру.

Больная была поставлена на очередь для имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Однако через 7 дней после внутрисердечного электрофизиологического исследования внезапно дома потеряла сознание. Со слов мужа, продолжительность обморока — 30 с. Прибывшие врачи скорой помощи зарегистрировали на ЭКГ правильный синусовый ритм с ЧСС 84 уд/мин.

В дальнейшем у больной начались панические атаки, которые проявлялись приступами учащенного сердцебиения (на ЭКГ синусовая тахикардия до 140/мин), чувством нехватки воздуха, страхом смерти. Через 2 нед после синкопе был имплантирован двухкамерный кардиовертер-дефибриллятор.

В настоящее время спустя 6 мес после имплантации кардиовертера-дефибриллятора состояние удовлетворительное, срабатывания ИКД не отмечалось.

Диагноз: «Синдром Бругада. Пароксизмальная устойчивая желудочковая тахикардия. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора — ИКД (12.02.2023)».

Представленный нами случай СБ демонстрирует длительное бессимптомное течение заболевания, которое было заподозрено при случайной регистрации ЭКГ. Вместе с тем, с высокой долей вероятности, ЭКГ-паттерн, характерный для СБ, наблюдался у пациентки и ранее: во время беременности врачи отмечали «незначимые» изменения ЭКГ, которые не были правильно интерпретированы, хотя больная была консультирована кардиологом. Неблагоприятный семейный анамнез — внезапная смерть отца в 37 лет — не был учтен. Вместе с тем случаи необъяснимой внезапной смерти кровных родственников молодого возраста ассоциированы с наследственной формой заболевания и являются важной детерминантой тяжести течения и фактором риска развития ВСС [12].

Особенностью случая является то, что впервые синкопе развилось через 7 дней после внутрисердечного ЭФИ, во время которого была спровоцирована ЖТ, переходящая в ФЖ. Хотя эта процедура считается достаточно безопасной, именно вскоре после нее у больной впервые в жизни развилось синкопальное состояние в покое, без каких-либо предвестников, что характерно для пароксизма ЖТ.

Развившиеся в дальнейшем панические атаки с выраженными вегетативными проявлениями, включая приступы сердцебиения, которые были верифицированы при проведении холтеровского мониторирования как синусовая тахикардия, повышали риск повторных фатальных аритмий.

Больная имела абсолютное показание для имплантации кардиовертера-дефибриллятора — спонтанный подъем сегмента ST в правых грудных отведениях в сочетании с эпизодами синкопе в анамнезе (вероятно, аритмического генеза) [6], что и было проинизведено.

Таким образом, синдром Бругада по-прежнему остается заболеванием с низкой выявляемостью. Отсутствие каких-либо клинических проявлений в течение длительного времени объясняет редкое обращение пациентов к специалистам. Недостаточное знание типичного ЭКГ-паттерна, нередко его преходящий характер приводят к неправильной трактовке ЭКГ, хотя именно она может быть единственным ранним признаком заболевания.

При подозрении на синдром Бругада необходим длительный кардиомониторинг.

Тщательно собранный анамнез с указанием на случаи синкопальных состояний, внезапной сердечной смерти у родственников в молодом возрасте должен повысить настороженность врачей, прежде всего кардиолога, в диагностике этой патологии. Пациенты с СБ должны находиться под амбулаторным наблюдением кардиолога. Своевременная имплантация кардиовертера-дефибриллятора позволит предотвратить внезапную сердечную смерть у пациентов с синдромом Бругада.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C., Blom N., Brugada J., Chiang C.E., Huikuri H., Kannankeril P., Krahn A., Leenhardt A., Moss A., Schwartz P.J., Shimizu W., Tomaselli G., Tracy C. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm* 2013; 10(12): e85–108.
2. Бокерия Л.А., Сергуладзе С.Ю., Пронишева И.В., Голухова Е.З., Бокерия О.Л., Ковалев С.А.; Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Синдром Бругада. Клинические рекомендации. 2020. URL: <http://racvs.ru/clinic/files/2020/brugada.pdf>. Bokeriya L.A., Serguladze S. Yu., Pronicheva I.V., Golukhova E.Z., Bokeriya O.L., Kovalev S.A.; Assotsiatsiya serdechno-sosudistikh khirurgov Rossii. *Sindrom Brugada. Klinicheskie rekomendatsii* [Brugada syndrome. Clinical recommendations]. 2020. URL: <http://racvs.ru/clinic/files/2020/brugada.pdf>.
3. Сазонова Ю.Н. Манифестация электрокардиографических признаков синдрома Бругада на фоне терапии антиаритмическим препаратом Ic класса Этацизином. *Медицинский вестник Юга России* 2021; 12(4): 62–66, <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-62-66>. Sazonova Yu.N. Manifestation of electrocardiographic signs of the Brugada syndrome in the setting of therapy with class Ic antiarrhythmic drug Ethacizine. *Medicinskij vestnik Uga Rossii* 2021; 12(4): 62–66, <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-62-66>.
4. Евдокимова А.Г., Жуколенко Л.В., Шуйская О.А., Киякбаева Е.В. Синдром Бругада в практике врача-кардиолога. Клиническое наблюдение. *CardioСоматика* 2021; 12(1): 54–58, <https://doi.org/10.26442/2217185.2021.1.200773>. Evdokimova A.G., Zhukolenko L.V., Shuiskaia O.A., Kiiakbaeva E.V. Brugada syndrome in the practice of a cardiologist. Case report. *CardioSomatika* 2021; 12(1): 54–58, <https://doi.org/10.26442/2217185.2021.1.200773>.
5. Sroubek J., Probst V., Mazzanti A., Delise P., Castro Hevia J., Ohkubo K., Zorzi A., Champagne J., Kostopoulou A., Yin X., Napolitano C., Milan D.J., Wilde A., Sacher F., Borggrefe M., Ellinor P.T., Theodorakis G., Nault I., Corrado D., Watanabe I., Antzelevitch C., Allocca G., Priori S.G., Lubitz S.A. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the Brugada syndrome: a pooled analysis. *Circulation* 2016; 133(7): 622–630, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017885>.
6. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M., Winkel B.G., Behr E.R., Blom N.A., Charron P., Corrado D., Dagres N., de Chillou C., Eckardt L., Friede T., Haugaa K.H., Hocini M., Lambiase P.D., Marijon E., Merino J.L., Peichl P., Priori S.G., Reichlin T., Schulz-Menger J., Sticherling C., Tzeis S., Verstraetel A., Volterrani M.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2022; 43(40): 3997–4126, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.
7. Madeira M., Caetano F., Providencia R., Almeida I., Trigo J., Nascimento J., Almeida I., Trigo J., Nascimento J., Costa M., Leitao Marques A. Fever-induced type 1 Brugada pattern. *Rev Port Cardiol* 2015; 34(4): 287.e1–7.
8. Szel T., Antzelevitch C. Abnormal repolarization as the basis for late potentials and fractionated electrograms recorded from epicardium in experimental models of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(19): 2037–2045, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.067>.
9. Chatterjee D., Pieroni M., Fatah M., Charpentier F., Cunningham K.S., Spears D.A., Chatterjee D., Suna G., Bos J.M., Ackerman M.J., Schulze-Bahr E., Dittmann S., Notarstefano P.G., Bolognese L., Duru F., Saguner A.M., Hamilton R.M. An autoantibody profile detects Brugada syndrome and identifies abnormally expressed myocardial proteins. *Eur Heart J* 2020; 41(30): 2878–2890.
10. Matusik P.T., Rydlewska A., Pudło J., Podolec J., Lelakowski J., Podolec P. Brugada syndrome: new concepts and algorithms in management (RCD code: V 1A.1). *J Rare Cardiovasc Dis* 2018; 3: 151–160.
11. Rattanawong P., Kewcharoen J., Techorueangwiwat C., Kanitsoraphan C., Mekritthikrai R., Prasitlumkum N., Puttipan P., Mekraksakit P., Vutthikraivit W., Sorajja D. Wide QRS complex and the risk of major arrhythmic events in Brugada syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm* 2019; 36(1): 143–152.
12. Masrur S., Memon S., Thompson P.D. Brugada syndrome, exercise, and exercise testing. *Clin Cardiol* 2015; 38(5): 323–326.
13. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуший Н.М., Голухова Е.З. Желудочковые нарушения ритма сердца. Внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации. 2023. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Proekt_2023_ZhNR.pdf. Lebedev D.S., Mikhaylov E.N., Neminushchiy N.M., Golukhova E.Z. *Zheludochkovye narusheniya ritma serdtsa. Vnezapnaya serdechnaya smert'. Klinicheskie rekomendatsii* [Ventricular arrhythmias of the heart. Sudden cardiac death. Clinical recommendations]. 2023. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Proekt_2023_ZhNR.pdf.
14. Aziz H.M., Zarzecki M.P., Garcia-Zamora S., Kim M.S., Bijak P., Tse G., Won H.H., Matusik P.T. Pathogenesis and management of Brugada syndrome: re-cent advances and protocol for umbrella reviews of meta-analyses in major arrhythmic events risk stratification. *J Clin Med* 2022; 11(7): 1912, <https://doi.org/10.3390/jcm11071912>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- Е.В. Соловьева**, к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;
- Н.А. Попова**, к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;
- Т.В. Власова**, к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;
- А.В. Рокунова**, клинический ординатор кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Попова Наталия Алексеевна,
e-mail: pna70@mail.ru

СРАВНЕНИЕ МЕТОДИК ВНУТРИРОТОВОГО СКАНИРОВАНИЯ

УДК 616-71

3.1.7 — стоматология

Поступила 2.06.2023

М.Ю. Саакян, Н.А. Алексеева, А.В. Якунина, И.И. Барышев

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

Все компании, производящие 3D-сканеры, предлагают собственные методики правильного сканирования зубных рядов.

Цель исследования — изучение методик сканирования и сравнение точности сканов, полученных различными способами.

Мы выделили четыре методики внутриротового сканирования, которые чаще всего используют врачи-стоматологи. Первая и вторая методики основаны на принципах плоскостного сканирования, третья и четвертая — на принципе качания. Проведено сканирование 12 моделей верхних и нижних челюстей, напечатанных на 3D-принтере Phrozen shuffle из смолы Gorky Liquid Dental Model. Сканирование проводилось при помощи сканера 3Shape Trios четырьмя основными методиками. Эталонный скан для каждой модели был получен при помощи лабораторного сканера DOF Edge. Модели сопоставляли в программе Exocad по трем заранее определенным точкам.

При сравнении результатов нами было выявлено, что точность сканирования напрямую зависит от выбранной методики, а также что плоскостное сканирование точнее, чем сканирование, основанное на принципе качания.

Ключевые слова: цифровая стоматология; интраоральное сканирование; методики сканирования; CAD/CAM; внутриротовой сканер.

THE COMPARISON OF INTRAORAL SCANNING TECHNIQUES

M.Yu. Saakyan, N.A. Alekseeva, A.V. Yakunina, I.I. Baryshev

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod

All companies that produce 3D scanners offer their own methods for properly scanning teeth.

The purpose of the study is to study scanning techniques and compare the accuracy of scans obtained by different methods.

We have identified four intraoral scanning techniques that are most often used by dentists. The first and second methods are based on the principles of planar scanning, while the third and fourth are based on the principle of swinging. Scanning was carried out on 12 models of the upper and lower jaws, printed on a Phrozen shuffle 3D printer using Gorky Liquid Dental Model resin. The scanning was carried out using a 3Shape Trios scanner using four main techniques. The reference scan for each model was obtained using a laboratory DOF Edge scanner. Models were compared in Exocad software at three predetermined points.

When comparing the results, we found that the scanning accuracy directly depends on the chosen technique, and also that planar scanning is more accurate than scanning based on the swing principle.

Key words: digital dentistry; intraoral scanning; scanning techniques; CAD/CAM; intraoral scanner.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время традиционные методы диагностики и моделирования зубов уступают место новым, основанным на 3D-сканировании. 3D-визуализация зубов постепенно становится новым стандартом лечения в стоматологической практике. Стоматологи могут взаимодействовать с трехмерной моделью и визуализировать труднодоступные участки, изготавливать виртуальные конструкции, такие как вкладки, коронки, виниры, мостовидные протезы, протезы с опорой на имплантаты, индивидуальные абатменты, съемные протезы, зубные каппы, хирургические шаблоны [1–5].

В основу работы внутриротовых сканеров положены различные принципы: конфокальная микроскопия, оптическая когерентная томография, фотограмметрия, активные и пассивные стереоскопия и триангуляция, интерферометрия и принципы фазового сдвига [6]. В результате сравнительной оценки интраоральных сканеров экспертной группой Cerec Digest (2017) было выяснено, что лучшими являются сканеры, работающие по принципу конфокальной микроскопии. Этот оптический метод получения трехмерных изображений текстур поверхностей и объектов позволяет передать шероховатость поверхности наиболее точно [7].

Для получения наиболее оптимального трехмерного изображения тканей полости рта каждая фирма-производитель сканера, как правило, предлагает

свою методику сканирования. Однако в доступной нам литературе публикации, посвященные исследованиям тактик сканирования, встречаются крайне редко, т.е. данные о точности сканов, полученных разными методами сканирования на одном сканере, изучены недостаточно.

Цель исследования — провести сравнительную оценку точности цифровых оттисков, используя различные методики внутриротового сканирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был использован сканер 3Shape Trios, так как он является одним из самых распространенных и, по данным Cerec Digest (2017), наиболее точен. Нами было отсканировано 12 моделей верхней и нижней челюсти, напечатанных на 3D-принтере Phrozen shuffle из смолы Gorky Liquid Dental Model четырьмя различными методиками. При этом перед сканированием на модели были нанесены ориентировочные точки компенсаторным лаком толщиной 80 микрон: в области контакта между центральными резцами, на медиально-щечных и медиально-язычных буграх дистальных моляров, на наиболее выступающие точки бугров верхней челюсти и на слизистых бугорках альвеолярной части в случае сканирования моделей с концевым дефектом. Ориентиры наносили для дальнейшего сопоставления сканов (рис. 1).



Рис. 1. Модель, полученная способом 3D-печати, с нанесенными ориентировочными точками

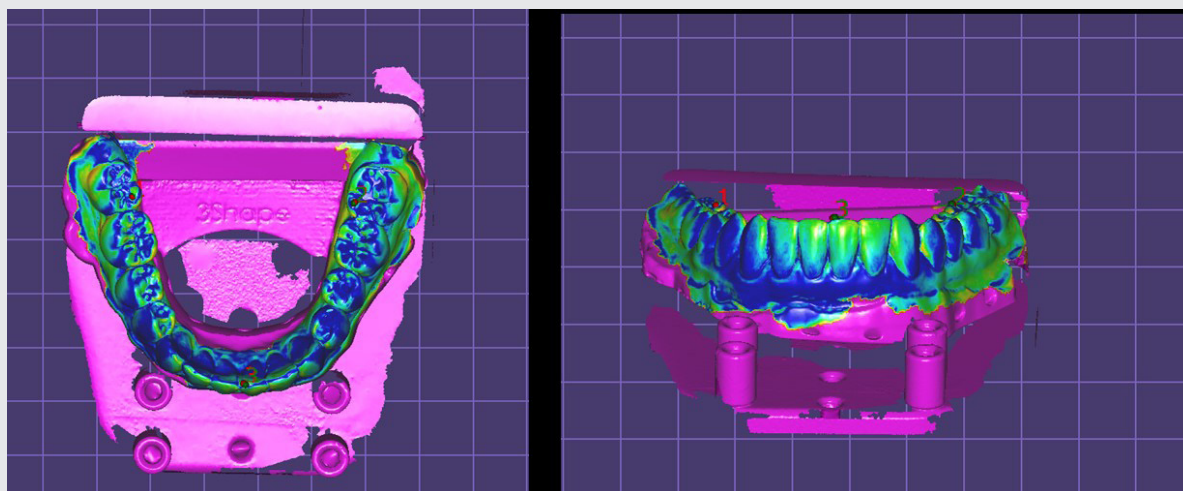


Рис. 2. Фото сопоставленных моделей

Для того чтобы получить эталонный скан, мы использовали лабораторный сканер DOF Edge — это современный и простой сканер, который позволяет получить высокопродуктивные и точные данные за счет двух камер разрешением 1,3 мегапикселя и обеспечивает точность сканирования до 10 микрон.

Таким образом было проведено 48 сканирований внутриротовым сканером, результаты которых сопоставили с 12 цифровыми оттисками, полученными лабораторным сканером. Сопоставление моделей производили в программе Exocad по 3 точкам, отме-

ченным компенсационным лаком толщиной 80 микрон (рис. 2).

Всего было проведено 48 сопоставлений, результаты которых занесли в разработанную нами таблицу и представили в 2 проекциях: передней и окклюзионной (рис. 3, 4).

Цветовая шкала точности сопоставлений была составлена в пределах значений от 10 до 300 микрон, где 10 микрон — синий цвет, 300 микрон — красный цвет, более 300 — розовый цвет (рис. 5).

С целью сравнения полученных 3D-изображений полости рта нами были отобраны 4 основные мето-

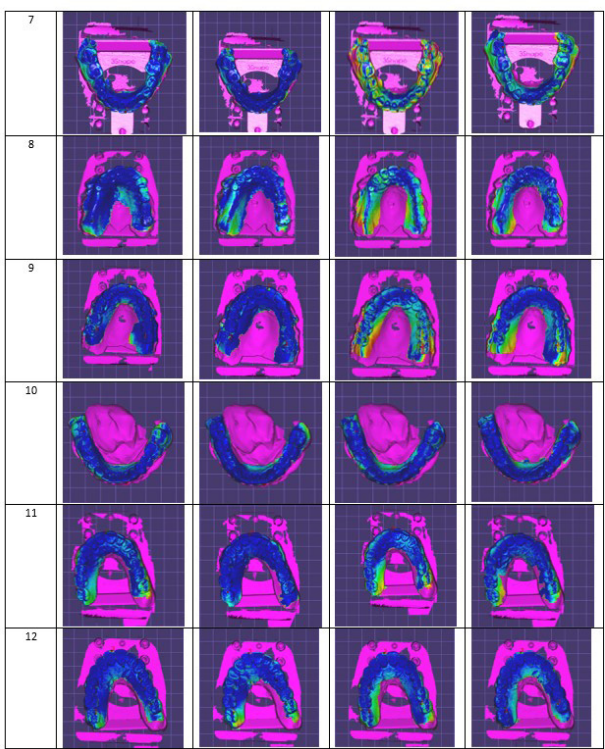
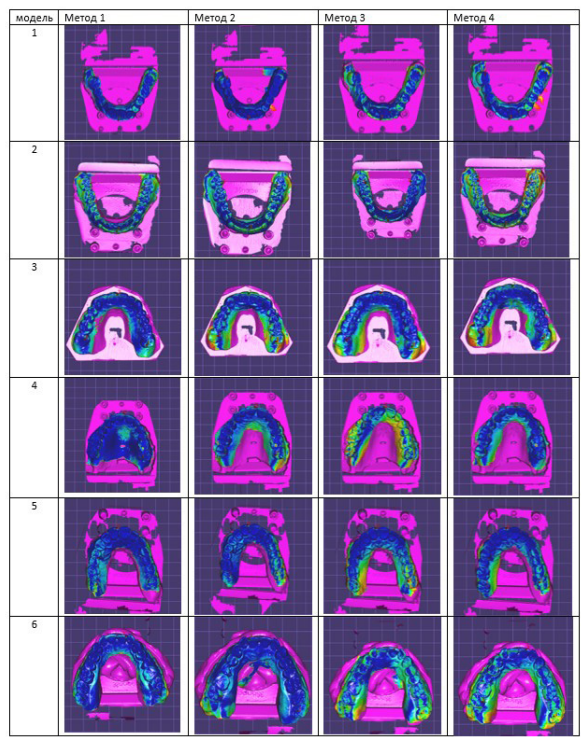


Рис. 3. Результаты сопоставления сканов в окклюзионной проекции

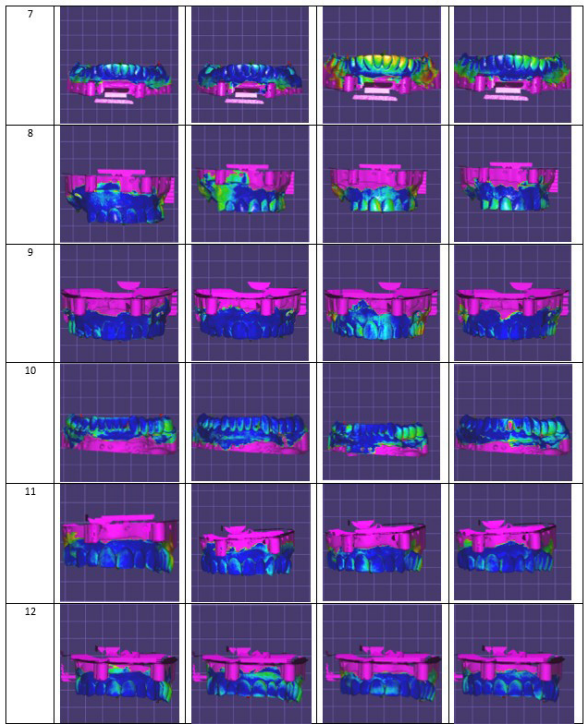
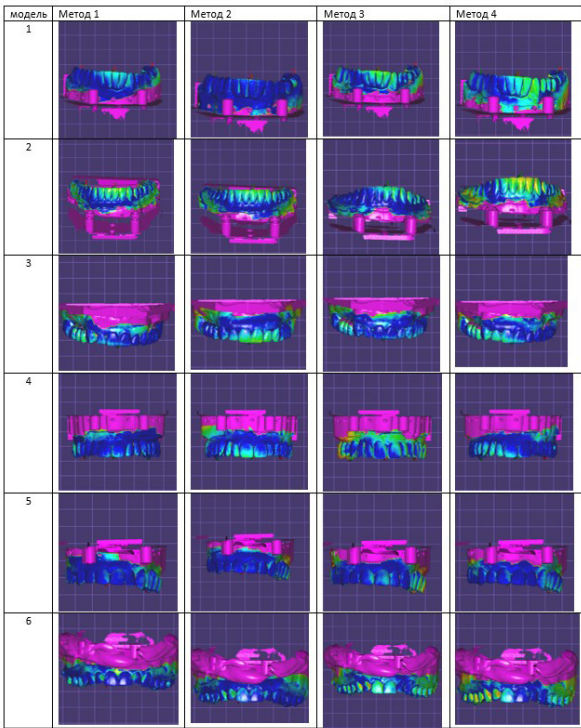


Рис. 4. Результаты сопоставления сканов в передней проекции

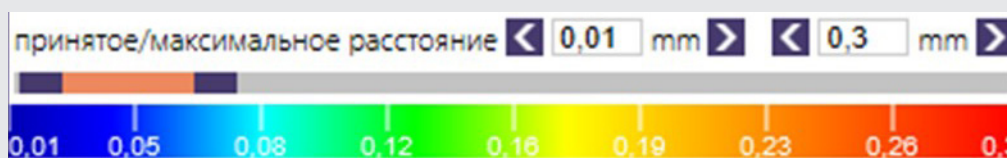


Рис. 5. Цветовая шкала точности сопоставления

дики сканирования, которые врачи-стоматологи используют в практической деятельности.

По первой методике сканирование проводилось в трех плоскостях: окклюзионной, язычной и щечной. Сканирование моделей верхней челюсти начинали с окклюзионной поверхности дистального моляра, затем сканер перемещали с медленным его покачиванием в вестибуло-оральном направлении при прохождении поверхности резцов (для предотвращения наложения сканов друг на друга) и доводили до крайнего моляра. Затем сканер разворачивали и перемещали вдоль щечной поверхности под углом 60–90 градусов до противоположной стороны зубного ряда. После чего, направляя сканер на небную поверхность, продвигали его вдоль дуги, по всей протяженности.

При сканировании моделей нижней челюсти накопчик для скана располагали зеркалом вниз. Сканирование начинали с окклюзионной поверхности дистального моляра, продвигаясь с медленным покачиванием в вестибулярно-оральном направлении в области резцов и доходили до противоположной стороны. При этом сканер перемещали медленно, плавно, без прерывистых движений. Затем сканер разворачивали орально и, перемещая его под углом 60–90 градусов по отношению к язычной поверхности зубов, достигали противоположного моляра челюсти. После чего сканер перемещали на щечную сторону и передвигали вдоль щечной поверхности зубов до противоположного конца дуги нижней челюсти.

Вторая методика заключалась в сканировании в 5 плоскостях, и полная дуга зубного ряда делилась на квадранты. Для 1-го и 4-го квадранта сканирование начинали с окклюзионной поверхности дистального моляра, затем наклоняли призму камеры на 45° в оральном направлении и сканировали вплоть до зуба 2.2 или 3.2. Далее разворачивали камеру еще на 45° и сканировали в противоположном направлении вплоть до окончания зубного ряда. Затем поворачивали камеру на 90°, продолжая сканировать окклюзионную поверхность до зуба 2.2 или 3.2. Сканирование в вестибулярном направлении проводили в обратном порядке. Направляя камеру под углом 45° в вестибулярном

направлении, сканировали в противоположном направлении вплоть до дистального моляра. Затем поворачивали камеру еще на 45° (суммарно 90° относительно окклюзионной поверхности) и вели мезиально вплоть до губной поверхности зуба 2.2 или 3.2. Для 2-го и 3-го квадрантов сканирование начинали с окклюзионной поверхности премоляра первого или четвертого квадранта, которая уже была отсканирована на предыдущих этапах, наклонив призму камеры до 90° в оральном направлении, сканировали до дистального моляра второго или третьего квадранта. Далее наклоняли камеру на 45° и сканировали в противоположном направлении вплоть до противоположного клыка. Затем поворачивали камеру на 45° буккально, продолжали сканировать до дистального моляра. После поворачивали камеру на 45° в вестибулярном направлении (90° к окклюзионной поверхности), сканировали в противоположном направлении мезиально вплоть до противоположного клыка. Впоследствии позиционировали камеру параллельно окклюзионной плоскости и продвигали над режущими краями 1.3 (4.3) и окклюзионной поверхностью премоляров и моляров.

Третья методика основана на применении качающихся движений. По этой методике сканирование начинали с дистальных отделов челюсти и постепенно продвигались к противоположному дистальному отделу зубной дуги, при этом переводя сканер с окклюзионной поверхности на вестибулярную, с вестибулярной на язычную (небную) и обратно.

Четвертая методика заключалась в комбинировании методики сканирования в плоскостях и применении качающихся движений. Сканирование начинали с окклюзионной поверхности от одного края зубной дуги до другого, затем постепенно продвигались к противоположному дистальному отделу, при этом переводя сканер с окклюзионной поверхности на вестибулярную, с вестибулярной на язычную (небную) и обратно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы выявили, что при сканировании по первой методике большинство сканов имели точность сопо-

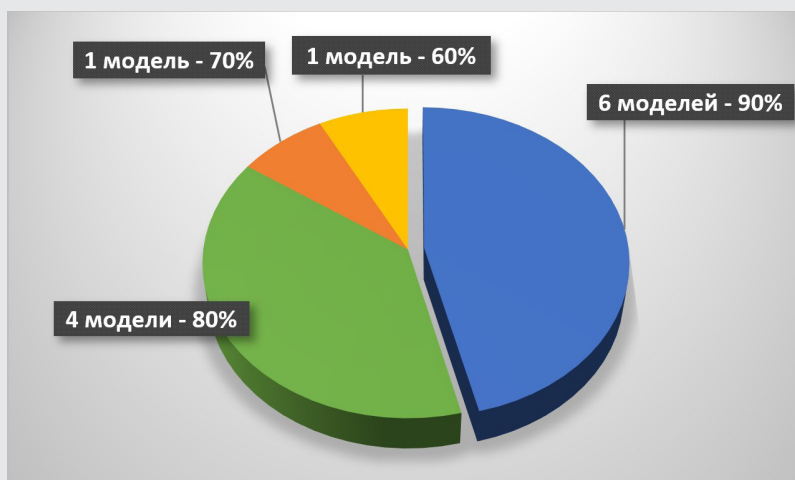


Рис. 6. Диаграмма точности сопоставления моделей (первая методика)

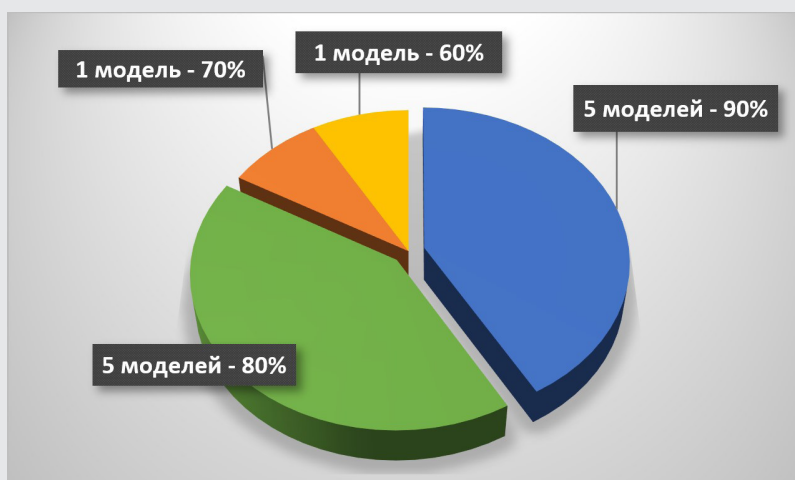


Рис. 7. Диаграмма точности сопоставления моделей (вторая методика)

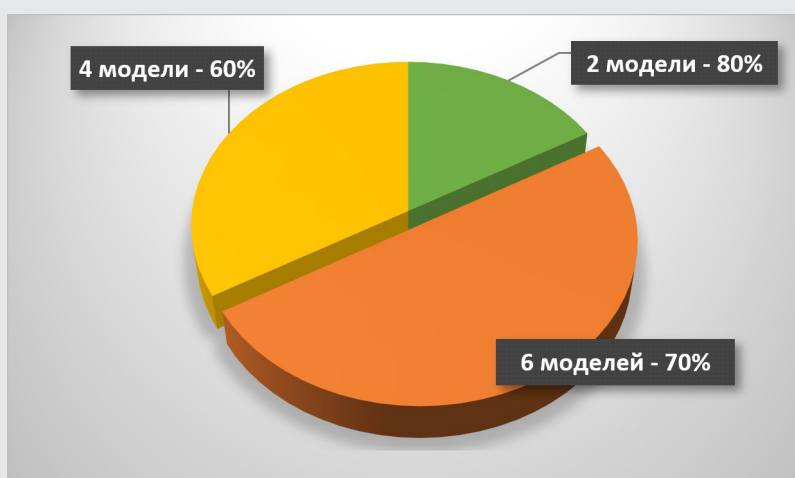


Рис. 8. Диаграмма точности сопоставления моделей (третья методика)

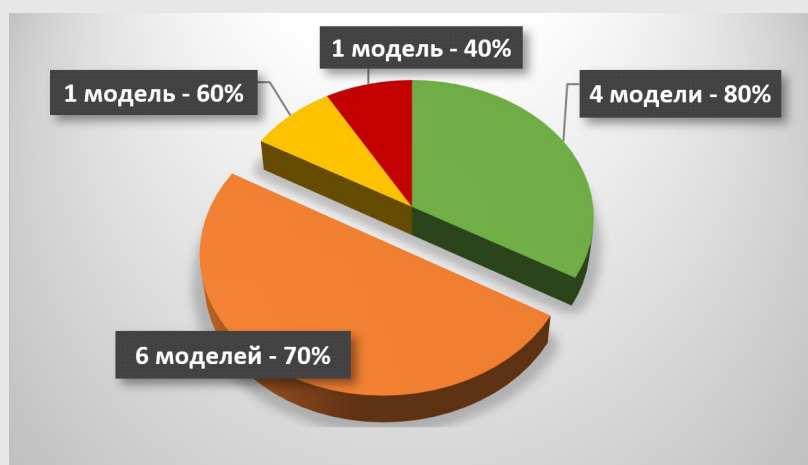


Рис. 9. Диаграмма точности сопоставления моделей (четвертая методика)

ставления 90% (рис. 6). Максимальная погрешность достигала 120 микрон.

При сканировании по второй методике точность сопоставления была ниже: 80–90% на большинстве сканов (рис. 7). Максимальная погрешность, наоборот, оказалась выше — 160 микрон.

При сканировании по третьей методике точность сопоставления изображений значительно снижалась. Большинство сканов имели точность сопоставления 70% (рис. 8), а максимальная погрешность достигала 260 микрон.

При этом стоит отметить, что не наблюдалось значительной разницы в результатах сканирования по третьей и четвертой методикам. Большинство сканов, полученных по четвертой методике, также имели точность сопоставления 70% (рис. 9) и максимальную погрешность 260 микрон.

При сканировании по первой и второй методикам погрешность 10 микрон укладывалась в большинство результатов, что составило более 85% поверхности скана. По третьей и четвертой методикам результаты составили 70% поверхности скана, что также укладывалось в погрешность 10 микрон. При этом особенностей и больших различий в результатах точности сопоставления сканированных моделей нижней и верхней челюстей выявлено не было. Менее точно сопоставлялись края сканов, области поднутрений и в ряде случаев — области передней группы зубов, что, на наш взгляд, связано с чрезмерным их наклоном вестибулярно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты сканирования отличаются друг от друга, а точность сканов зависит от методики их получения — даже при использовании од-

ного и того же внутриротового сканера одного и того же производителя. Методики, основанные на принципе плоскостного сканирования, на наш взгляд, более точны по сравнению с методами на основе принципа качания.

Если в основу методики был положен принцип качания на протяжении всего этапа сканирования, то это негативно влияет на точность скана и приводит к погрешностям планирования ортопедической конструкции, вплоть до ее полной несостоятельности.

Наилучшие результаты сканирования и наиболее точный оптический оттиск получаются при совмещении плоскостного метода сканирования и метода качания, при наличии вестибулярного наклона передней группы зубов.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ряховский А.Н. *Цифровая стоматология*. М: Авантис; 2010; 282 с. Ryakhovskiy A.N. *Tsifrovaya stomatologiya* [Digital dentistry]. Moscow: Avantis; 2010; 282 p.
2. Alghazzawi T.F. Advancements in CAD/CAM technology: options for practical implementation. *J Prosthodont Res* 2016; 60(2): 72–84, <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2016.01.003>.
3. Davidowitz G., Kotick P.G. The use of CAD/CAM in dentistry. *Dent Clin North Am* 2011; 55(3): 559–570, <https://doi.org/10.1016/j.cden.2011.02.011>.
4. Watanabe H., Fellows C., An H. Digital technologies for restorative dentistry. *Dent Clin North Am* 2022; 66(4): 567–590, <https://doi.org/10.1016/j.cden.2022.05.006>.
5. Joos-Kovacs G., Vecsei B., Körmendi S., Gyarmathy V.A., Borbely J.,

Hermann P. Trueness of CAD/CAM digitization with a desktop scanner — an in vitro study. *BMC Oral Health* 2019; 19(1): 280, <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0976-1>.

6. Костюкова В.В., Ряховский А.Н., Уханов М.М. Сравнительный обзор внутриротовых трехмерных цифровых сканеров для ортопедической стоматологии. *Стоматология* 2014; 93(1): 53–59. Kostyukova V. V., Ryakhovskiy A. N., Ukhanov M. M. Comparative study of intraoral 3D digital scanners for restorative dentistry. *Stomatologiya* 2014; 93(1): 53–59.

7. Лежнев Э.И., Попова И.И., Кузьмин С.В., Слащев С.М. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия: принципы, устройство, применение (часть 1). *Научное приборостроение* 2001; 11(2): 3–20. Lezhnev E. I., Popova I. I., Kuzmin S. V., Slashchev S. M. Confocal laser scanning microscopy: principles, arrangement, application (part 1). *Nauchnoe priborostroenie* 2001; 11(2): 3–20.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

М. Ю. Саакян, д. м. н., зав. кафедрой ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

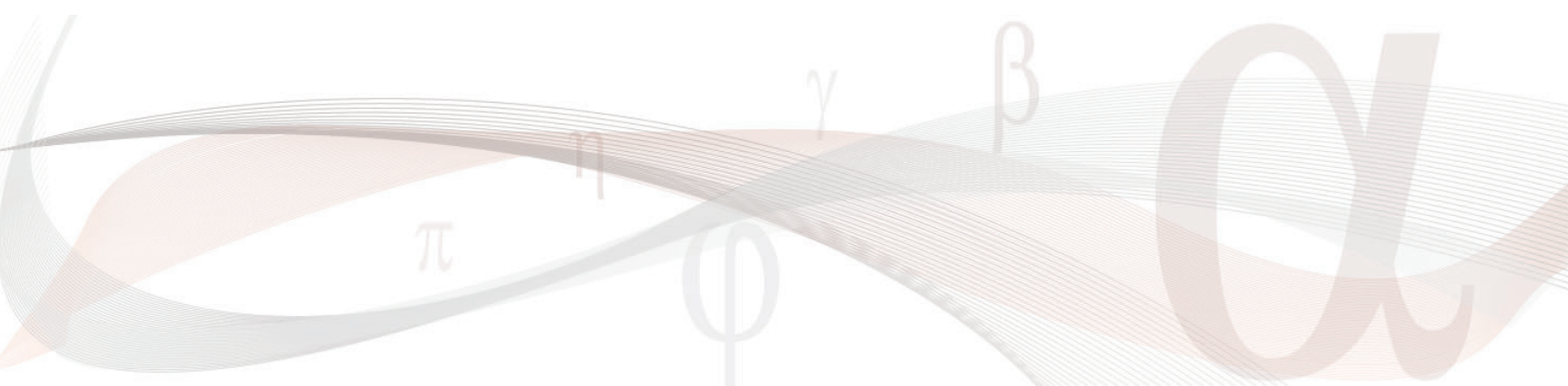
Н. А. Алексеева, к. м. н., доцент кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

А. В. Якунина, к. м. н., ассистент кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

И. И. Барышев, студент ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Барышев Игорь Игоревич,

e-mail: igor.baryshev@vk.com



ИЗМЕНЕНИЯ РЯДА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЗУБНЫХ ПАСТ С ЛАУРИЛСУЛЬФАТОМ НАТРИЯ

УДК 616.31-02

31.05.03 — стоматология

Поступила 30.05.2023

О.А. Успенская, С.А. Спиридонова, Н.Ю. Афанасенкова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Цель — исследовать некоторые клиничко-лабораторные показатели ротовой полости в зависимости от содержания лаурилсульфата натрия в зубной пасте.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 90 человек от 18 до 36 лет. 1-я группа — 30 человек, которые использовали пасты с SLS; 2-я группа — 30 пациентов, которые чистили зубы пастами без SLS на протяжении 14 дней; 3-я группа — 30 человек, применявших пасты без лаурилсульфата 1,5–2 мес.

Результаты. На 14-й день пациенты 1-й группы предъявляли жалобы на сухость в полости рта в 20% случаев, 10% — на чувство жжения сразу после использования пасты, во 2-й группе жалоб не было. В ротовой жидкости концентрация SLS была наибольшей в 1-й группе, уменьшалась — во 2-й группе, а в 3-й группе содержания SLS не выявлено.

Заключение. Выявлено наличие лаурилсульфата натрия в ротовой жидкости и десневом эпителии пациентов, использующих для гигиены полости рта пасты, которые содержат лаурилсульфат натрия.

Ключевые слова: зубные пасты; лаурилсульфат натрия; буккальный эпителий; слизистая полости рта.

CHANGES IN A NUMBER OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS WHEN USING TOOTHPASTES WITH SODIUM LAURYL SULFATE

O.A. Uspenskaya, S.A. Spiridonova, N.Y. Afanasenkova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The purpose is to study some clinical and laboratory parameters of the oral cavity depending on the content of sodium lauryl sulfate in toothpaste.

Materials and methods. The study involved 90 people aged 18 to 36 years. Group 1—30 people who used pastes with SLS; Group 2—30 patients who brushed their teeth with toothpastes without SLS for 14 days; Group 3—30 people who used pastes without lauryl sulfate for 1.5–2 months.

Results. On the 14th day, 20% of in group 1 complained of dry mouth, 10% of a burning sensation immediately after using the paste; there were no complaints in group 2. The concentration of SLS in the oral fluid was highest in group 1, decreased in group 2, and no SLS content was detected in group 3.

Conclusion. The presence of sodium lauryl sulfate was revealed in the oral fluid and gingival epithelium of patients using pastes containing sodium lauryl sulfate for oral hygiene.

Key words: toothpastes; sodium lauryl sulfate; buccal epithelium; oral mucosa.

ВВЕДЕНИЕ

Здоровье слизистой оболочки полости рта играет важную роль в поддержании высокого уровня качества жизни пациентов [1–4]. На сегодняшний день на стоматологическом рынке представлено огромное множество предметов и средств гигиены полости рта [5–8].

Большое значение отводится содержанию поверхностно-активных веществ в составе зубных паст, одним из которых является лаурилсульфат натрия (SLS) [9]. Лаурилсульфат натрия входит в состав моющих веществ и является неотъемлемой частью большинства зубных паст и порошков [10]. По данным ряда авторов, SLS способен кумулироваться в различных органах и на поверхности кожного и волосяного покрова в виде пленки [11–13]. SLS является пищевой добавкой E487. Вводится в зубные пасты для повышения пенообразования, увеличения очищающих свойств, а также как антибактериальный компонент. В соответствии с общепринятыми стандартами концентрация лаурилсульфата натрия в средствах не должна превышать 0,5–2,0%, но при тщательном рассмотрении данного вопроса выявлено, что концентрации его в зубных пастах приближаются к 5%. Стоит отметить, что высокие концентрации SLS ведут к гибели не только патогенной микрофлоры, но и «нормофлоры» и снижают защитные функции буккального эпителия, что способствует развитию воспалитель-

ных процессов на поверхности слизистой оболочки полости рта [14, 15].

Цель — исследовать некоторые клиничко-лабораторные показатели ротовой полости в зависимости от содержания лаурилсульфата натрия в используемой зубной пасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедры терапевтической стоматологии Приволжского исследовательского медицинского университета было проведено исследование, в котором приняли участие 90 человек обоего пола, в возрасте от 18 до 36 лет. Все обследуемые применяли на протяжении 14 дней зубные пасты и были разделены на 3 группы. 1-я группа — 30 пациентов, которые пользовались пастами с лаурилсульфатом натрия; 2-я группа — 30 пациентов, которые применяли пасты без лаурилсульфата натрия на протяжении 14 дней; 3-я группа — 30 пациентов, которые применяли пасты без лаурилсульфата натрия на протяжении 1,5–2 мес. Пасты, которые использовали пациенты, имели идентичный состав, за исключением наличия в одной из них лаурилсульфата натрия. Критерий включения — практически здоровые респонденты.

На каждого обследуемого заполняли медицинскую карту стоматологического больного формы 043/у, оформляли информированное добровольное согласие, согласие на обработку персональных данных

и на забор биологического материала. В 1-й день и по истечении 14 дней все пациенты прошли клинико-лабораторное исследование: осмотр полости рта, определение индекса интенсивности кариеса, папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса, индекса Гринна–Вермиллиона, изучение ротовой жидкости, буккального и десневого эпителия, исследование выполнялось на базе кафедры биохимии им. Г.Я. Городисской Приволжского исследовательского медицинского университета, при помощи метода M.Arand et al. (1992). Для изучения буккального эпителия забор биологического материала со слизистой щеки выполнялся натошак стерильной металлической ложкой, далее смывался при помощи физиологического раствора в стерильные пробирки, далее полученный материал очищали раствором Хенкса (для удаления кристаллов соли), выделенные клетки помещали на предметное стекло, высушивали и фиксировали на протяжении 5 мин смесью Никифорова, прокрашивали 0,25% водным раствором азура А (Sigma США) 20–30 с. Полученные мазки изучали с помощью иммерсионного микроскопа. За норму принимали 30–50 диплококков на поверхности одного эпителиоцита. Проводился забор ротовой жидкости с последующим исследованием концентрации SLS. Делали забор биоптата десны, выполняли его центрифугирование и окрашивание метиленовым синим, изучение под иммерсионным микроскопом.

Определяли pH ротовой жидкости при помощи карманного прибора Checker-1 (забор проводился двукратно натошак утром до индивидуальной гигиены полости рта и после). Ротовую жидкость получали в количестве 7 мл, исследование выполняли на протяжении 5 мин после забора материала, прибор калибровали перед манипуляцией при помощи двух жидкостей — буферный раствор HI 7007 и HI 7004.

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи программы Biostat и программного продукта Microsoft Excel. При расчете количественных изменений использовали параметрический метод — парный критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 90 пациентов были 34 мужчины 34 (37,7%) и 56 женщин (62,2%) в возрасте от 18 до 36 лет. На момент осмотра и на 14-й день интенсивность кариеса составила:

в 1-й группе — $6,80 \pm 0,02$ ($p < 0,05$ между группами);
 во 2-й группе — $5,72 \pm 0,02$ ($p < 0,05$ между группами);
 в 3-й группе — $4,96 \pm 0,02$ ($p < 0,05$ между группами).

Индекс РМА:

в первый день исследования: в первой группе — $1,32 \pm 0,03\%$ ($p < 0,05$ между группами), во 2-й группе — $1,12 \pm 0,03\%$ ($p < 0,05$ между группами), в 3-й группе — $1,23 \pm 0,02\%$ ($p < 0,05$ между группами);

на 14-й день: в 1-й группе — $0,22 \pm 0,03\%$, во 2-й группе — $1,23 \pm 0,03\%$, в 3-й группе — $1,28 \pm 0,03\%$ ($p < 0,05$ между группами).

Индекс Гринна–Вермиллиона:

в первый день исследования: в 1-й группе — $1,800 \pm 0,011$, во 2-й группе — $1,400 \pm 0,012$, в 3-й группе — $1,700 \pm 0,012$;

на 14-й день: в 1-й группе — $0,350 \pm 0,011$, во 2-й группе — $1,700 \pm 0,012$, в 3-й группе — $1,930 \pm 0,012$ ($p < 0,05$ между группами).

Зарегистрированы более выраженное улучшение гигиенического состояния полости рта и снижение воспаления десны при использовании паст с SLS по сравнению с пастами без SLS, что, вероятно, связано с более выраженным пенообразованием и, как следствие, с повышением очищающей способности, а также с антибактериальным действием паст с SLS. Однако в исследованиях А.В. Оксюзьяна [7] отмечается, что использование паст с лаурилсульфатом натрия повышает устойчивость твердых тканей зуба к кислотам в меньшей степени, чем в случае паст без лаурилсульфата натрия.

Важную роль в сохранении равновесия в ротовой жидкости играет кислотно-щелочной баланс. Из литературных данных известно, что при сдвиге pH в кислую сторону нарастает активность протеиназ — это способствует усилению деминерализации эмали зубов, а сдвиг в щелочную сторону усиливает образование ионов PO_4^{3-} , взаимодействие которых с кальцием ведет к формированию твердого зубного камня [15]. В первый день исследования в 1-й группе pH составило $7,833 \pm 0,053$, у респондентов 2-й группы отмечалось снижение pH — $7,40 \pm 0,05$, в 3-й группе уровень pH составил $7,30 \pm 0,05$ ($p < 0,05$ между группами). На 14-й день в 1-й группе величина pH была $7,84 \pm 0,06$, во 2-й группе — $7,75 \pm 0,04$, в 3-й группе — $7,50 \pm 0,05$ ($p < 0,05$ между группами). Таким образом, содержание лаурилсульфата натрия в зубных пастах не оказывало существенного влияния на pH полости рта.

При осмотре полости рта через 2 нед использования паст пациенты 1-й группы предъявляли жалобы на чувство сухости в полости рта в 20% случаев, 10% говорили о чувстве жжения сразу после использования пасты. В 1-й группе один обследуемый (3,3%) предъявлял жалобы на невозможность использования данной пасты в силу возникшей аллергической реакции. Во 2-й и 3-й группах жалоб не было. Таким образом, применение паст с SLS в 33,3% случаев приводило к развитию нежелательных клинических проявлений, в отличие от паст без SLS.

Концентрация SLS в ротовой жидкости составила:

в 1-й группе — $0,0000245 \pm 0,0000013$ г/мл ($p < 0,05$ между группами);

во 2-й группе — $0,0000005 \pm 0,0000012$ г/мл ($p < 0,05$ между группами);

в 3-й группе — не выявлена.

Наличие остаточного содержания SLS у пациентов 2-й группы в ротовой жидкости можно объяснить тем, что ранее пациенты использовали пасты с SLS и вещество накапливалось в ротовой жидкости. При этом в 3-й группе пациентов, которые не использовали пасты с SLS более 1,5–2 мес, содержание лаурилсульфата натрия не обнаруживалось.

При изучении буккального эпителия в соскобе обнаружено:

в 1-й группе — $28,4 \pm 0,7$ диплококка на одном эпителиоците;

во 2-й группе — $39,40 \pm 0,56$ диплококка на одном эпителиоците;

в 3-й группе — $44,34 \pm 0,61$ диплококка на одном эпителиоците ($p < 0,05$ между группами).

Таким образом, пасты с содержанием лаурилсульфата натрия снижают адаптацию клеток слизистой оболочки полости рта и ее защитные функции, о чем свидетельствует сокращение количества прикрепившихся бактерий на поверхности эпителиоцитов. Уменьшение колонизации эпителиоцитов диплококками — сигнал о нарушении местного и общего гомеостаза слизистой полости рта и риске развития патологических процессов.

При гистологическом изучении десневого эпителия произошло его практически полное окрашивание в синий цвет и фрагментарно — в светло-зеленый, что говорит о присутствии SLS в исследуемых материалах как в 1-й, так и во 2-й группах. Что касается 3-й группы — прокрашивания эпителия не отмечалось. Данные результаты подтверждают возможность проникновения и накопления лаурилсульфата натрия в тканях слизистой оболочки полости рта, что нередко приводит к нарушению ее микробиотоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование выявило наличие лаурилсульфата натрия в ротовой жидкости и десневом эпителии пациентов, использующих для гигиены полости рта зубные пасты, содержащие лаурилсульфат натрия, что негативно влияет на ткани ротовой полости. Об этом свидетельствует появление различного рода жалоб в 33,3% случаев. Отмечено отрицательное влияние лаурилсульфата натрия на состояние гомеостаза слизистой оболочки полости рта и, как следствие, снижение ее защитных функций и сопротивляемости внешним воздействиям. Вместе с тем включение в состав зубных паст пенообразователя лаурилсульфата натрия улучшает гигиеническое состояние полости рта и способствует снижению воспаления в тканях пародонта.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Серкина Е.А., Пестова Ю.А. Проблема влияния лаурилсульфата натрия — компонента зубных паст на здоровье человека. В кн.: *Актуальные проблемы потребительского рынка товаров и услуг. Материалы IV международной заочной научно-практической конференции, посвященной 30-летию Кировского ГМУ*. Под ред. Шешунова И.В., Мазиной Н.К., Бригадина П.И., Шмаковой Л.Н., Видякиной Е.В. Киров: Кировский государственный медицинский университет; 2017; с. 164–167. Serkina E.A., Pestova Yu.A. Problema vliyaniya laurilsulfata natriya — komponenta zubnykh past na zdorov'e cheloveka. V kn.: *Aktual'nye problemy potrebitel'skogo rynka tovarov i uslug. Materialy IV mezhdunarodnoy zaочноy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 30-letiyu Kirovskogo GМУ* [The problem of the effect of sodium lauryl sulfate, a component of toothpastes, on human health. In: Actual problems of the consumer market of goods and services. Materials of the IV International correspondence scientific and practical conference dedicated to the 30th anniversary of the Kirov state medical university]. Sheshunov I.V., Mazina N.K., Brigadin P.I., Shmakova L.N., Vidyakina E.V. (editors). Kirov: Kirovskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2017; p. 164–167.
2. Пестова Ю.А., Серкина Е.А. Влияние содержания лаурилсульфата натрия в зубных пастах на здоровье человека. В кн.: *Молодежь и медицинская наука в XXI веке. Сборник трудов XV-ой научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием*. Киров: Кировская государственная медицинская академия; 2014; с. 150–151. Pestova Yu.A., Serkina E.A. Vliyaniye soderzhaniya laurilsulfata natriya v zubnykh pastakh na zdorov'e cheloveka. V kn.: *Molodezh' i meditsinskaya nauka v XXI veke. Sbornik trudov XV-oy nauchno-prakticheskoy konferentsii studentov i molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem* [The effect of sodium lauryl sulfate content in toothpastes on human health. In: Youth and medical science in the XXI century. Proceedings of the XVth scientific and practical conference of students and young scientists with international participation]. Kirov: Kirovskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya; 2014; p. 150–151.
3. Тирская О.И., Казанкова Е.М. Влияние пенообразующих компонентов зубных паст на некоторые показатели неспецифического иммунитета полости рта. *Стоматология детского возраста и профилактика* 2018; 17(1): 60–62, <https://doi.org/10.25636/PMP.3.2018.110>. Tirskeya O.I., Kazankova E.M. Influence of foam components of toothpastes on some parameters of non-specific immunity of the oral cavity. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika* 2018; 17(1): 60–62, <https://doi.org/10.25636/PMP.3.2018.110>.
4. Успенская О.А., Круглова Н.В., Кочубейник А.В. Выбор средств гигиены полости рта при наличии у пациента отягощенного аллергологического анамнеза (краткий обзор). *Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование* 2020; 72–73: 80–83. Uspenskaya O.A., Kruglova N.V., Kochubeynik A.V. Selection of oral hygiene products for patients with allergic diseases (overview). *Cathedra-Kafedra. Stomatologicheskoye obrazovanie* 2020; 72–73: 80–83.
5. Kasi S.R., Özcan M., Feilzer A.J. Side effects of sodium lauryl sulfate applied in toothpastes: a scoping review. *Am J Dent* 2022; 35(2): 84–88.
6. Антонова И.Н., Гришин В.В., Игнатов Ю.Д. Сравнительная эффективность действия на зубы паст на основе лаурилсульфата натрия и лецитина. *Обзоры по клинической фармакологии и ле-*

карственной терапии 2013; 11(1): 50–54, <https://doi.org/10.17816/RCF11150-54>. Antonova I.N., Grishin V.V., Ignatov Yu.D. Comparative efficacy of toothpastes containing sodium lauryl sulfate and lecithin. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii* 2013; 11(1): 50–54, <https://doi.org/10.17816/RCF11150-54>.

7. Оксюзян А.В., Соловьев А.А., Шумейко А.М. Отрицательное воздействие лаурилсульфат натрия — очищающего компонента зубных паст, на слизистую оболочку полости рта. *Российская стоматология* 2014; 7(1): 34–36. Oksuzyan A.V., Solovyev A.A., Shumeiko A.M. The negative influence of sodium lauryl sulfate, the cleansing agent of toothpastes, on oral mucosa. *Rossiiskaya stomatologiya* 2014; 7(1): 34–36.

8. Успенская О.А., Спиридонова С.А. Оценка качества композитной реставрации в зависимости от абразивности полировочных паст. *Проблемы стоматологии* 2021; 17(2): 57–61, <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-17-2-57-61>. Uspenskaya O.A., Spiridonova S.A. Estimation of the quality of composite restoration depending on the abrasivity of polishing pasts. *Problemy stomatologii* 2021; 17(2): 57–61, <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-17-2-57-61>.

9. Оксюзян А.В., Насыров М.Р. Токсоиндуцированное влияние лаурилсульфата натрия на кислотоустойчивость твердых тканей зубов и электровозбудимость пульпы. *Современные проблемы науки и образования* 2016; 6: 183. Oksuzyan A.V., Nasyrov M.R. Toxic effects of sodium lauryl sulphate for acid of dental hard tissues and electroexcitability pulp. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2016; 6: 183.

10. Успенская О.А., Шевченко Е.А. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Н.Новгород; 2017; 504 с. Uspenskaya O.A., Shevchenko E.A. *Zabolevaniya slizistoy obolochki polosti rta* [Diseases of the oral mucosa]. Nizhniy Novgorod; 2017; 504 p.

11. Пирожинский В.В. Стоматологическая заболеваемость рабочих производства синтетических моющих средств. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб; 2013. Pirozhinskiy V.V. *Stomatologicheskaya zabolevaemost' rabochikh proizvodstva sinteticheskikh moyushchikh sredstv*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Dental morbidity of workers in the production of synthetic detergents. PhD Thesis]. Saint Petersburg; 2013.

12. Гиршин В.В. Механизм локального взаимодействия различных групп фармакологических и лечебно-профилактических средств

с твердыми тканями зуба. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб; 2013. Girshin V.V. *Mekhanizm lokal'nogo vzaimodeystviya razlichnykh grupp farmakologicheskikh i lechebno-profilakticheskikh sredstv s tverdymi tkanyami zuba*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [The mechanism of local interaction of various groups of pharmacological and therapeutic and prophylactic agents with hard tooth tissues. PhD Thesis]. Saint Petersburg; 2013.

13. Булатов Р.Р. Влияние лаурилсульфата натрия на содержание общего белка в слюне. *Инновационная наука* 2017; 3(4): 207–209. Bulatov R.R. The effect of sodium lauryl sulfate on the total protein content in saliva. *Innovatsionnaya nauka* 2017; 3(4): 207–209.

14. Гайсина Е.Ф., Портнягин А.В., Спицына Т.П. Современные разработки новых зубных паст с противовоспалительной активностью за период с 2017 по 2019 год. *Проблемы стоматологии* 2019; 15(4): 11–18, <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15-4-11-18>. Gaysina E.F., Portnyagin A.V., Spitsyna T.P. Modern developments of new toothpastes with anti-inflammatory activity for the period from 2017 to 2019. *Problemy stomatologii* 2019; 15(4): 11–18, <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15-4-11-18>.

15. Healy C.M., Paterson M., Joyston-Bechal S., Williams D.M., Thornhill M.H. The effect of a sodium lauryl sulfate-free dentifrice on patients with recurrent oral ulceration. *Oral Dis* 1999; 5(1): 39–43, <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.1999.tb00062.x>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

О.А. Успенская, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

С.А. Спиридонова, к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Н.Ю. Афанасенкова, клинический ординатор кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Спиридонова Сания Ахмедовна, e-mail: saniyaspiridonova@mail.ru



ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

УДК 616.127-005.8-053.7

3.1.18 — внутренние болезни; 3.1.20 — кардиология

Поступила 11.09.2023

Д.В. Соловьева¹, Н.Ю. Григорьева¹, В.В. Ярыгин², О.Е. Вилкова¹, А.Г. Фролов^{1,2}, А.А. Аркунова³

¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5», Нижний Новгород;

³ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

Сердечно-сосудистые заболевания во всем мире продолжают занимать лидирующую позицию среди причин смертности, однако в последние годы наметилась тенденция к снижению смертности от инфаркта миокарда. Также снизилась заболеваемость ишемической болезнью сердца среди старших возрастных групп. Среди пациентов молодого и среднего возраста такой положительной динамики не прослеживается. В связи с серьезными психологическими, социальными и социально-экономическими последствиями данной проблемы остаются важным установление клинических особенностей заболевания, изучение молекулярно-генетических маркеров с целью ранней диагностики и своевременного лечения.

Обзор посвящен вопросам возрастной эпидемиологии инфаркта миокарда, а также особенностям клинического течения инфаркта миокарда в разных возрастных группах.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; молодой возраст; кардиоваскулярная профилактика; молекулярно-генетические маркеры.

FEATURES OF THE COURSE OF MYOCARDIAL INFARCTION AT A YOUNG AGE

D.V. Solovyova¹, N.Yu. Grigorieva¹, V.V. Yarygin², O.E. Vilkova¹, A.G. Frolov^{1,2}, A.A. Arkunov³

¹National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod

²The State Regional Clinical Hospital «Municipal Clinical Hospital №5», Nizhny Novgorod

³Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Cardiovascular diseases are the leading cause of death globally, but in recent years the mortality rate from myocardial infarction has been on a downward trend. The occurrence of coronary heart disease among older age groups has also decreased. Among young and middle-aged patients, such positive dynamics is not observed. Due to the serious psychological, social and socio-economic impact of this problem, it is still important to establish the clinical features of the disease and study molecular genetic markers for the purpose of early diagnosis and timely treatment.

This review is devoted to the age-related epidemiology of myocardial infarction, as well as the features of the clinical course of myocardial infarction in different age groups.

Key words: myocardial infarction; young age; cardiovascular prevention; molecular genetic markers.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на хорошую освещенность в клинических рекомендациях вопросов диагностики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС) в целом и инфаркта миокарда (ИМ) в частности, врачу нужно помнить о неоднородности клинической картины данной патологии и об особенностях ее течения в разных возрастных группах. Последние исследования показывают важность настороженности в отношении пациентов до 50 лет, ведь именно у них наличие ИБС можно легко пропустить. Согласно шкале предтестовой вероятности хронических форм ИБС, даже при наличии типичного болевого синдрома в этой возрастной группе вероятность развития ИБС остается низкой (за исключением мужчин от 40 до 49 лет). В связи с этим понимание вариаций клинических проявлений в совокупности с особенностями картины крови поможет практикующему врачу не пропустить острое событие.

Инфаркт миокарда — это острое заболевание, характеризующееся некрозом сердечной мышцы. Согласно 4-му Универсальному определению [1], термин может быть использован при повышении кардиоспецифических ферментов, появлении симптомов ишемии миокарда, изменении электрокардиограммы, эхокардиоскопии или коронарографии.

Эпидемиология инфаркта миокарда в различных возрастных группах

Несмотря на то, что сердечно-сосудистые заболевания во всем мире продолжают занимать лидирующую позицию среди причин смертности (52–55%), по данным зарубежных источников наметилась тенденция к снижению смертности от ИМ [1]. Благодаря активному влиянию на наиболее распространенные факторы риска, вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний бремя заболеваемости и смертности от ИБС несколько снизилось [2]. Также уменьшилась заболеваемость ИБС среди старших возрастных групп. Однако среди пациентов молодого и среднего возраста такой положительной динамики не прослеживается [3, 4]. Напротив, возраст пациентов с впервые выявленным заболеванием, в том числе с манифестацией ИМ, с каждым годом неуклонно снижается. Так, по данным сравнительного исследования Ximena Samacho et al., в котором были проанализированы 1947 895 случаев ИМ в четырех странах, самые низкие показатели снижения частоты ИМ были у людей в возрасте 30–54 лет. У мужчин этот показатель колебался от 0,4 до 1,9% в год (в зависимости от географии), у женщин — в среднем 1,2% в год, тогда как в группе пожилого и старческого возраста — 4% в год [5].

По данным российской статистики 2022 г. [6], подобной тенденции к снижению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний

не наблюдается. Смертность от болезней системы кровообращения по-прежнему занимает первое место. Так, на 2021 г. доля умерших составила 640,4 на 100 тысяч населения среди женщин и 640,3 на 100 тысяч среди мужчин (по сравнению с данными 2020 г., где было 626,4 на 100 тысяч среди женщин и 657,4 на 100 тысяч среди мужчин), при том, что на количество умерших трудоспособного возраста (трудоспособный возраст от 16 до 55 лет у женщин и от 16 до 60 лет у мужчин) приходится 9,2% (59,0 на 100 тысяч населения) женщин и 42,2% (270,8 на 100 тысяч населения) мужчин. Среди них доля острого ИМ составила 133,1 на 100 тысяч населения. Количество лиц молодого возраста колеблется от 2 до 10% [6].

Данная проблема достаточно серьезна ввиду ее психологических, социальных и социально-экономических последствий. Поэтому крайне важно определить соответствующие факторы риска и клинические предикторы, которые, несомненно, влияют на исход заболевания, а также разработать более строгие превентивные стратегии.

Течение инфаркта миокарда в различных возрастных группах

Основной причиной ИБС становится коронарный атеросклероз, который чаще всего наблюдается в пожилом возрасте, однако причиной ИМ у молодых пациентов в 60–65% случаев также является разрыв атеросклеротической бляшки [7]. Несмотря на разницу в эпидемиологии ИМ в Российской Федерации и в других странах, влияние распространенных факторов риска, таких как отягощенная наследственность, ожирение, дислипидемия, курение, на формирование ранних сердечно-сосудистых заболеваний неоспоримо, но требует дополнительного изучения. Кроме того, данных и исследований по вопросам особенностей клинической картины, течения данного заболевания в группе молодых пациентов не так много, а полученные результаты достаточно противоречивы.

Еще один дискуссионный вопрос — деление пациентов на возрастные группы. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), существует 5 возрастных групп, в которых молодой возраст — от 18 до 44 лет, средний — от 45 до 59 лет. Но многие исследования проводят иное деление, выбирая границей между молодым и средним возрастом 50, а то и 55 лет, что усложняет экстраполяцию результатов на группу молодых в целом.

На хорошо известные факторы кардиоваскулярного риска, такие как возраст, пол, дислипидемия, повышенная масса тела, синусовая тахикардия, артериальная гипертензия, курение, нередко не обращают внимания ни пациенты, ни врачи участковые терапевты, и такие факторы остаются неоцененными до момента первого коронарного события. Как

правило, у пациентов нет четкого понимания связи возникающих симптомов с заболеванием сердца, поэтому обращение к врачу остается отсроченным. По данным регистра YOUNG-MI, большинство пациентов, перенесших ИМ до 40 лет, имели низкий показатель риска ИБС до текущего события, у большинства из них было низкое бремя распространенных факторов риска, таких как артериальная гипертензия [8]. Эта группа лиц также не соответствовала критериям назначения статинов.

Имеющиеся в настоящее время калькуляторы риска завышают риск для большинства людей, но, вероятно, занижают риск для молодых [9]. Большинство молодых пациентов не преодолевают порог первичной профилактики, определенный действующими руководствами, и, следовательно, не считаются кандидатами на профилактическую терапию. Недооценка риска сердечно-сосудистых заболеваний среди молодых людей и последующая неспособность предотвратить события вызывают еще большую обеспокоенность, учитывая влияние сердечно-сосудистых заболеваний на потерю производительности в течение жизни и увеличение использования медицинских услуг в течение всей жизни.

Из-за нетипичной клинической картины ИМ у молодых правильный диагноз ставится поздно [10]. В регистре SWEDEHEART медиана времени задержки от появления симптомов до госпитализации в группе пациентов до 65 лет без типичных симптомов была больше (225 мин) по сравнению с той же группой, но старше 65 лет (210 мин). Это приводит к отсрочке лечения и, как следствие, к увеличению смертности [11, 12]. Факторы риска, клиническая картина и локализация ИМ в молодом возрасте отличаются от таковых в молодом, среднем и более старшем возрастах. Молодые пациенты с ИМ обычно имеют лучший краткосрочный прогноз, чем пациенты среднего и пожилого возраста [11]. Однако 10-летняя выживаемость при ИМ в молодом возрасте будет значительно хуже, чем у лиц пожилого и старческого возраста [13].

У пожилых пациентов, в отличие от молодых, в анамнезе больше сопутствующих нозологий, а следовательно, выше риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В зарубежном крупном исследовании был продемонстрирован больший относительный процентный вклад в смертность от ИМ в молодой группе пациентов самого сердечно-сосудистого заболевания, а не сопутствующей патологии [5].

Различия между пациентами разных возрастных групп начинаются с факторов риска. В молодом возрасте превалирует наличие модифицируемых факторов риска (таких как курение, избыточный вес, уровень глюкозы натощак и холестерина плазмы крови, артериального давления), а их снижение приводит к более выраженному влиянию на риск развития ИМ. Относительное снижение риска составило 0,51 у участников

от 20 до 49 лет, 0,48 — у лиц от 50 до 59 лет и 0,40 — у лиц от 60 до 75 лет [13, 14]. В пожилом же возрасте преобладает влияние коморбидной патологии, хрупкости, старческой астении и когнитивного дефицита. По данным ряда исследователей, гипертоническая болезнь, дислипидемия, сахарный диабет чаще регистрировались в группе старших пациентов [5]. Среди немодифицируемых факторов преобладал мужской пол (по данным разных источников, доля мужчин колебалась от 42 до 88%) [3–5]. Отягощенный семейный анамнез встречается в среднем на 10% чаще у пациентов молодого возраста [15].

Наличие боли или дискомфорта в грудной клетке — отличительный признак ИМ. Многие зарубежные исследования подчеркивают отличия в клинической картине в разных группах пациентов. В одном из крупнейших регистров NRMI (National Registry of Myocardial Infarction) показано, что у 33% пациентов (в основном женщин) с ИМ отсутствуют классические симптомы при поступлении [11].

В исследовании YOUNG-MI, которое включает 2097 пациентов, перенесших первый ИМ в возрасте до 50 лет в период с 2000 по 2016 г., сообщалось о том, что пациенты более молодого возраста чаще испытывали боль в области грудной клетки. Похожие данные получены в исследовании GulfCOST, в котором типичная клиническая картина была у 88,9% в группе молодых пациентов и в 77,7% в более старшей группе; молодые пациенты с меньшей вероятностью имели признаки сердечной недостаточности. Время от начала симптомов до момента реваскуляризации более 12 ч регистрировалось в 67% случаев для лиц моложе 50 лет и в 77% для более старшей группы [15].

В российском исследовании было показано, что у 171 пациента (97,7%) болевой синдром соответствовал критериям типичной стенокардии, 77 пациентов (40,7%) предъявляли жалобы на выраженную потливость, 72 (38,1%) — на одышку и слабость, 27 (14,3%) — на перебои в работе сердца, 17 пациентов (9,0%) беспокоила рвота, 4 (2,1%) — тошнота, 5 (2,6%) — головная боль и 3 (1,6%) — головокружение [16].

Исследование в Японии, основанное на данных регистра J-PCI, говорит о том, что у большинства молодых пациентов предшествующая боль в груди отсутствует [17]. В обзоре 2020 г., опубликованном в журнале клиники Мейо, отмечено, что, помимо отсутствия у четверти больных каких-либо симптомов стенокардии до ИМ, 69% пациентов до 45 лет вообще не сообщало о боли в грудной клетке врачу [18].

Хотя атипичная картина ИМ в молодом возрасте встречается не так часто [19], она может оказывать влияние на риски. В крупнейшем анализе, изучающем взаимосвязь возраста и пола с наличием или отсутствием боли/дискомфорта в груди при поступлении по поводу ИМ, показано, что молодые жен-

щины без болей/дискомфорта в груди имели более высокие показатели госпитальной смертности, чем мужчины того же возраста, но с возрастом этот результат менялся на противоположный [11]. Однако конкретная причина этой взаимосвязи установлена не была.

Что касается изменений крови, существуют показатели, такие как липидный профиль, креатинин, мочевины, маркеры некроза миокарда, которые значительно различаются в разных возрастных группах, что подчеркнуто в многочисленных исследованиях. Более высокий уровень липидов крови чаще регистрируется в молодом возрасте, в отличие от пожилого, но, как было отмечено самими авторами, более ранние публикации сообщали обратные результаты [3].

Люди более старшего возраста охотнее следовали рекомендациям врача и принимали липидснижающие препараты, в то время как молодые пациенты могли ни разу не посетить врача до момента госпитализации по поводу ИМ [3, 15, 17, 20].

У пациентов с ИМ с болью в грудной клетке чаще наблюдался ИМ с подъемом сегмента ST и передний ИМ, а у пациентов без боли или дискомфорта в грудной клетке чаще регистрировался ИМ без подъема сегмента ST независимо от возраста и пола [3, 11].

Несмотря на более высокие пиковые уровни маркеров некроза миокарда в молодом возрасте по сравнению со средним, говорящие о более обширном повреждении сердечной мышцы, статистически значимых различий в фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии между группами не наблюдалось, однако эти данные немногочисленны [3, 12, 15].

У молодых пациентов редко наблюдаются сложные многососудистые поражения коронарных артерий и часто изменения в одной артерии, тем не менее остановка сердечной деятельности в этой группе случалась по меньшей мере на 3% чаще, чем у более старших лиц [15, 17, 20]. Так, например, доля лиц с данным осложнением уменьшалась с возрастом от 9,0 до 6,0% в Japanese Percutaneous Coronary Intervention registry, от 3,7 до 1,7% в регистре GulfCOAST. О непропорционально высокой частоте внезапной сердечной смерти и случаев осложнений стенокардии среди мужчин 35–44 лет сообщалось еще в Framingham Heart Study.

Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний имеет более заметные и эффективные результаты, в том числе экономические. Однако как было показано ранее, разработанные калькуляторы сердечно-сосудистого риска, которые помогают врачу принять решение о более строгих мерах профилактики или об инициации терапии, могут быть несовершенны. В некоторых случаях пациенты, у которых случаются фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события, вовсе

не имеют традиционных факторов риска [5]. Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы используются инструментальные и лабораторные методы диагностики (например, электрокардиография, велоэргометрия, суточное мониторирование электрокардиограммы, селективная коронарография, определение липидного профиля). Но все эти методы способны распознать только уже имеющееся у пациента заболевание.

Молекулярно-генетическая диагностика ишемической болезни сердца

В настоящее время сделаны попытки на основании использования ряда методов определить, какие молекулярно-генетические изменения предрасполагают к развитию ИБС. К настоящему времени известно около 30 генов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, 6 из которых действуют через известные факторы риска. В общей сложности 30 вариантов риска для ССЗ было обнаружено и воспроизведено в соответствующих независимых популяциях. Однако существует очень мало функциональной информации об отдельных вариантах, кроме того, большинство из них находятся в небелковых кодирующих областях. До настоящего времени исследования не показали последовательного взаимодействия («модификацию эффекта») распространенных вариантов генов с факторами риска. Преимущества ДНК-вариантов риска по сравнению с традиционными биомаркерами заключаются в том, что они не изменяются с возрастом, не зависят от приема пищи и лекарств, не изменяются в зависимости от пола индивидуума, определяются с помощью одного анализа крови и один вариант может оказывать множественное влияние.

Так, например, исследование CARDIoGRAM продемонстрировало связь локуса 9p21.3 с большей вероятностью преждевременной ИБС в 1,41 раза. Нельзя также забыть об открытых генетических мутациях, вызывающих семейную гиперхолестеринемию (локализованные на рецепторе ЛПНП, аполипопротеине В и генах, конвертирующих пропротеинсубтилизин/кексин типа 9), имеющих примерно 4-кратный риск преждевременной ИБС, разработанных в связи с этим скрининговых программ, а также таргетных препаратов, позволяющих снизить на 24% частоту крупных сердечно-сосудистых событий.

Полиморфизм гена F13A1 (rs5985) ассоциирован с риском венозного тромбоза и ИМ в связи с тем, что мутация во втором экзоне гена, кодирующего А-субъединицу XIII фактора свертывания (F13A1), приводящая к аминокислотной замене rs5985, ведет к изменению кинетики сшивания фибрина. У лиц, имеющих полиморфизм гена GNB3 (rs5443), обнаружены повышенная коронарная вазоконстрикция, опосредованная α 2-адренергическим рецептором, повышенная агрегация тромбоцитов, ин-

дуцируемая адреналином. В связи с этим данный полиморфизм связан с развитием сердечно-сосудистых патологий. Другие локусы, которые включают рецептор интерлейкина-6 (IL6R), колонистимулирующий фактор 1 макрофагов (CSF-1) и фактор 1, полученный из стромальных клеток (CXCL12), связаны с преждевременными сердечно-сосудистыми патологиями, опосредуют преждевременную ИБС через воспалительные механизмы [21].

В 2014 г. в исследовании Jet Svensson et al. было показано, что длина теломер не ассоциирована со смертностью мужчин в пожилом возрасте [22]. Однако в исследовании 2022 г. продемонстрирована сильная связь между длиной теломер и риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (увеличение риска на 28% в самом коротком тертиле) [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на разработку профилактических мероприятий и оптимизацию лечения пациентов на фоне увеличения распространенности традиционных сердечно-сосудистых факторов риска среди пациентов молодого и среднего возраста, частота преждевременных инфарктов миокарда с течением времени не снижается, в то время как среди пациентов пожилого возраста прослеживается положительная динамика. Проведенные к настоящему времени исследования об особенностях факторов риска, клинической картины, о причинах формирования ранних сердечно-сосудистых заболеваний не освещают проблему возрастных особенностей течения сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому нередко пациенты получают неоптимальную профилактическую помощь, что приводит к большему риску формирования ишемической болезни сердца и ее осложнений. Ввиду значительно более высокой потери лет жизни с поправкой на качество среди молодых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в частности, инфарктом миокарда) существует необходимость дальнейших количественных и качественных исследований с целью понимания патогенетических и молекулярно-генетических особенностей течения ишемической болезни сердца в молодом возрасте, чтобы снизить риск возникновения инфаркта миокарда в этой группе пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019; 40(3): 237–269, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.
2. Глущенко В.А., Иркин Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость — одна из важнейших проблем здравоохра-

нения. *Медицина и организация здравоохранения* 2019; 4(1): 56–63. Glushchenko V.A., Irklien E.K. Cardiovascular morbidity — one of the most vital problems of modern health care. *Meditsina i organizatsiya zdravookhraneniya* 2019; 4(1): 56–63.

3. Gao H., Wang Y., Shen A., Chen H., Li H. Acute myocardial infarction in young men under 50 years of age: clinical characteristics, treatment, and long-term prognosis. *Int J Gen Med* 2021; 14: 9321–9331, <https://doi.org/10.2147/IJGM.S334327>.

4. Lorca R., Pascual I., Aparicio A., Junco-Vicente A., Alvarez-Velasco R., Barja N., Rocas L., Suarez-Cuervo A., Diaz R., Moris C., Hernandez-Vaquero D., Avanzas P. Premature STEMI in men and women: current clinical features and improvements in management and prognosis. *J Clin Med* 2021; 10(6): 1314, <https://doi.org/10.3390/jcm10061314>.

5. Camacho X., Nedkoff L., Wright F.L., Nghiem N., Buajitti E., Goldacre R., Rosella L.C., Seminog O., Tan E.J., Hayes A., Hayen A., Wilson N., Blakely T., Clarke P. Relative contribution of trends in myocardial infarction event rates and case fatality to declines in mortality: an international comparative study of 1.95 million events in 80.4 million people in four countries. *Lancet Public Health* 2022; 7(3): e229–e239, [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(22\)00006-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00006-8).

6. Окладников С.М., Глотко О.Л., Иванова А.М., Моруга А.С., Никитина С.Ю., Страхова Е.В., Фатьянова Л.Н., Чумарина В.Ж., Элефтерова М.П. Женщины и мужчины России. 2022. Статистический сборник. М.; 2022; 208 с. Okladnikov S.M., Glotko O.L., Ivanova A.M., Moruga A.S., Nikitina S.Yu., Strakhova E.V., Fat'yanova L.N., Chumarina V.Zh., Elefterova M.P. *Zhenshchiny i muzhchiny Rossii. 2022. Statisticheskiy sbornik* [Women and men of Russia. 2022. Statistical collection]. Moscow; 2022; 208 p.

7. Klein L.W., Agarwal J.B., Herlich M.B., Leary T.M., Helfant R.H. Prognosis of symptomatic coronary artery disease in young adults aged 40 years or less. *Am J Cardiol* 1987; 60(16): 1269–1272, [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)90606-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90606-0).

8. Yang J., Biery D.W., Singh A., Divakaran S., DeFilippis E.M., Wu W.Y., Klein J., Hainer J., Ramsis M., Natarajan P., Januzzi J.L., Nasir K., Bhatt D.L., Di Carli M.F., Blankstein R. Risk factors and outcomes of very young adults who experience myocardial infarction: the partners YOUNG-MI registry. *Am J Med* 2020; 133(5): 605–612.e1, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.10.020>.

9. Michos E.D., Choi A.D. Coronary artery disease in young adults: a hard lesson but a good teacher. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(15): 1879–1882.

10. Scholz K.H., Maier S.K.G., Maier L.S., Lengenfelder B., Jacobshagen C., Jung J., Fleischmann C., Werner G.S., Olbrich H.G., Ott R., Mudra H., Seidl K., Schulze P.C., Weiss C., Haimerl J., Friede T., Meyer T. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. *Eur Heart J* 2018; 39(13): 1065–1074, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy004>.

11. Canto J.G., Rogers W.J., Goldberg R.J., Peterson E.D., Wenger N.K., Vaccarino V., Kiefe C.I., Frederick P.D., Sopko G., Zheng Z.J.; NRM Investigators. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA* 2012; 307(8): 813–822, <https://doi.org/10.1001/jama.2012.199>.

12. Björck L., Nielsen S., Jernberg T., Zverkova-Sandström T., Giang K.W., Rosengren A. Absence of chest pain and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Open Heart* 2018; 5(2): e000909, <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000909>.

13. Itoh H., Kaneko H., Okada A., Suzuki Y., Fujiu K., Matsuoka S., Michihata N., Jo T., Nakanishi K., Takeda N., Morita H., Node K., Di Tullio M.R., Homma S., Yasunaga H., Komuro I. Age-specific relation of cardiovascular health metrics with incident cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2022; 177: 34–39, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.04.046>.
14. Yang H.X., Zuo H.J., Jia S.J., Li X.R., Zhao X., Zhang D.F., Song X.T. Gender differences in risk factors and characteristics of young patients hospitalized for first acute coronary syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2021; 101(19): 1403–1409, <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20201013-02825>.
15. Alfaddagh A., Khraishah H., Rashed W., Sharma G., Blumenthal R.S., Zubaid M. Clinical characteristics and outcomes of young adults with first myocardial infarction: results from gulf COAST. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020; 31: 100680, <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100680>.
16. Денисов В.И., Переверзева К.Г., Бояков Д.Ю., Хазов Д.А., Чу-чунов А.Д. Инфаркт миокарда в молодом возрасте: факторы риска, клиническая картина, особенности ведения на госпитальном этапе. *Клиническая медицина* 2021; 99(1): 58–62, <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-58-62>. Denisov V.I., Pereverzeva K.G., Boyakov D.Y., Chuchunov A.D., Khazov D.A. Myocardial infarction at a young age: risk factors, clinical presentation, features of management in the hospital. *Klinicheskaya meditsina* 2021; 99(1): 58–62, <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-58-62>.
17. Ando H., Yamaji K., Kohsaka S., Ishii H., Sakakura K., Goto R., Nakano Y., Takashima H., Ikari Y., Amano T. Clinical presentation and in-hospital outcomes of acute myocardial infarction in young patients: Japanese nationwide registry. *JACC Asia* 2022; 2(5): 574–585, <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2022.03.013>.
18. Gulati R., Behfar A., Narula J., Kanwar A., Lerman A., Cooper L., Singh M. Acute myocardial infarction in young individuals. *Mayo Clin Proc* 2020; 95(1): 136–156, <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.05.001>.
19. Tisminetzky M., Gurwitz J.H., Miozzo R., Nunes A., Gore J.M., Lessard D., Yarzebski J., Granillo E., Goldberg R.J. Age differences in the chief complaint associated with a first acute myocardial infarction and patient's care-seeking behavior. *Am J Med* 2020; 133(9): e501–e507, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.02.018>.
20. Yanase T., Sakakura K., Taniguchi Y., Yamamoto K., Tsukui T., Seguchi M., Wada H., Momomura S.I., Fujita H. Comparison of clinical characteristics of acute myocardial infarction between young (< 55 years) and older (55 to < 70 years) patients. *Int Heart J* 2021; 62(1): 33–41, <https://doi.org/10.1536/ihj.20-444>.
21. Mahtta D., Khalid U., Misra A., Samad Z., Nasir K., Virani S.S. Premature atherosclerotic cardiovascular disease: what have we learned recently? *Curr Atheroscler Rep* 2020; 22(9): 44, <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00862-8>.
22. Svensson J., Karlsson M.K., Ljunggren Ö., Tivesten A., Mellström D., Moverare-Skrtic S. Leukocyte telomere length is not associated with mortality in older men. *Exp Gerontol* 2014; 57: 6–12, <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.04.013>.
23. Emami M., Agbaedeng T.A., Thomas G., Middeldorp M.E., Thiagarajah A., Wong C.X., Elliott A.D., Gallagher C., Hendriks J.M.L., Lau D.H., Sanders P. Accelerated biological aging secondary to cardiometabolic risk factors is a predictor of cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2022; 38(3): 365–375, <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.10.012>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Д.В. Соловьева, ассистент кафедры внутренних болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

Н.Ю. Григорьева, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

В.В. Ярыгин, заведующий отделением ОПИТ ОКБ ГБУЗ НО «ГКБ № 5», Нижний Новгород;

О.Е. Вилкова, доцент кафедры внутренних болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

А.Г. Фролов, ассистент кафедры внутренних болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

А.А. Аркунова, студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Соловьева Дарья Вячеславовна,
e-mail: DSoloW52@yandex.ru

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ

ЧТИМ И ПОМНИМ (К 120-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Г.В. ПЕШКОВСКОГО)

Е.А. Чиждова, Н.Н. Благонравова, Ю.В. Гусева

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

«Всякий раз, как умирает человек, погибает некий мир, который он носит в своей голове; чем интеллигентней голова, тем этот мир отчетливее, яснее, значительнее, обширнее, тем ужаснее его гибель».

Артур Шопенгауэр

15 июля 2023 г. исполнилось 120 лет со дня рождения Георгия Владимировича Пешковского (1903–1959), патофизиолога, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической физиологии (1956–1959), заместителя директора по научной работе Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова (1957–1959). Его имя вписано в славную историю высшего медицинского образования в Нижнем Новгороде (Горьком).

О детском периоде жизни ученого сохранилось мало сведений. Известно, что Георгий Владимирович Пешковский родился 15 (по ст. стилю 2) июля 1903 г. и провел ранние годы в небольшом городке Серадзе Серадзского уезда Калишской губернии Царства Польского, входившего в состав Российской империи. Его отец служил акцизным контролером. Семья Пешковских сменила место жительства, переехав в самый древний польский город Калиш. Здесь Георгий поступил учиться в 1-й класс мужской гимназии.

С началом Первой мировой войны семья Пешковских переехала в деревню Вишнево Ошмянского уезда Виленской губернии, где дед Георгия Пешковского служил сельским священником. Во время войны Вишнево оказалось на линии немецких военных укреплений. Жители превратились в беженцев. В январе 1915 г. Пешковские эвакуировались вглубь Рос-

сии — в Арзамас Нижегородской губернии. Здесь Георгий поступил в реальное училище.

С января 1917 г. семья Пешковских жила по месту службы отца в Майкопе. Георгий продолжил обучение в ведущем учебном заведении города — в Алексеевском реальном училище (с 1904 г. училище носило имя наследника престола цесаревича Алексея). В 1920 г., окончив училище, он начал трудовую жизнь, работал в Майкопе на различных должностях: делопроизводитель, секретарь, помощник библиотекаря, преподаватель политехнической 3-х пехотных командирских курсов, затем трудился фискальщиком II отдельного (уездного) финучастка. Однако в конечном счете Георгий Пешковский решил связать свою жизнь с медициной.

В 1923 г. он поступил на лечебный факультет Кубанского государственного медицинского института в Краснодаре. В 1928 г. успешно окончил институт и был призван на действительную военную службу. Г.В. Пешковский служил в 83-м стрелковом полку 28-й горской стрелковой дивизии в г. Буйнакске (Дагестан).

После окончания военной службы он возвратился в Краснодар и поступил в аспирантуру по специальности «патология». До 1932 г. Георгий Пешковский обучался в лаборатории экспериментально-клинического лепрозозия Наркомздрава РСФСР под руководством

патологов — профессоров Г.С. Кулеша и И.Г. Савченко. Одновременно работал эпидемиологом в Краснодарском санбакинституте.

Начиная с 1932 г. Георгий Владимирович занимался педагогической деятельностью в Кубанском медицинском институте, работая в должности ассистента последовательно на кафедрах патологической анатомии (с 1932 г.), патологической физиологии (с 1934 г.) и нормальной физиологии (с 1938 г.).

Помимо педагогической работы он много внимания уделял научно-исследовательской деятельности. Результаты его экспериментальных научных изысканий были опубликованы не только в отечественном научном журнале («Саратовский микробиологический журнал»), но и в зарубежных изданиях: International Journal of Leprosy («Международный журнал по лепре»), Zentralblatt für Bakteriologie («Центральный справочник по бактериологии») и др.

Накопленный материал о разных фазах течения проказы (лепра) послужил основой для кандидатской диссертации на тему «Функциональное состояние ретикулоэндотелиальной системы при лепре». Диссертация Г.В. Пешковского расширила представление о роли макрофагальной функции ретикулоэндотелиальной системы в патогенезе лепры и явилась первой подобного типа работой о проказе.

4 мая 1937 г. в Институте тропических заболеваний в Москве состоялась защита Г.В. Пешковским кандидатской диссертации. Оппонентами выступили профессор В.И. Кедровский и Ш.Д. Мошковский.

После успешной защиты диссертации Пешковский продолжил работу в Кубанском медицинском институте.

Весьма интересен тот факт, что в 1937–1939 гг. в летнее время Георгий Владимирович участвовал в составе физиологической группы в Эльбрусских комплексных научных экспедициях (ЭКНЭ) АН СССР и ВИЭМа. По результатам исследований Г.В. Пешковским были написаны самостоятельно и в соавторстве нескольких научных статей.

В мае 1941 г. в медицинском институте Сталинабада (ныне Душанбе, Таджикистан) была организована кафедра патологической физиологии. Первым заведующим кафедрой был назначен Г.В. Пешковский.

Начавшаяся Великая Отечественная война не прервала работу Георгия Владимировича над докторской диссертацией на тему «Функциональное состояние кожной рецепции и симпатической нервной системы при разных формах лепры». 19 января 1944 г. состоялась ее защита во Всесоюзном институте экспериментальной медицины (ВИЭМ) в Москве. Официальными оппонентами были директор института и заведующий первой клиникой ВИЭМа Н.И. Гращенков, профессора Л.Н. Машкиллейсон и М.Л. Боровский. В этом же году Г.В. Пешковский получил ученое звание профессора.

С 1945 до 1948 г. Г.В. Пешковский руководил ка-



федрой патологической физиологии Львовского медицинского института и по совместительству был научным руководителем Львовского научно-исследовательского института туберкулеза.

В период 1948–1956 гг. Георгий Владимирович возглавлял кафедру патологической физиологии Молотовского государственного медицинского института (ныне Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера). Его научная деятельность была посвящена изучению патофизиологии проказы и туберкулеза. Интересно отметить, что с именем профессора Пешковского связано начало систематической разработки вопросов фундаментальной иммунологии на Урале. Под руководством Георгия Владимировича в лаборатории кафедры выполнялись исследования, посвященные вопросам воспаления, иммунной регуляции регенерации, патогенезу аллергических реакций.

Георгий Владимирович оставил по себе хорошую память как педагог. Здесь будет уместно привести отрывок из воспоминаний его ученика А.И. Плаксина: «...Нас, студентов, поражали кипучая энергия и энтузиазм, которыми он заражал окружающих. Лекции его мы слушали с восхищением. Это было не трафаретное чтение из года в год повторяемого материала, а думы вслух. Из этих лекций мы узнавали все новое, что было известно в литературе по тому или иному вопросу, и то, как реша-

лись научные проблемы отечественными и зарубежными классиками патологии. *Георгий Владимирович не ограничивался только преподаванием, а настойчиво, систематически занимался нашим воспитанием: прививал знание правил хорошего тона, возбуждал интерес и любознательность к литературе, искусству, истории*». Следует также заметить, что под руководством профессора Г.В. Пешковского студент А.И. Плаксин, работая в студенческом научном обществе на кафедре патологической физиологии, смог выполнить экспериментальную часть своей будущей кандидатской диссертации.

С 1 февраля 1951 г. по совместительству Георгий Владимирович был назначен заместителем директора по науке Молотовского института эпидемиологии и микробиологии Минздрава СССР (с 1953 г. — Пермского научно-исследовательского института вакцин и сывороток Минздрава СССР).

В своей автобиографии Г.В. Пешковский упоминает о зарубежной командировке в Китайскую Народную республику в 1955 г. Необходимо отметить, что в командировки даже в дружеские страны в условиях холодной войны направляли компетентных, проверенных и политически надежных специалистов.

В подобных ситуациях Министерство здравоохранения СССР предварительно посылало соответствующий запрос на потенциального кандидата и только при получении положительной характеристики давалось разрешение на выезд за рубеж. Тот факт, что Георгий Владимирович был включен в состав зарубежной делегации, подтверждает, что ему была дана положительная во всех отношениях характеристика.

Итак, в период с 28 октября по 28 декабря 1955 г. профессор Г.В. Пешковский в составе 1-й советской делегации ученых-медиков посетил Китайскую Народную республику. Делегацию возглавлял вице-президент АМН СССР, академик, генерал-майор медицинской службы Ф.Г. Кротков, один из видных ученых-гигиенистов, основоположников военной и радиационной гигиены в СССР. В составе делегации Георгий Владимирович посетил 6 китайских городов: Пекин, Мукден (Шэньян), Ухань, Ханчжоу, Кантон (Гуанчжоу) и Шанхай, где выступал на собраниях китайских патологов и микробиологов с докладами и лекциями по вопросам роли нервной системы в патологии инфекций и иммунитета. Впечатлениями о своей зарубежной поездке он поделился на заседании Молотовского медицинского общества 25 января 1956 г.

Георгий Владимирович состоял заместителем председателя Уральского филиала общества патофизиологов и Молотовского отделения Всесоюзного общества гигиенистов, микробиологов, эпидемиологов и инфекционистов. Он активно выступал

с докладами не только на городских научных конференциях, но и на всесоюзных медицинских форумах (например, 17 апреля 1956 г. сделал доклад «О некоторых закономерностях рефлекторной регуляции иммунитета» на XIII Всероссийском съезде гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов).

В 1956 г. в Горьковском медицинском институте им. С.М. Кирова был объявлен конкурс на замещение вакантной должности заведующего кафедрой патологической физиологии. Директор института доцент Н.Н. Мизинов и заместитель директора по научной работе профессор Б.В. Парин пригласили поучаствовать в конкурсе профессора Г.В. Пешковского.

Небезынтересно будет привести текст его ответного письма директору ГМИ им. С.М. Кирова Н.Н. Мизинову. Письмо напечатано на пишущей машинке. Стиль и орфография автора сохранены. *«Глубокоуважаемый Николай Николаевич! Ваше официальное и любезное письмо получил. Весьма польщен Вашим и Бориса Васильевича положительным отношением к моей кандидатуре. Буду считать для себя большой честью быть в составе коллектива Горьковского Медицинского института. Документы подготавливаю. Если с Вашей стороны не будет возражений хочу 30 июня на один день прилететь в Горький для личных с Вами переговоров. Примите уверения в моем к Вам совершеннейшем уважении. Проф. Г.В. Пешковский 24 мая 1956 г.»*

Г.В. Пешковский подал заявление и необходимые документы на участие в конкурсе. К моменту приезда в Горький Георгий Владимирович был автором 45 научных статей, посвященных вопросам патофизиологии инфекционного процесса; нервной системы в патогенезе инфекций и иммунитета. Под его руководством были подготовлены и успешно защищены 1 докторская и 12 кандидатских диссертаций.

20 сентября 1956 г. Г.В. Пешковский был избран по конкурсу на должность заведующего кафедрой патологической физиологии Горьковского государственного медицинского института им. С.М. Кирова.

С самого начала заведования кафедрой профессор Г.В. Пешковский проявил себя как энергичный руководитель, опытный организатор учебного процесса и методист. Георгий Владимирович постоянно повышал уровень преподавания патофизиологии. Он считал, что *«в лекционном курсе должно быть выражено индивидуальное лицо лектора, а это возможно только тогда, когда лектор ведет самостоятельную научную работу, имеет свое лицо в науке, хотя бы самое небольшое, но свое — настоящее... нет необходимости читать весь курс, делая его курсовым конспектом. Нужно читать главное, принципиальное, а из частного только то, что свое, и то, что современно, чего еще нет*

в учебнике, если это практически и теоретически важно».

«Он был страстным, увлекающим слушателей лектором. Лекции его, помимо глубины материала, блистали широтой диапазона знаний. Для нас, сотрудников кафедры, они давали чрезвычайно много, не только в смысле получения новых научных фактов, но и как яркий пример воспитательно-педагогической работы».

По свидетельству уже упомянутого его ученика А.И. Плаксына, Георгий Владимирович — «...трудолюбивый и настойчивый труженик, талантливый экспериментатор, с истинной страстностью ученого он мог многие часы находиться в лаборатории, нередко совершенно забывая об отдыхе».

Приоритетным направлением научных исследований коллектива кафедры в тот период являлось изучение роли нервной и других систем в патогенезе туберкулеза («Реактивность организма при экспериментальном туберкулезе»), модель которого была получена Г.В. Пешковским на собаках. В этот период под его руководством аспирантом А.И. Плаксиным была выполнена и досрочно защищена кандидатская диссертация на тему «Функциональное состояние нервно-мышечной системы при туберкулезе» (1959). Следует заметить, что в дальнейшем А.И. Плаксин, развивая научное направление, начатое им в кандидатской диссертации при жизни профессора Г.В. Пешковского, выполнил докторскую диссертацию на тему «Об отражении типа нервной системы и измененной реактивности организма в показателях возбудимости и физиологической лабильности нервно-мышечной системы», успешно защищенную в 1968 г.

Необходимо также сказать, что профессор Г.В. Пешковский умело совмещал заведование кафедрой с должностью заместителя директора института по учебной работе (март–октябрь 1957 г.), по научной части (октябрь 1957 — январь 1959 г.). Имея опыт административной и научно-педагогической работы, Георгий Владимирович включился в организацию научного процесса в Горьковском медицинском институте им. С.М. Кирова.

В 1957 г. было завершено строительство БФК на проспекте Гагарина. В корпусе разместились 14 теоретических кафедр. Лекции читались в большой, оборудованной амфитеатром аудитории на 350 мест и в малой аудитории на 200 мест. В здании оборудованы столовая и гимнастический зал. Под виварий на БФК были запроектированы 2 маленькие подвальные комнаты, «от которых Г.В. Пешковский отказывается как никудышных для мелких животных».

Профессор Г.В. Пешковский являлся председателем проблемной комиссии по теоретическим дисциплинам. Выступал с докладами, участвовал в прениях на заседаниях Ученого совета.

Приведем отрывок из выступления Георгия Владимировича на заседании Ученого совета ГМИ им. С.М. Кирова от 28 февраля 1958 г. по поводу «подготовки докторов наук, перспективности, бесперспективности, индивидуальном подходе и планировании профессорских кадров. Мое мнение таково, что тема докторской диссертации не дается руководителем, а рождается в процессе многолетних исследований из опыта и запросов самого диссертанта, ибо доктор наук — это в перспективе руководитель большого коллектива, который должен будет готовить кадры. Если он сам не может родить тему докторской диссертации, чтобы внести в науку что-то новое, то он, следовательно, не годится для будущего руководителя коллектива».

Другой пример, касающийся вопроса объединения более крупных научно-исследовательских институтов с медицинским институтом. На расширенном заседании Ученого совета ГМИ им. С.М. Кирова от 20 мая 1958 г., на котором присутствовал министр здравоохранения РСФСР С.В. Курашов, профессор Г.В. Пешковский выступил в прениях, в частности, он сказал: *«Меня, как заведующего научной частью и теоретика, прежде всего крайне беспокоит отсутствие экспериментальной базы для работы теоретических кафедр и клиницистов... Я целиком поддерживаю Б.А. Королева, чтобы научно-исследовательские институты были, наконец, настоящими учебными базами мединститута. От этого выиграют работа научно-исследовательских институтов и педагогическая работа. Необходимо сделать хотя бы так, чтобы руководителями научно-исследовательских институтов не мог быть никто, кроме заведующих кафедрами соответствующего профиля. Положение, которое существует сейчас, — это ведомство в ведомстве. Хорошо, что сейчас работает в Горьком Заслуженный деятель науки профессор Батунин, но завтра он уехал или ушел на пенсию и будет назначен новый директор, который неизвестно, пустит нас на свою базу или нет. Прав Б.А. Королев, что научно-исследовательские институты необходимо постепенно вводить в состав мединститута, со всеми их штатами, но сокращением целого ряда работников, как бухгалтеров и пр. Тогда каждый работник научно-исследовательского института будет преподавать или вести научную работу, все сотрудники будут членами одного Ученого совета и все стороны работы выиграют. Это нужно сделать постепенно и начать с одного института, с венерологического или восстановительной хирургии...»*

Следует заметить, что предложение Г.В. Пешковского было реализовано только спустя 69 лет: 13 сентября 2017 г. к Нижегородской государственной медицинской академии был присоединен Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава России, включавший два институ-

та (Институт травматологии и ортопедии и Институт педиатрии) и создан Приволжский исследовательский медицинский университет. Впервые вуз обрел собственную клиническую базу на 470 коек.

В настоящее время в структуре Приволжского исследовательского медицинского университета уже 10 институтов. Это Институт травматологии и ортопедии; Институт педиатрии; Институт стоматологии; Институт хирургии и онкологии; Институт клинической психологии; Институт фундаментальной медицины; Институт терапии; Институт реабилитации; НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий и НИИ профилактической медицины.

Как видим, профессора Г.В. Пешковского отличали научная прозорливость, активная гражданская и общественная позиция.

Из служебно-политической характеристики Г.В. Пешковского, подписанной директором ГМИ им. С.М. Кирова доцентом Н.Н. Мизиновым и секретарем партбюро В.И. Дмитриевой: «...За время работы в Горьковском медицинском институте проявил себя энергичным руководителем кафедры и опытным организатором учебного процесса и методистом... Пользуется авторитетом и уважением. Принципиален...»

Профессор Г.В. Пешковский являлся членом Пленума правления Всесоюзного общества патофизиологов. Его выступления на съездах, конференциях и заседаниях поражали слушателей, помимо глубины материала, широтой диапазона знаний в разных отраслях науки.

Заслуживает внимания и тот факт, что Георгий Владимирович свободно изъяснялся на польском и украинском языках; читал со словарем по-немецки и по-французски.

По свидетельству современников, Г.В. Пешковский, обладая врожденной интеллигентностью, в общении с людьми был вежлив и доброжелателен, как с научными сотрудниками, так и с техническим персоналом кафедры, вызывал к себе искреннюю симпатию.

15 июля 1958 г. профессор Г.В. Пешковский отметил юбилей — 55 лет со дня рождения. Он был полон творческих планов. Никто не мог предположить, что через 7 месяцев его не станет. Как гласит японская пословица: «Ветер смерти часа не назначает». 12 января 1959 г. Г.В. Пешковский скоропостижно скончался в Горьком. Внезапная смерть Георгия Владимировича на 56-м году жизни не дала полностью раскрыться его организаторским способностям и творческим замыслам. Он не успел сделать всего того, что хотел.

В институтской газете «Кировец» от 20 января 1959 г. было сообщено о смерти Г.В. Пешковского, опубликованы воспоминания его ученика А.И. Плаксина и последняя статья Георгия Вла-

димировича «Медицинское образование на должную высоту».

Г.В. Пешковский похоронен на Бугровском кладбище.

Подводя итог сказанному, можно утверждать, что профессор Георгий Владимирович Пешковский был предан медицинской науке и сделал ее делом всей жизни. В нем гармонично сочетались черты квалифицированного научного работника, имеющего организаторские способности, и опытного педагога. Он был ответственным и трудолюбивым человеком.

Одна из народных мудростей гласит: память жива, пока помнят живые. Имя профессора Г.В. Пешковского не забыто в Приволжском исследовательском медицинском университете. В Научной библиотеке ПИМУ есть его статьи, опубликованные в различных печатных изданиях. В учебно-историческом центре — фото и сканы документов о Г.В. Пешковском (автобиография, свидетельство об окончании Кубанского ГМИ, список и аннотации его научных трудов). Настоящая статья — дань нашего уважения и доброй памяти о профессоре Георгии Владимировиче Пешковском.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архив Приволжского исследовательского медицинского университета. Ф. 2533. Оп. 3а. Д. 170. Пешковский Георгий Владимирович (доктор медицинских наук, профессор). Заведующий кафедрой патологической физиологии. Л. 1, 4, 6, 7, 8, 14, 30, 33–33 об., 34–34 об., 37, 47, 48, 57–58, 61–71, 85, 93–94.
2. Архив Приволжского исследовательского медицинского университета. Ф. 2533. Оп. 3. Д. 189. Стенограммы заседания Ученого Совета института за 1957 г. Л. 131–132.
3. Архив Приволжского исследовательского медицинского университета. Ф. 2533. Оп. 3. Д. 190. Стенограммы заседания Ученого Совета института за 1-е полугодие 1958 г. Л. 64 об., 106 об-107.
4. Плаксин А.Его жизнь — пример для молодежи. Кировец 1959; 20 января(2–3): 3.
5. Коллектив кафедры патологической физиологии. Г.В. Пешковский [некролог]. Кировец 1959; 20 января(2–3): 2.
6. Нагорных О.С., Шок Н.П. Командировки советских врачей в КНР в 1950–1960-е гг.: реализация планов сотрудничества в сфере медицины и здравоохранения. Вестник Томского государственного университета. История 2020; 65: 75–85.
7. Плаксина А.Н. Александр Иванович Плаксин (1931–1991) — доктор медицинских наук, профессор, ученый, педагог, организатор медицинского образования. Пермский медицинский журнал 2011; 28(2): 148–153.
8. 90 лет. Нижегородская государственная медицинская академия. Под общ. ред. проф. Шкарина В.В. Н. Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия; 2010; 312 с.
9. 100 лет. Приволжский исследовательский медицинский университет. 1920–2020. От факультета до университета. Н. Новгород; 2020; 192 с.

10. Черешнев В.А., Тузанкина И.А. Иммунология на Урале. *Цитокины и воспаление* 2004; 3: 54.

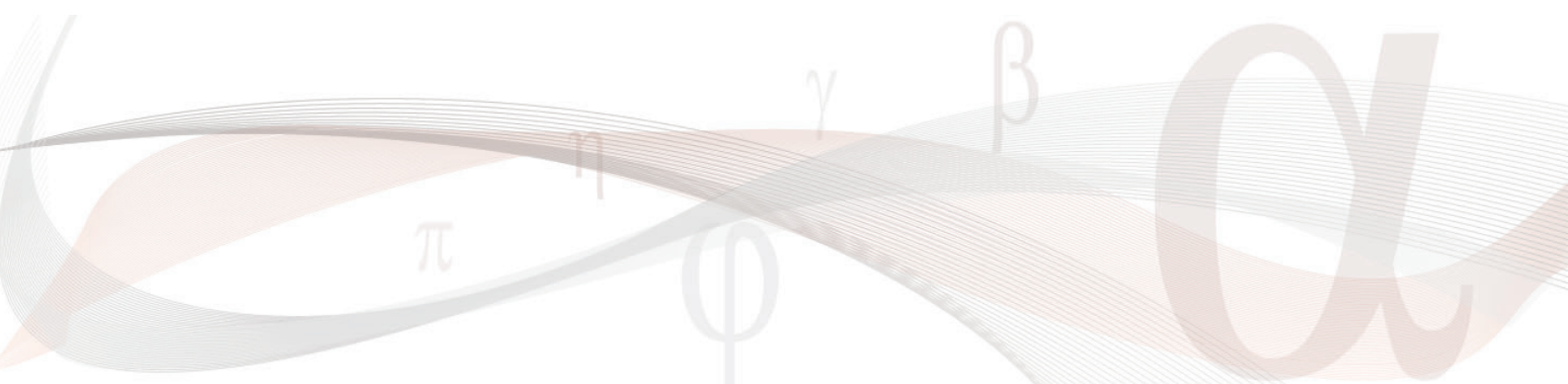
ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Е.А. Чижова, зав. учебно-историческим центром ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Н.Н. Благонравова, зав. архивом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Ю.В. Гусева, зав. отделом научной информации Научной библиотеки ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Чижова Елена Александровна,
e-mail: chizhova_e@pimunn.net





**МЕДИЦИНСКИЙ
АЛЬМАНАХ**
www.medalmanac.ru