

# Тихоокеанский медицинский журнал

## 2021, № 2 (84)

Апрель–июнь 2021 г.

**РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

Издается с 1997 года. Выходит один раз в три месяца

Главный редактор *Шуматов В.Б.*, д-р мед. наук, проф.

Зам. главного редактора: *Елисеева Е.В.*, д-р мед. наук, проф., *Чертков В.М.*, д-р мед. наук, проф.

Научный редактор *Полушин О.Г.*, канд. мед. наук, доц.

Ответственный секретарь *Зиновьев С.В.*, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

Ответственный редактор номера: *Шестопалов Е.Ю.*, канд. мед. наук, главный врач ВКБ № 1 (Владивосток)

### Редакционная коллегия

*Беседнова Н.Н.*, д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

*Гельцер Б.И.*, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Владивосток)

*Говорин А.В.*, д-р мед. наук, проф. (Чита)

*Гринштейн Ю.И.*, д-р мед. наук, проф. (Красноярск)

*Козлов В.К.*, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Хабаровск)

*Козлов Р.С.*, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Смоленск)

*Колосов В.П.*, д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Благовещенск)

*Кучма В.Р.*, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Москва)

*Маринкин И.О.*, д-р мед. наук, проф. (Новосибирск)

*Невзорова В.А.*, д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

*Обухова Т.М.*, д-р мед. наук, проф., (Омск)

*Пиголкин Ю.И.*, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Москва)

*Стегний К.В.*, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Владивосток)

*Стоник В.А.*, д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

*Транковская Л.В.*, д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

*Чазова И.Е.*, д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва)

*Черняк Б.А.*, д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

*Шуматова Т.А.*, д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

### Редакционный совет

*Адрианов А.В.*, д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Москва)

*Белевский А.С.*, д-р мед. наук, проф. (Москва)

*Ботвинкин А.Д.*, д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

*Горовой П.Г.*, д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

*Давидович И.М.*, д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)

*Кожевников В.А.*, д-р мед. наук, проф. (Барнаул)

*Лучанинова В.Н.*, д-р мед. наук, проф. (С.-Петербург)

*Мареев В.Ю.*, д-р мед. наук, проф. (Москва)

*Маркелова Е.В.*, д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

*Перельман Ю.М.*, д-р мед. наук, проф. (Благовещенск)

*Полещиков А.В.*, д-р биол. наук, проф. (С.-Петербург)

*Рыжавский Б.Я.*, д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)

*Сомова Л.М.*, д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

*Черняк Б.А.*, д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

*Хотимченко Ю.С.*, д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

*Чумакова Г.А.*, д-р мед. наук, проф. (Барнаул)

### Международный редакционный совет

*Jin Liang Hong*, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)

*Mizukami K.*, MD, PhD, Prof. (University of Tsukuba, Japan)

*Nakamura A.*, MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)

*Rzhetsky A.Yu.*, MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)

*Sorokin V.A.*, MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)

*Torchilin V.P.*, MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)

*Watanabe T.*, MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)

*Yamamoto M.*, MD, PhD, Prof. (Shimane University, Japan)

*Zhao Baochang*, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

Решением президиума ВАК Минобрнауки Российской Федерации включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Входит в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) на базе научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU

**Издатель:** Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; тел.: +7 (423) 242-97-78)

Индекс для подписчиков по каталогу агентства «Роспечать» 18410

### Учредители:

Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37),

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1),

Департамент здравоохранения Приморского края (690007, Владивосток, 1-я Морская ул., 2)

**Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций:**

ПИ № 77–13584 от 20.09.2002 г.

### Редакция

«Тихоокеанского медицинского журнала» 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4.

Тел.: +7 (423) 245-77-80;

e-mail: medicinadv@mail.ru

Главный редактор *В.Б. Шуматов*

Зав. редакцией *Е.П. Каргалова*

Редактор *И.М. Забавникова*

Технический редактор *Т.В. Петерсон*

Корректор *И.М. Луговая*

Подписано в печать 18.06.2021

Отпечатано 29.06.2021. Печать офсетная.

Формат 60×90/8. Усл. печ. л. 13.

Заказ № 580. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии «Рея»:

690074, Владивосток, ул. Снеговая, 13,

тел.: +7 (423) 206-03-51

Цена свободная

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://tmj-vgmu.ru>, <http://elibrary.ru> и <http://tgmu.ru>

© Тихоокеанский медицинский журнал, 2021

# Pacific Medical Journal

## 2021, No. 2

### April–June, 2021

#### RUSSIAN SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

Published since 1997. Issued once in three months

**Editor-in-chief** *Shumatov V.B.*, MD, PhD, Prof.

Deputy editors-in-chief: *Eliseeva E.V.*, MD, PhD, Prof.; *Chertok V.M.*, MD, PhD, Prof.

Research editor *Polushin O.G.*, MD, PhD, Associate Prof.

Editorial secretary *Zinovyev S.V.*, MD, PhD, Senior Researcher

Publishing editor: *Shestopalov E.Yu.*, MD, PhD, Vladivostok Clinical Hospital No. 1

#### Editorial board:

*Besednova N.N.*, MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

*Chazova I.E.*, MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Moscow, Russia)

*Chernyak B.A.*, MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Россия)

*Geltser B.I.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)

*Govorin A.V.*, MD, PhD, Prof. (Chita, Russia)

*Grinshteyn Yu.I.*, MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)

*Kolosov V.P.*, MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Blagoveschensk, Russia)

*Kozlov R.S.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Smolensk, Russia)

*Kozlov V.K.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Khabarovsk, Russia)

*Kuchma V.R.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

*Marinkin I.O.*, MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russia)

*Nezvorova V.A.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

*Obuhova T.M.*, MD, PhD, Prof. (Omsk, Russia)

*Pigolkin Yu.I.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

*Shumatova T.A.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

*Stegny K.V.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)

*Stonik V.A.*, PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

*Trankovskaya L.V.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

#### Editorial council:

*Andrianov A.V.*, PhD, Prof. Acad. of RAS (Moscow, Russia)

*Belevsky A.S.*, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

*Botvinkin A.D.*, MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Russia)

*Chumakova G.A.*, MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)

*Davidovich I.M.*, MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)

*Gorovoy P.G.*, PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

*Khotimchenko Yu.S.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

*Kozhevnikov V.A.*, MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)

*Luchaninova V.N.*, MD, PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)

*Mareev V.Yu.*, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

*Markelova E.V.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

*Perelman Yu.M.*, MD, PhD, Prof. (Blagoveschensk, Russia)

*Polevshchikov A.V.*, PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)

*Ryzhavsky B.Ya.*, MD, PhD, Prof. (Khabarovsk, Russia)

*Somova L.M.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

#### International editorial council:

*Jin Liang Hong*, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)

*Mizukami K.*, MD, PhD, Prof. (University of Tsukuba, Japan)

*Nakamura A.*, MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)

*Rzhetsky A.Yu.*, MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)

*Sorokin V.A.*, MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)

*Tordhilin V.P.*, MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)

*Watanabe T.*, MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)

*Yamamoto M.*, MD, PhD, Prof. (Shimane University, Japan)

*Zhao Baochang*, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

As decreed by the State Commission for Academic Degrees and Titles of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the Pacific Medical Journal has been included into the List of leading peer-reviewed journals issued in Russia and recommended for publishing the principal data of thesis papers by academic degree applicants.

**Publisher:** Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation; Phone: +7 (423) 242-97-78)

#### Founders:

Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care (30/37 Uborevitcha St. Vladivostok 690091 RF)

Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 RF)

Somov Institute of Epidemiology and Microbiology (1 Selskaya St. Vladivostok 690087 RF)

Primorsky Krai Department of Health (2 1<sup>st</sup> Morskaya St. Vladivostok 690007 RF)

**Mass media registration certificate dated**

**Sept. 20, 2002. Series III № 77–13584**

**Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.**

#### Editorial address:

4 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation  
Phone: +7 (423) 245-56-49  
e-mail: medicinadv@mail.ru

Signed to print: June 18, 2021

Printed: June 29, 2021

Offset printing. Format 60×90/8

13 cond. printed sheets. Ord. No. 580.

Edition 1000 copies

#### Printed by

Reya Printing House  
13 Snegovaya St., Vladivostok, 690074, Russian Federation;  
Phone: +7 (423) 206-03-51

<b>Обзоры</b>	
<i>Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Зернова Е.С.</i> Современные стратегии профилактики пищевой аллергии у детей .....	8
<i>Плотникова О.С., Апанасевич В.И., Князенко П.А., Шестакова А.А., Карлина В.П., Коренков П.Г.</i> Эволюция методов радиосенсибилизации в лучевой терапии злокачественных новообразований.....	14
<i>Корсунский И.А., Кудлай Д.А.</i> Диагностика и контроль клеточного иммунитета пациентов с туберкулезом .....	19
<i>Невзорова В.А., Селюкова П.А., Потапова Е.С.</i> Сердечная недостаточность: смена парадигмы о ведущих факторах риска и возможностях улучшения прогноза .....	25
<b>Лекции</b>	
<i>Костив Р.Е., Матвеева Н.Ю., Калинин С.Г.</i> Биоактивные покрытия на металлических сплавах и стимуляция восстановления кости после перелома.....	31
<b>Оригинальные исследования</b>	
<i>Богданов Д.Ю., Невзорова В.А., Кондрашова Е.А., Шестопалов Е.Ю.</i> Функциональное состояние миокарда у лиц молодого возраста корейской и европейской этнической принадлежности.....	37
<i>Баронова О.Д., Моисеева Н.Н., Одиноц В.С.</i> Мониторинг профилактического лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией.....	43
<i>Фадеева А.С., Палеха А.С., Шестопалов Е.Ю., Кокорина Ю.А.</i> Диагностическая ценность предикторов «немой аспирации» у пациентов с умеренной степенью дисфагии в остром периоде ишемического инсульта.....	47
<i>Якуhnная Е.В., Соляник Е.В., Хитрина В.В., Шевченко Е.И., Абросимова Т.Е., Шувалова Е.Л.</i> Ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией.....	52
<b>Методика</b>	
<i>Никифорова А.В., Павлов А.В., Боровский С.П.</i> Эндоваскулярные вмешательства в лечении ишемии нижних конечностей.....	57
<i>Барышников Л.А., Фатыхова Р.Х., Кудлай Д.А., Алексеев А.П., Кабаева М.Н.</i> Технологический замысел гамма-интерфероновых тестов <i>in vitro</i> по выявлению эффекторных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию антигеном <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , у детей .....	61
<b>Организация здравоохранения</b>	
<i>Шуматов В.Б., Транковская Л.В., Лебедев С.В., Ющук В.Н., Кузнецов В.В., Луговой Р.А., Солдатова Ю.А., Яценко А.К.</i> Современные тенденции медико-демографических процессов в Сахалинской области.....	65
<i>Коноваленкова Е.С., Никифорова А.В.</i> Опыт совместного хирургического лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей на базе Владивостокской клинической больницы № 1 .....	72
<i>Севостьянова Т.А., Аксёнова В.А., Белиловский Е.М.</i> Вакцинопрофилактика туберкулеза у детей в России и других странах .....	75

<b>Reviews</b>	
<i>Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Zernova E.S.</i> Modern food allergy prevention strategies among children.....	8
<i>Plotnikova O.S., Apanasevich V.I., Knyazenko P.A., Shestakova A.A., Karlina V.P., Korenkov P.G.</i> Evolution of radio sensibilization methods in radiotherapy of malignant tumors .....	14
<i>Korsunskiy I.A., Kudlay D.A.</i> Diagnostics and control of cellular immunity of patients having tuberculosis.....	19
<i>Nevezorova V.A., Selyukova P.A., Potapova E.S.</i> Heart failure: A paradigm shift on the leading risk factors and opportunities for improving the prognosis .....	25
<b>Lectures</b>	
<i>Kostiv R. Ye., Matveeva N. Yu., Kalinichenko S.G.</i> Bioactive coatings on metallic alloys and stimulation of bone repair after fracture .....	31
<b>Original Researches</b>	
<i>Bogdanov D. Yu., Nevzorova V.A., Kondrashova E.A., Shestopalov E. Yu.</i> Functional state of the myocardium among people of Korean and European ethnicity at young age .....	37
<i>Baronova O.D., Moiseeva N.N., Odinets V.S.</i> Monitoring of preventive treatment of children having latent tuberculosis infection.....	43
<i>Fadeeva A.S., Paleha A.S., Shestopalov E.Y., Kokorina Y.A.</i> The diagnostic value of silent aspiration predictors in patients with moderate degree of dysphagia in acute period of ischemic stroke .....	47
<i>Yakuhnaya E.V., Solyanik E.V., Hitrina V.V., Shevchenko E.I., Abrosimova T.E., Shuvalova E.L.</i> Remodeling of the left ventricular myocardium in patients with chronic kidney disease and arterial hypertension .....	52
<b>Methods</b>	
<i>Nikiforova A. V., Pavlov A. V., Borovsky S.P.</i> Endovascular interventions in the treatment of lower limb ischemia.....	57
<i>Baryshnikova L.A., Fatykhova R.H., Kudlay D.A., Alekseev A.P., Kabaeva M.N.</i> The technological concept of <i>in vitro</i> gamma-interferon tests to identify effector T cells that respond to stimulation with the <i>Mycobacterium tuberculosis</i> antigen and their use among children.....	61
<b>Public Health Organization</b>	
<i>Shumatov V.B., Trankovskaya L. V., Lebedev S.V., Yushchuk V.N., Kuznetsov V.V., Lugovoy R.A., Soldatova Yu.A., Yatsenko A.K.</i> Modern trends in medical and demographic processes in the Sakhalin Region.....	65
<i>Konovalenkova E.S., Nikiforova A.V.</i> Joint surgical treatment experience among patients with critical limb ischemia in Vladivostok Clinical Hospital No. 1.....	72
<i>Sevostyanova T.A., Aksenova V.A., Belilovsky E.M.</i> Preventive vaccination of tuberculosis for children in Russia and other countries .....	75

<i>Бармина Н.А.</i> Организация работы с детьми и подростками в очагах туберкулезной инфекции ..... 80	<i>Barmina N.A.</i> Organization of work with children and adolescents in the outbreaks of tuberculosis infection..... 80
<i>фон Фингергут Г., Лебедев С.В., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б.</i> Влияние уровня употребления алкоголя на здоровье пожилых россиян Дальнего Востока Российской Федерации ..... 84	<i>von Fingerhut G., Lebedev S.V., Kuznetsov V.V., Shumatov V.B.</i> The influence of alcohol consumption on the health of Russian older people in the Russian Far East..... 84
<b>Наблюдения из практики</b>	<b>Practice Observations</b>
<i>Павлов А.В., Мурашкин А.П., Боровский С.П., Пантилейкин Р.А.</i> Эмболизация артерий в лечении кровотечений при неоперабельном раке желудка: все ли вопросы решены? ..... 89	<i>Pavlov A.V., Murashkin A.P., Borovsky S.P., Pantileykin R.A.</i> Arterial embolization in the treatment of bleeding in inoperable gastric cancer: Have all the issues been resolved? ..... 89
<i>Циванюк М.М., Гельцер Б.И.</i> Инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарного русла ..... 93	<i>Tsivanyuk M.M., Geltser B.I.</i> Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries..... 93
<i>Юрик И.Г., Григорюк А.А., Килин С.Д.</i> Опыт малоинвазивного лечения абсцесса селезенки под контролем ультразвукового исследования у пациентки с высоким операционным риском ..... 96	<i>Yurik I.G., Grigoryuk A.A., Kilin S.D.</i> Experience of minimally invasive treatment of spleen abscess under ultrasound control in a patient with a high operational risk ..... 96
<b>Краткие сообщения</b>	<b>Short Reviews</b>
<i>Сахоненко Л.В., Мокшина М.В.</i> Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)..... 99	<i>Sakhonenko L.V., Mokshina M.V.</i> Clinical features of the gastrointestinal tract lesion in patients with a new coronavirus infection (COVID-19)..... 99



От всего сердца хочу поздравить сотрудников Владивостокской клинической больницы № 1 с 60-летним юбилеем!

В основе заслуженного за эти годы авторитета больницы лежат профессионализм, глубокое чувство ответственности и преданности своему долгу, как медицинских работников, так и немедицинского персонала – поваров, инженеров, экономистов, сотрудников технической и хозяйственной служб, администрации.

Более полувека ваш сплоченный коллектив служит благородному делу борьбы за жизнь и здоровье людей. Сотни сотрудников, работавших здесь в разные годы, самоотверженно отдавали свои знания, опыт и умения больным, нуждающимся в квалифицированной медицинской помощи. Огромное количество врачей, медсестер, санитарок, формировавших имя и облик первой городской больницы, делали порой почти невозможное для спасения людей, попавших в беду.

Спасибо вам за верность профессии, благородство и доброту, за то, что вы бережно храните величайшую ценность на свете – человеческую жизнь.

*Губернатор Приморского края  
О.Н. Кожемяко*



От имени депутатов Законодательного Собрания Приморского края поздравляю коллектив Владивостокской клинической больницы № 1 с 60-летним юбилеем!

Ваша медицинская организация уникальна в своей отрасли, на всем Дальнем Востоке России. С первых дней больница стала клинической базой Владивостокского государственного медицинского университета (ныне ТГМУ), ведущим центром научно-педагогической работы по подготовке практических врачей для Приморского края.

Врачи больницы внедряют в жизнь самые передовые технологии и методики лечения. Динамично развивается процедурно-аппаратная база учреждения, часть оборудования которой приобретена в рамках реализации национального проекта «Здравоохранение».

Свой юбилей в этом году вы отмечаете в непростых условиях, когда испытание на прочность проходит вся система здравоохранения нашей страны. Пандемия коронавируса показала, как важны организованность

и уровень подготовки медицинских работников, их верность благородному делу помощи людям.

Особые слова благодарности врачам, медицинскому и обслуживающему персоналу, которые в эти дни самоотверженно противостоят эпидемии коронавирусной инфекции, помогают сохранить здоровье и жизни приморцев. На базе больницы развернут противоковидный госпиталь, врачи ежедневно, находясь в красной зоне, выполняют свою благородную миссию.

Лучшая награда для доктора – здоровые пациенты, а они с особой теплотой говорят о более чем 700 сотрудниках учреждения, отмечая профессиональные качества персонала, добрую заботу и внимательное отношение.

Теплые слова благодарности также хочу сказать ветеранам вашего медицинского учреждения, тем, кто посвятил свою жизнь спасению людей и охране здоровья.

Желаю всем сотрудникам и ветеранам больницы здоровья, семейного благополучия и дальнейших успехов в работе!

*Председатель Законодательного Собрания  
Приморского края А.И. Ролик*



***Уважаемые коллеги!***

От имени коллектива Тихоокеанского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации позвольте поздравить коллектив КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница № 1» с 60-летним юбилеем!

В течение многих лет ваша медицинская организация является клинической базой Тихоокеанского государственного медицинского университета, где будущие медицинские работники получают не только теоретические знания, но и ценный практический опыт, а большинство сотрудников больницы – выпускники ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Благодаря нашему плодотворному сотрудничеству сложился эффективный подход к оказанию высококвалифицированной медицинской помощи, сочетающий, как практический, так и передовой научный опыт. В КГБУЗ ВКБ № 1 трудятся выдающиеся специалисты, бесконечно преданные своему делу, чье беззаветное служение людям, самоотверженность и труд без права на ошибку равносильны ежедневному подвигу.

Желаем всему коллективу здоровья, благополучия, процветания и дальнейшего профессионального совершенствования. Пусть будущее вашей организации будет успешным, полным позитивных событий и признания со стороны благодарных пациентов!

***Ректор ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России  
В.Б. Шуматов***



От лица Министерства здравоохранения Приморского края и от себя лично поздравляю коллектив Владивостокской клинической больницы № 1 со знаменательной датой – 60-летним юбилеем.

Первая клиническая больница по праву занимает одно из ведущих мест в системе здравоохранения Приморского края. Больница оснащена современным медицинским оборудованием, внедряются и успешно применяются в повседневной клинической практике новые эффективные методики диагностики и лечения.

Коллектив больницы славится высокой квалификацией и профессионализмом. Для развития квалифицированных врачебных и сестринских кадров создаются все необходимые условия, развивается наставничество. За долгие годы своего существования в стенах больницы были спасены тысячи человеческих жизней. Вот уже второй год ситуация с пандемией новой коронавирусной инфекции заставляет напряженно работать в режиме полной «боевой» готовности. На территории больницы были развернуты инфекционный и провизорский госпитали. Врачи научились работать в новых, непривычных, крайне сложных условиях и успешно лечить пациентов от незнакомого ранее и опасного для жизни и здоровья заболевания.

Хочу поздравить всех, кто стоял у истоков становления этой больницы, кто ею руководил, кто здесь работает и работал.

В этот торжественный день я желаю всем коллегам, друзьям, родным коллектива больницы, прежде всего, здоровья, счастья семейного, личного и профессионального, успехов и новых свершений в своей трудовой деятельности.

***Заместитель председателя правительства  
Приморского края, министр здравоохранения  
А.Г. Худченко***

УДК 616-056.43-053.2:613.22

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-8-13

## Современные стратегии профилактики пищевой аллергии у детей

Н.Г. Приходченко, Т.А. Шуматова, Е.С. Зернова

*Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия*

Пищевая аллергия (ПА) остается серьезной проблемой для здоровья детей во многих развитых странах мира, и в последние годы отмечается неуклонный рост ее распространенности. Улучшение знаний о патофизиологических механизмах, лежащих в основе толерантности и сенсибилизации к пищевым антигенам, привели к радикальному изменению стратегии профилактики ПА. Ухудшение экологической обстановки, влияние факторов внешней среды частично изменили эпидемиологию аллергических реакций на пищевые продукты. В этом обзоре литературы основное внимание уделяется новым перспективам профилактики пищевой аллергии у детей. Современные рекомендации в этой области основаны на раннем расширении рациона, введении прикорма в возрасте от 4 до 6 месяцев независимо от семейного анамнеза. Признано нецелесообразным избегание аллергенных продуктов при отсутствии проявлений ПА, как во время введения прикормов, так и матерям во время беременности или кормления грудью. Дополнительные потенциальные стратегии включают оптимизацию барьерной функции кожи в раннем возрасте и использование специальных увлажняющих средств. Продолжаются исследования роли микробиоты, полиненасыщенных жирных кислот и витамина D в патогенезе ПА.

**Ключевые слова:** пищевая аллергия, профилактика, дети, введение прикормов, негенетические факторы

Поступила в редакцию 26.03.2021. Принята к печати 14.04.2021

**Для цитирования:** Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Зернова Е.С. Современные стратегии профилактики пищевой аллергии у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;2:8–13. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-8-13

**Для корреспонденции:** Приходченко Нелли Григорьевна – д-р мед. наук, доцент Института педиатрии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0002-2106-2572; e-mail: prihodchenko\_n@mail.ru

## Modern food allergy prevention strategies among children

N.G. Prikhodchenko, T.A. Shumatova, E.S. Zernova

*Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia*

**Summary:** Food allergy (FA) is still a serious issue on children health in many developed countries. In recent years a steady growth of its spread rate has been observed. Knowledge development on pathophysiological mechanisms basic to food antigens tolerance and sensitization lead to radical change in the strategy of FA prevention. The deterioration of ecological condition and the influence of external environment factors have partly changed the epidemiology of allergic reactions to food products. In this literature review mainly the attention is paid to new perspectives of food allergy prevention among children. Modern recommendations in this area are based on the early nutrition expansion, introduction of complementary foods in the age of 4–6 months regardless of family anamnesis. It is deemed useless to avoid allergic products if there are no FA manifestations, both during introduction of complementary foods and during pregnancy and breast-feeding for mothers. Additional potential strategies include optimization of skin barrier function in the early age and the usage of special moisturizers. The research of micro biota role, polyunsaturated fatty acids and vitamin D in FA pathogenesis is continued.

**Keywords:** food allergy, prevention, children, introduction of complementary foods, non-genetic factors

Received 26 March 2021; Accepted 14 April 2021

**For citation:** Prikhodchenko NG, Shumatova TA, Zernova ES. Modern food allergy prevention strategies among children. *Pacific Medical Journal*. 2021;2:8–13. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-8-13

**Corresponding author:** Nelli G. Prikhodchenko, MD, PhD, associate professor, Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-2106-2572; e-mail: prihodchenko\_n@mail.ru

Пищевая аллергия стала серьезной проблемой для здоровья детей во многих развитых странах мира [1–3]. Хотя точные эпидемиологические данные отсутствуют, не вызывает сомнения, что ее распространенность за последние два десятилетия заметно увеличилась. При этом отмечаются значительные изменения в характере аллергической сенсибилизации и проявлениях пищевой аллергии, появление более широкого спектра аллергенных продуктов и тяжесть реакций [3]. Значительное увеличение распространенности пищевой аллергии в последние годы также было зарегистрировано в регионах с быстрым экономическим ростом и крупномасштабной

урбанизацией, таких как Китай, Африка и Индия [4, 5]. Дети азиатского или африканского происхождения, рожденные на Западе, подвергаются большему риску пищевой аллергии, чем дети европеоидной расы, что свидетельствует о важности взаимодействия генома и окружающей среды, включая образ жизни в детерминизме этой патологии, и требует новых подходов к первичной профилактике данных состояний [6]. Как следствие, появляются инновационные превентивные и терапевтические стратегии, нацеленные на индивидуальный подход к пациенту, страдающему пищевой аллергии [1–3, 7].

Международные рекомендации по профилактике аллергии в течение многих лет были преимущественно сосредоточены на создании элиминационного режима и традиционно включали мероприятия по избеганию аллергенов матерью во время беременности и/или кормления грудью, длительному сохранению исключительно грудного вскармливания и уменьшению контакта ребенка с потенциальными пищевыми и непищевыми аллергенами [8]. Трагическое увеличение числа аллергических заболеваний, улучшение знаний о патофизиологических механизмах, лежащих в основе толерантности и сенсибилизации к пищевым антигенам, показали, что этот подход в профилактическом плане неэффективен.

Формирование толерантности как основная цель профилактических стратегий пищевой аллергии

В настоящее время толерантность к пищевым антигенам не считают анергией или отсутствием ответа иммунной системы, а относят к активным процессам, связанным с антиген-специфическим распознаванием пищевых эпитопов. Исследования последних лет убедительно показали, что пищевая аллергия возникает у людей с атопической предрасположенностью, у которых толерантность к пищевым антигенам не устанавливается или прерывается из-за измененного функционирования иммунной системы кишечника [9, 10]. Центральную роль в детерминизме толерантности играют дендритные клетки, которые, обрабатывая и презентуя пищевые антигены, способствуют дифференцировке наивных Т-клеток в Р3/Foxp3-положительные  $T_{reg}$ -клетки. Последние продуцируют цитокины, подавляющие с активным участием ретиноевой кислоты аллергические реакции: трансформирующий фактор роста- $\beta$  и интерлейкин-(ИЛ)-10 [11]. Макрофаги хемокинового рецептора CX3CR1 также экспрессируют ИЛ-10 и индуцируют рост числа Foxp3-положительных  $T_{reg}$ -лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника путем угнетения сенсибилизации к конкретным пищевым аллергенам [12]. Дендритные клетки транспортируют захваченные антигены к пейеровым бляшкам и мезентериальным лимфатическим узлам и управляют хомингом В-лимфоцитов, секретирующих иммуноглобулин А в слизистой оболочке кишечника, помогая поддерживать специфическую иммунную толерантность [13]. Иммуноглобулины G, в частности специфический иммуноглобулин G4, могут препятствовать инициации и развитию эффекторной фазы аллергического ответа, тем самым способствуя приобретению пероральной толерантности к пищевым антигенам [14]. Нарушение физиологической невосприимчивости к этим соединениям в основном вызывается сигналами, ведущими к продукции провоспалительных цитокинов эпителием кишечника [15]. Как нарушение целостности кишечного барьера, так и повреждения кожи могут препятствовать формированию физиологической толерантности. Нормальный

толерогенный ответ на пищевые антигены слизистой оболочки кишечника может нарушаться при первичном контакте с ними кожи, вызывая аллергическую сенсибилизацию [12, 14]. Дендритные клетки кожи, индуцированные провоспалительными цитокинами, способствуют формированию аллергического Т-хелперного иммунного ответа 2-го типа, а не толерогенным ответам на антигены [15]. Сигналы об опасности через патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) или связанные с повреждениями молекулярные паттерны (damage-associated molecular patterns, DAMPs) активируют проницаемость эпителиальных тканей и стимулируют выработку провоспалительных ИЛ-25 и ИЛ-31, которые влияют на антигенпрезентирующие клетки, придавая им провоспалительный фенотип [16]. Другие цитокины, включая тимический стромальный лимфопоэтин и ИЛ-33, перепрограммируют эти клетки, превращая их в элементы, способные сдвигать дифференцировку наивных лимфоцитов в сторону Т-хелперов 2-го типа, продуцирующих ИЛ-4 и ИЛ-13, с последующим формированием аллергического ответа [16, 17].

Следовательно, толерантность к пище – активный процесс, вызванный пероральным воздействием пищевых антигенов, который развивается в раннем возрасте, вовлекает различные иммунные и неиммунные механизмы, поддерживается генетическими и негенетическими факторами и может быть перепрограммирован, например, факторами внешней среды. В итоге это может привести к уменьшению риска срыва толерантности и будет способствовать успешной профилактике аллергических заболеваний [9, 12, 16]. Именно модификация формирования толерантности считается в настоящее время основной целью антиаллергических профилактических стратегий во всем мире.

Генетические и негенетические факторы риска пищевой аллергии

В большинстве случаев пищевая аллергия развивается в первые годы жизни человека. Это позволяет предполагать, что именно период раннего детства становится «критическим окном» для такого феномена. В то время как производство иммуноглобулина Е на первом году жизни имеет циклический характер, его титры позитивно проявляются у сенсибилизированных детей [14]. Кроме того, дети, у которых аллергия развивается в пять лет, в возрасте до года демонстрируют более высокую продукцию цитокинов Т-хелперами 2-го типа [15]. Этот факт служит убедительным подтверждением корреляции аллергии и антиген-специфических иммунологических реакций в течение первого года жизни.

На настоящий момент не вызывает сомнения, что пищевая аллергия – мультифакториальное заболевание. Но именно генетический механизм относится к основным факторам риска ее развития [16]. При этом семейный анамнез, отягощенный по атопии, считается

важным критерием для выделения новорожденных в группу высокого риска по аллергическим заболеваниям [15, 17]. На настоящий момент идентифицировано большое количество генетических полиморфизмов, ассоциированных с пищевой аллергией. В этих механизмах задействовано семейство генов II класса главного комплекса гистосовместимости, преобразователь сигналов и активатор транскрипции-6 (signal transducer and activator of transcription 6, STAT6), ингибитор серинпротеиназы, казальный тип-5 (serine protease inhibitor Kazal-type 5, SPINK5), ИЛ-10, ИЛ-13, фактор некроза опухоли, семейство Nod-подобных рецепторов, гены криопирин (NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3) и филагрина [16–22]. В нескольких исследованиях сообщалось, что генетическая восприимчивость к атопии и/или формированию аллергических фенотипов тесно связана с негенетическими влияниями, например, с порядком рождения, пренатальным или постнатальным воздействием различных факторов внешней среды, загрязнением воздуха, уходом, питанием и микробной экспозицией [15, 23–27].

#### Грудное вскармливание как стратегия профилактики пищевой аллергии

Многие специалисты, изучая роль грудного вскармливания в развитии атопии и пищевой аллергии, продемонстрировали противоречивые результаты: от защитного [28–30] или нейтрального эффекта [9, 11, 19, 29, 31] до увеличения риска аллергических заболеваний [10, 25, 27]. Тем не менее текущие рекомендации рассматривают грудное молоко в качестве «золотого стандарта» питания детей грудного возраста и основной стратегии профилактики аллергических заболеваний [6–8, 32]. Грудное вскармливание продлевает взаимодействие иммунных систем матери и ребенка и может повлиять на пероральную толерантность и риск аллергии в детстве. Основные исследования четко подтверждают важную роль грудного вскармливания для краткосрочного здоровья младенца, а также для потенциальных долгосрочных преимуществ (например, для нейрокогнитивного развития, профилактики злокачественных новообразований и неинфекционных заболеваний) [18, 23, 33]. Защитное действие грудного молока при предрасположенности к аллергии объясняется несколькими разумными доводами: стимуляция иммунного развития (прямые взаимодействия с иммунными клетками младенца), эпигенетические действия (метилирование ДНК и некодирующие РНК), модуляция микробиоты кишечника.

#### Окно возможностей

Стратегии предотвращения пищевой аллергии могут включать как первичную профилактику, направленную на проявления сенсибилизации, так и вторичную профилактику – прерывание развития пищевой аллергии и атопического марша. Важно установить, когда возникает сенсибилизация к продуктам питания и формируется пищевая аллергия, потому что

это определит окно возможностей, в котором профилактика будет иметь наибольший успех. Однако существует предположение, что пищевые аллергены и аэроаллергены могут передаваться через плаценту [34], а два крупных когортных исследования не смогли продемонстрировать измеримые уровни специфического иммуноглобулина Е к пищевым аллергенам в пуповинной крови при рождении даже у тех детей, у которых впоследствии развилась пищевая сенсибилизация или аллергия [9, 10].

Профилактический эффект гипоаллергенных и элиминационных диет во время беременности или раннего детского возраста остается спорным. Ряд публикаций подтвердил эффективность диетических мероприятий в профилактике аллергических заболеваний, включая только грудное вскармливание в течение 4–6 месяцев или, при отсутствии грудного молока, использование формулы с частичным гидролизом белка, а также эффективность исключения прикормов и коровьего молока в течение первых четырех месяцев жизни [35]. Тем не менее Американская академия педиатрии отозвала свои рекомендации по целесообразности элиминационных диет во время беременности и раннего детства и заменила их комментариями относительно отсутствия достоверных данных о пользе введения дополнительных продуктов питания в возрасте от 4 до 6 месяцев для предотвращения аллергических заболеваний [36]. Другие исследования показали, что длительное грудное вскармливание и/или замедленное введение пищевых аллергенов может увеличить риск развития пищевой аллергии.

Сроки введения дополнительных пищевых продуктов и прикормов всегда были предметом пристального интереса в определении стратегий первичной профилактики атопических заболеваний. В последнее десятилетие исследования в этой области были сосредоточены на выборе времени введения твердой пищи и прикормов в рацион детей первого года жизни. Были получены доказательства, что раннее употребление потенциальных пищевых аллергенов может быть эффективной профилактической стратегией при пищевой аллергии [22]. Показано, что разнообразие диеты снижает риск аллергических заболеваний [17, 37]. Высказывалось предположение, что более разнообразная диета инициирует и более разнообразный микробиом [33], а естественная микробная нагрузка ускоряет формирование толерантности [35]. Методы производства и приготовления пищевых продуктов, включая консервирование, укладку в пакеты, производство «готовых к употреблению» форм, могут повлиять на естественную микробную нагрузку продуктов питания и, следовательно, – на иммунную систему, поскольку они имеют потенциал воздействия на микробиом и, возможно, – на аллергическую реакцию. Появились сообщения, что микробная нагрузка при разных диетах меняется из-за исключенных продуктов и используемых методов приготовления. Было отмечено, что естественная

микробная нагрузка фруктов и овощей различается между группами населения с разным социально-экономическим статусом [28]. Совсем недавно описана роль гликозилированных конечных продуктов в пище и их прямое воздействие на иммунную систему и микробиом [35]. Ряд исследований показал, что диета с высоким содержанием эмульгаторов разрушительно воздействует на эпителий кишечника, изменяет его микробный состав и способствует воспалению [38]. Все эти факты доказывают, что продукты, которые мы едим (независимо от содержания в них питательных веществ), могут влиять на иммунную систему и, возможно, – на развитие аллергических заболеваний.

Как уже упоминалось, первоначальные подходы к первичной профилактике пищевой аллергии в основном были сосредоточены на стратегиях «избегания». Отсутствие убедительных доказательств для этих рекомендаций послужило основанием для различных наблюдательных исследований, которые показали, что отсрочка введения потенциально аллергенных продуктов может фактически повысить риск иммуноглобулин Е-сенситизации и пищевой аллергии (в частности, при аллергии на арахис и на яйца) [24, 26, 36, 38]. Следует отметить, что некоторые исследователи выдвинули гипотезу о том, что раннее употребление аллергенных продуктов может даже защитить от пищевой аллергии, потенциально предотвращая двойное воздействие пищевых аллергенов [21, 24, 26, 36, 38]. Исследование EAT [37] также показало снижение риска возникновения пищевой аллергии в данной ситуации. В настоящее время клинические руководства в США рекомендуют введение арахиса в рацион детей первого года жизни с высоким и стандартным риском пищевой аллергии, уточняя при этом, что не было получено достаточных доказательств относительно профилактического эффекта от раннего употребления яиц [33]. Тем не менее Научно-консультативный комитет по вопросам питания и Комитет по токсичности химических веществ в продуктах питания, потребительских товарах и окружающей среде Великобритании опубликовали совместное заявление о том, что все продукты следует вводить после периода исключительно грудного вскармливания с 6 месяцев и что нет необходимости вводить арахис или яйца в рацион раньше, чем другие продукты [34]. При этом баланс между пероральной переносимостью и транскутабельной сенситизацией может повлиять на реализацию риска пищевой аллергии у детей, что согласуется с теорией двойного воздействия и необходимостью разработки профилактических мероприятий, направленных на поддержание целостности кожного барьера.

Поддержание целостности кожного барьера как стратегия профилактики пищевой аллергии

В исследованиях на животных было установлено, что транскутабельная сенситизация к пищевым аллергенам может играть важную роль в иммуноглобулин Е-

опосредованных реакциях гиперчувствительности. Так, нанесение овальбумина на кожу мышей приводит к увеличению уровней антител класса иммуноглобулина Е к овальбумину. Важно отметить, что это происходит только при наличии истертой кожи (достигается за счет снятия эпидермиса и приводит к разрушению кожного барьера и воспалению). Воздействие арахиса на кожу может вызывать сильную аллергическую реакцию Th2-типа и анафилаксию после однократного перорального введения антигена, но это происходит только в том случае, если перед нанесением антигена кожа повреждается [17, 22, 37]. Кроме того, у мышей с шелушащимся хвостом, несущих мутацию в гене *Flg*, местное применение овальбумина приводит к точечной инфильтрации и выработке специфического иммуноглобулина Е даже без физического удаления кожи [38]. Таким образом, чрескожная сенситизация относится к аллерген-специфическим, а иммуноглобулин Е-обусловленная реакция может считаться исключительной для аллергена, нанесенного на истертую кожу.

Когортное исследование новорожденных (Avon Longitudinal Study of Parents and Children, ALSPAC) показало, что дети, у которых к пятому году жизни возникла пищевая аллергия, с большей вероятностью переносили тяжелый атопический дерматит в первые шесть месяцев жизни и получали лечение с арахисовым маслом для сухой кожи; 90 % детей с пищевой аллергией и атопическим дерматитом получали местную терапию с арахисовым маслом в первые шесть месяцев жизни [10, 25, 27].

Понимание важности кожного барьера в развитии сенситизации и пищевой аллергии может помочь в определении профилактических стратегий. Результаты двух небольших интервенционных исследований [20] позволяют предположить, что регулярное применение с рождения смягчающих средств снижает риск атопического дерматита и таким образом может повлиять на пищевую аллергию. Авторы уточняли, что требуются более масштабные исследования со строгим дизайном, чтобы определить, можно ли отнести эти результаты ко всей популяции, и можно ли широко использовать их в протоколах профилактики пищевой аллергии.

#### Заключение

Произошел переход от стратегии избегания пищевых аллергенов к проактивному их введению с 4-месячного возраста. Эффективность подобного подхода подтверждена двумя ключевыми рандомизированными испытаниями, показавшими, что раннее введение в рацион арахиса и других пищевых аллергенов значительно снижает риск пищевой аллергии. Однако реализация этой стратегии на практике по-прежнему вызывает серьезные логистические проблемы, включая выбор пациентов и подходящих форматов питания для младенцев. Текущие рекомендации по вскармливанию

грудных детей заключаются в том, что прикормы следует вводить в возрасте 4–6 месяцев, независимо от семейного анамнеза, а при отсутствии клинических проявлений пищевой аллергии не следует избегать употребления аллергенных продуктов ни младенцами во время прикормов, ни матерями во время беременности или кормления грудью. Дополнительные потенциальные стратегии, которые активно разрабатываются в настоящее время, включают оптимизацию барьерной функции кожи в раннем возрасте за счет уменьшения количества мыла и детергентов и увеличения доли неаллергенных увлажняющих средств. Продолжаются исследования роли микробиоты, полиненасыщенных жирных кислот и витамина D в патогенезе пищевой аллергии.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств

#### Литература/Reference

1. Балаболкин И.И., Терлецкая Р.Н., Модестов А.А. Аллергическая заболеваемость детей в современных экологических условиях. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;1:63–7. [Balabolkin II, Terlecckaya RN, Modestov AA. Allergicheskaya zabolevaemost' detej v sovremennyh ekologicheskikh usloviyah. *Siberian Medical Review*. 2015;1:63–7 (In Russ).]
2. Богданова С.В., Ильенко Л.И., Сидоров И.И., Тарасова О.В., Денисова С.Н. Профилактика и прогнозирование пищевой аллергии у детей в антенатальном и постнатальном периодах. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;59(1):34–9. [Bogdanova SV, Il'enko LI, Sidorov II, Tarasova OV, Denisova SN. Profilaktika i prognozirovanie pishhevoj allergii u detej v antenatal'nom i postnatal'nom periodax. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(1):34–9 (In Russ).]
3. Тураева Д.М., Халматова Б.Т. Распространенность аллергических заболеваний у детей, проживающих в промышленных городах (по данным анкетирования). *Научно-исследовательские публикации*. 2015;11:51–4. [Turaeva DM, Xalmatova BT. Prevalence of allergic diseases at children living in industrial cities (according to the survey). *Research Publications*. 2015;11:51–4 (In Russ).]
4. Bae JM. Interpretation of the hygiene and microflora hypothesis for allergic diseases through epigenetic epidemiology. *Epidemiology Health*. 2018;40:201–8.
5. Коновалова А.М., Печкуров Д.В. Факторы риска пищевой аллергии у детей раннего возраста: выявление, элиминация, коррекция последствий. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018;2:72. [Konovalova AM, Pechkurov DV. Faktory riska pishhevoj allergii u detej rannego vozrasta: vy'avylenie, eliminaciya, korrekciya posledstvij. *Gastroenterology of St Petersburg*. 2018;2:72 (In Russ).]
6. Chang C, Wu H, Lu Q. The epigenetics of food allergy. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1253:141–52.
7. Макарова С.Г., Лаврова Т.Е., Вишнева Е.А., Турти Т.В., Акоев Ю.С., Петровская М.И. Первичная профилактика как эффективный ответ на эпидемию аллергических болезней. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(1):67–73. [Makarova SG, Lavrova TE, Vishnyova EA, Turti TV, Akoev YuS, Petrovskaya MI. Primary prevention as an effective response to the epidemic of allergic diseases. *Pediatric Pharmacology*. 2015;12(1):67–73 (In Russ).]
8. Чайникова И.Н., Хотян Д.С., Попова Л.Ю., Алеманова Г.Д., Шайлина О.И. Прогнозирование риска развития атопического дерматита у детей грудного и раннего возраста с пищевой аллергией. *Российский иммунологический журнал*. 2014;8(3):622–5. [Chajnikova IN, Xotyans DS, Popova LYu, Alemanova GD, Shajlina OI. Prediction of risk of developing atopic dermatitis in children with food allergy. *Russian Journal of Immunology*. 2014;8(3):622–5 (In Russ).]
9. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Григорян Л.А., Гордеев А.В. Плотные межклеточные контакты и зонулин в формировании оральной толерантности и пищевой аллергии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;(4):5–9. [Prihodchenko NG, Shumatova TA, Grigoryan LA, Gordeets AV. Tight joints and zonulin in the formation of oral tolerance and food allergy. *Pacific Medical Journal*. 2019;(4):5–9 (In Russ).]
10. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Diagnosis and management of food Allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008–25.
11. Bao Y, Cao X. Epigenetic control of B cell development and B-cell-related immune disorders. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;3:301–11.
12. Berni Canani R, Paparo L, Nocerino R, Cosenza L, Pezzella V, Costanzo MD, et al. Differences in DNA methylation profile of Th1 and Th2 cytokine genes are associated with tolerance acquisition in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Clin Epigenetics*. 2015;7:38. doi: 10.1186/s13148-015-0070-8
13. Bae MJ, Shin HS, See HJ, Jung SY, Da-Ae Kwon D-HS. Baicalein induces CD4(+)Foxp3(+) T cells and enhances intestinal barrier function in a mouse model of food allergy. *Sci Rep*. 2016;6:322–5.
14. Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:52. doi: 10.1186/s13223-016-0158-5
15. Bottema RWB, Kerkhof M, Reijmerink NE, Koppelman GH, Thijs C, Stelma FF, et al. X-chromosome Forkhead Box P3 polymorphisms associate with atopy in girls in three Dutch birth cohorts. *Allergy*. 2010;65(7):865–74.
16. Alberto EJ, Shimojo N, Suzuki Y, Mashimo Y. IL-10 gene polymorphism, but not TGF-beta 1 gene polymorphisms, is associated with food allergy in a Japanese population. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(8):716–21.
17. Zhang H, Kaushal A, Merid SK, Melén E, Pershagen G, Rezwan FI, et al. DNA methylation and allergic sensitizations: A genome-scale longitudinal study during adolescence. *Allergy*. 2019;74(6):1166–75.
18. Chiarella SE, Fernandez R, Avila PC. The genes and the environment in allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;5:440–5.
19. Ogbuanu IU, Karmaus WJ, Zhang H, Sabo-Attwood T, Ewart S, Roberts G, Arshad SH. Birth order modifies the effect of IL13 gene polymorphisms on serum IgE at age 10 and skin prick test at ages 4, 10 and 18: A prospective birth cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):6–12.
20. Xu CJ, Söderhäll C, Bustamante M, Baiz N, Gruziova O, Gehring U, et al. DNA methylation in childhood asthma: An epigenome-wide meta-analysis. *Lancet Resp Med*. 2018;5:379–88.
21. Schmidl C, Delacher M, Huehn J, Feuerer M. Epigenetic mechanisms regulating T-cell responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;3:728–43.
22. Sabounchi S, Bollyky J, Nadeau K, Sabounchi S. Review of environmental impact on the epigenetic regulation of atopic disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:33–41.
23. Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R, Bitter S, Bieli C, Loeliger S, et al. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;12(1):179–85.
24. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable disease. *Clin Exp Allergy*. 2013;131(1):23–31.

25. Quake C, Nadeau Semin KC, Quake C. The role of epigenetic mediation and the future of food allergy research. *Semin Cell Dev Biol.* 2015;43:125–30.
26. Garcia-Larsen V, Ierodiakonou D, Jarrold K, Cunha S, Chivinge J, et al. Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2018;15(2):1475–86. doi: 10.1371/journal.pmed.1002507
27. Leung PS, Shu SA, Chang C. The changing geoepidemiology of food allergies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;46(3):169–79.
28. Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, Imai T, Komata T, Hirota T, et al. Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):779–85.
29. Leynaert B, Guilloud-Bataille M, Soussan D, Benessiano J, Guénégou A, Pin I, Neukirch F. Association between farm exposure and atopy, according to the CD14 C-159T polymorphism. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(3):658–65.
30. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(1):21–31.
31. Simpson A, John SL, Jury E, Niven R, Woodcock A, Ollier WER, Custovic A. Endotoxin exposure, CD14, and allergic disease: an interaction between genes and the environment. *Am J Resp Crit Care Med.* 2006;174(4):386–92.
32. Middeldorp CM, Felix JF, Mahajan A, McCarthy MI. The Early Growth Genetics (EGG) and EARly Genetics and Lifecourse Epidemiology (EAGLE) consortia: Design, results and future prospects. *Eur J Epidemiol.* 2019;34(3):279–300.
33. Martino D, Neeland M, Dang T, Cobb J, Ellis J, Barnett A, et al. Epigenetic dysregulation of naive CD4+ T-cell activation genes in childhood food allergy. *Nat Commun.* 2018;17(9):330–8.
34. Liu X, Beaty TH, Deindl P, Huang SK, Lau S, Sommerfeld C, et al. Associations between specific serum IgE response and 6 variants within the genes IL4, IL13, and IL4RA in German children: The German Multicenter Atopy Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(3):489–95.
35. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongracic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(1):29–36.
36. du Toit G, Tsakok T, Lack S, Lack GJ. Prevention of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):998–1010.
37. Pavlidis C, Patrinos GP, Katsila T. Nutrigenomics: A controversy. *Appl Transl Genom.* 2015;4:50–3.
38. Matsui T, Tanaka K, Yamashita H, Saneyasu KI, Tanaka H, Takasato Y, et al. Food allergy is linked to season of birth, sun exposure, and vitamin D deficiency. *Allergol Int.* 2019;68(2):172–7.

УДК 616-006.04-085.849.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-14-18

## Эволюция методов радиосенсибилизации в лучевой терапии злокачественных новообразований

О.С. Плотникова<sup>1,2</sup>, В.И. Апанасевич<sup>1,2</sup>, П.А. Князенко<sup>3</sup>, А.А. Шестакова<sup>1</sup>, В.П. Карлина<sup>1</sup>, П.Г. Коренков<sup>1</sup><sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; <sup>2</sup> Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия; <sup>3</sup> Владивостокская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия

Представлен обзор публикаций, посвященных применению радиосенсибилизаторов при лучевой терапии опухолей. В настоящее время в онкологии широко используются такие радиомодификационные агенты, как платина, фторурацил, золото, гадолиний, йод и др. Рассмотрены основные методы применения и способы введения соединений тяжелых металлов и оценено их влияние на показатели острой и хронической токсичности у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями.

**Ключевые слова:** радиосенсибилизация, радиомодификация, лучевая терапия, онкология

Поступила в редакцию 25.02.2021. Получена после доработки 10.03.2021. Принята к печати 19.04.2021

**Для цитирования:** Плотникова О.С., Апанасевич В.И., Князенко П.А., Шестакова А.А., Карлина В.П., Коренков П.Г. Эволюция методов радиосенсибилизации в лучевой терапии злокачественных новообразований. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;2:14–8. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-14-18

**Для корреспонденции:** Плотникова Ольга Сергеевна – аспирант Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), врач Приморского краевого онкологического диспансера; ORCID: 0000-0002-1648-2556; e-mail: radiolog2906@gmail.com

## Evolution of radio sensibilization methods in radiotherapy of malignant tumors

O.S. Plotnikova,<sup>1,2</sup> V.I. Apanasevich,<sup>1,2</sup> P.A. Knyazenko,<sup>3</sup> A.A. Shestakova,<sup>1</sup> V.P. Karlina,<sup>1</sup> P.G. Korenkov<sup>1</sup><sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; <sup>2</sup> Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia;<sup>3</sup> Vladivostok Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia

**Summary:** Publications survey devoted to the usage of radio sensitizers for radiation therapy of the tumors is demonstrated. Currently such radiomodification agents as platinum, fluorouracil, gold, gadolinium, iodine, etc. are widely used in oncology. General application methods and ways of introducing heavy metals compounds are highlighted. Their influence on the indexes of the acute and chronic toxicity among patients suffering malignancies is estimated.

**Keywords:** radiosensitization, radiomodification, radiation therapy, oncology

Received 25 February 2021; Revised 10 March 2021; Accepted 19 April 2021

**For citation:** Plotnikova OS, Apanasevich VI, Knyazenko PA, Shestakova AA, Karlina VP, Korenkov PG. Evolution of radio sensibilization methods in radiotherapy of malignant tumors. *Pacific Medical Journal*. 2021;2:14–8. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-14-18

**Corresponding author:** Olga S. Plotnikova, MD, Primorsky Regional Oncological Dispensary; PhD student, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-1648-2556; e-mail: radiolog2906@gmail.com

Несколько десятилетий назад неудовлетворенность результатами лечения больных со злокачественными опухолями повлекли за собой разработки различных вариантов методик и способов, дополняющих лучевую терапию. Были сформулированы принципы радиосенсибилизации в виде нестандартного фракционирования дозы облучения, основанные на представлениях о гетерогенности парциального давления кислорода в опухолевой ткани. Также был предложен целый ряд физических и химических модификаторов, обладающих радиопротективными и радиосенсибилизирующими свойствами. В качестве полимодификации радиочувствительности опухоли и нормальных тканей предлагалось использовать гипербарическую оксигенацию,

турникетную и общую газовую гипоксию и др. [1]. Благодаря этим подходам удалось повысить эффективность лучевого лечения в основном при раке легких, прямой кишки и пищевода и опухолях орофарингеальной зоны. Для преодоления радиорезистентности ряда новообразований и усиления эффекта ионизирующего воздействия облучение проводилось в сочетании с электромагнитной, индуктивной локальной и общей управляемой гипертермией. Изучались возможности усиления радиационного поражения злокачественных клеток путем создания кратковременной гипергликемии с понижением рН опухоли с 6,7 до 5,4 [1].

Наиболее распространенным классом химических радиомодификаторов на первых этапах стали

электронакцепторные соединения, среди которых наиболее высокую активность в качестве радиосенсибилизаторов в опытах *in vivo* и на биологических моделях продемонстрировали соединения метронидазола. Клинические испытания показали их эффективность при общепринятых способах введения в лечении рака легкого и пищевода, опухолей головы и шеи, мочевого пузыря и шейки матки [2, 3]. Создание новых цитостатиков, разработка принципов комбинированной химиотерапии с цикловым введением препаратов и понимание фундаментальных основ биологии популяции опухолевых клеток привели к новой волне использования противоопухолевых препаратов в лучевой терапии. Однако общетоксические эффекты цитостатиков, вводимых парентерально, оказались достаточно сильными. Это и стало лимитирующим моментом как при самостоятельном их использовании, так и препятствием на пути совместного применения с ионизирующим излучением. Так, при химиолучевом лечении рака шейки матки с включением в схему 5-фторурацила и митомицина С тяжелые гематологические осложнения наблюдались у 5 %, а диспепсии – у 4 % больных [4].

С получением положительного эффекта от радиосенсибилизаторов в монорежиме возникло желание усилить их действие за счет одновременного использования нескольких препаратов или физических факторов. Были предложены комплексные программы химиолучевого лечения с вариантами полирадиомодификации распространенного рака шейки матки. До проведения и/или в процессе сочетанной лучевой терапии, осуществляемой в режиме нетрадиционного фракционирования дозы, вводился 5-фторурацил, дополненный цисплатиной или метотрексатом в сочетании с ультравысокочастотной гипертермией [4–6]. В ряде проспективных рандомизированных исследований была уточнена роль системной химиотерапии в сочетании с лучевым воздействием при раке прямой кишки. В них была утверждена методика с применением 5-фторурацила и прояснен вопрос о его дозировках.

Первое из указанных исследований, результаты которого были опубликованы в 1985 г., посвящено гастроинтестинальным опухолям. Пациентов с раком прямой кишки II и III стадии лечили хирургическим методом с послеоперационным облучением в дозе 40 или 48 Гр или с послеоперационной химиотерапией 5-фторурацилом и метил-ломустинном, а также сочетанным химиолучевым методом. Для последней ситуации было зафиксировано статистически значимое повышение пятилетней выживаемости по сравнению с исключительно хирургическим лечением [7].

В исследовании, проведенном в 1990 г. Северо-центральной группой противораковой терапии (США) пациенты со II и III стадиями колоректального рака получали либо послеоперационную лучевую терапию (45–50,4 Гр), либо ее сочетание с химиотерапией (5-фторурацил и метил-ломустин). При сравнении

результатов сочетанной химиолучевой терапии и лучевой терапии оказалось, что местные рецидивы в первой группе отсутствовали в 86,5 %, а во второй – только в 38 % случаев. Безрецидивная выживаемость при химиолучевом воздействии возрастала с 38 до 58 %, а пятилетняя общая выживаемость – с 48 до 58 % [8]. В результате этих рандомизированных многоцентровых исследований конференция по консенсусу Национального ракового института (США) в заявлении, опубликованном в 1990 г., рекомендовала рассматривать методику сочетанной химиолучевой терапии как стандарт послеоперационного адъювантного лечения больных раком прямой кишки II и III стадии [9, 10].

К настоящему времени взаимодействие лучевой и химиотерапии изучено довольно детально. Оно реализуется на клеточном и молекулярном уровнях, при этом суммарный эффект становится больше, чем «арифметическая» сумма эффектов каждого метода в отдельности. Суть взаимоусиления состоит в увеличении параметра альфа линейно-квадратичной модели, то есть изменении формы кривой выживаемости клеток. Противоопухолевые препараты усиливают лучевое повреждение за счет нарушения механизмов репарации ДНК, синхронизации фаз клеточного цикла с уменьшением числа опухолевых элементов в фазе покоя и за счет способности убивать резистентные к облучению опухолевые клетки, находящиеся в состоянии гипоксии.

Совместное применение химио- и лучевой терапии, как правило, приводит к повышению общей выживаемости пациентов при лечении образований, чувствительных к облучению. Однако увеличение выживаемости здесь главным образом становится следствием улучшения локо-регионарного контроля, а не за счет снижения риска отдаленного метастазирования. Во всех ранних исследованиях, посвященных этому вопросу, величину терапевтического коэффициента (относительно токсического действия) оценивали приблизительно или не принимали во внимание [11]. Было, например, продемонстрировано, что послеоперационная лучевая и химиотерапия снижали частоту локо-регионарных рецидивов по сравнению с изолированной химиотерапией при раке прямой кишки стадий B и C по Dukes в течение пяти лет с 13 до 8 % [12]. В целом, во всех подобных работах регистрировалось усиление ранней токсичности. Данные о частоте поздней токсичности в большинстве случаев отсутствовали, но в нескольких сообщениях все же отмечалось увеличение и этого показателя [11].

Существует ряд публикаций, позволяющих провести более детальный анализ преимуществ и недостатков химиолучевого лечения при различных локализациях опухолей, а также оценить терапевтический выигрыш и частоту ранней и поздней токсичности. Одна из них посвящена III фазе клинических испытаний неоадъювантного лечения рака прямой кишки капецитабином и 5-фторурацилом плюс облучение с оксалиплатином

или без него. 1608 пациентам с опухолями на II или III стадии после предоперационной лучевой терапии случайным образом назначали одну из четырех схем химиотерапии по формуле 2×2: 5-фторурацил или капецитабин с оксалиплатином или без него. Непрерывная инфузия 5-фторурацила дала результаты аналогичные таковым при пероральном приеме капецитабина в сочетании с лучевой терапией. Согласно этому испытанию капецитабин может считаться стандартом для неоадьювантного лечения рака прямой кишки. Оксалиплатин не улучшал локо-регионарный контроль заболевания и общую выживаемость для какой-либо группы пациентов, но увеличивал токсичность терапии [13].

Однако оксалиплатин относится к стандартам лечения колоректального рака не только при его метастазировании, но и в качестве компонента адьювантной терапии. При других злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта, таких как рак пищевода, желудка, поджелудочной железы, печени и желчевыводящих путей, эффективность нынешних химиотерапевтических методов, к сожалению, чаще всего низка. Многие клинические испытания еще продолжаются, другие планируются. Тем не менее уже первые работы в этом направлении продемонстрировали многообещающие результаты, особенно для комбинации гемцитабина и оксалиплатина по двухдневному графику приема при прогрессирующем раке поджелудочной железы [14].

Немецкое исследование CAO/ARO/AIO-04 показало значительную пользу в отношении трехлетней выживаемости без признаков заболевания при добавлении оксалиплатина к стандартной предоперационной химиолучевой терапии больным местнораспространенным раком прямой кишки. Характеристики пациентов и опухолей, нежелательные явления, интенсивность доз, а также данные о выживаемости и рецидивах были проанализированы в трех возрастных группах (до 60, 60–70 и более 70 лет) у 1232 человек. После 50-месячного наблюдения среди пациентов в возрасте до 60 лет в группе леченных оксалиплатином в добавление к химиолучевой терапии на основе 5-фторурацила и адьювантной химиотерапии наблюдалось значительное преимущество в отношении местных и системных рецидивов, безрецидивной и общей выживаемости. Добавление оксалиплатина значительно увеличивало безрецидивную и общую выживаемость более молодых пациентов с распространенным раком прямой кишки. У пациентов в возрасте 70 лет и более эффекта от добавления оксалиплатина к лучевой терапии не зарегистрировано [15]. Введение оксалиплатина в неоадьювантную химиолучевую терапию на основе фторурацила и в адьювантное лечение значительно улучшили выживаемость без заболевания пациентов с раком прямой кишки категории T<sub>3-4</sub> или с региональными метастазами (N<sub>1-2</sub>). Схема, установленная упомянутым исследованием CAO/ARO/AIO-04, может

считаться новым вариантом лечения местно-распространенного рака прямой кишки [16].

Многообещающие работы ведутся в области применения радиосенсибилизирующих агентов во время лучевой терапии при метастазирующих новообразованиях. T.H. van Dijk et al. [17] описали схему лечения пациентов с первичным метастазирующим раком прямой кишки, которые получали облучение (5×5 Гр), затем внутривенно бевацизумаб (7,5 мг/кг один раз в день) и оксалиплатин (130 мг/м<sup>2</sup> один раз в день) и перорально капецитабин (1000 мг/м<sup>2</sup> дважды в день), до шести циклов. Операция выполнялась через 6–8 недель после последнего введения бевацизумаба. У 42 из 50 включенных в исследование пациентов были метастазы в печени, у 5 – в легких и у 3 – в печени и легких. Радикальное хирургическое вмешательство оказалось возможным в 36 случаях. Общая двухлетняя выживаемость составила 80 %. Частота рецидивов через два года достигла 64 %. Токсические эффекты были переносимыми. Смертей, связанных с лечением, не зарегистрировано. Авторы заключили, что метод, включающий радикальное хирургическое удаление всех очагов опухоли после короткого курса лучевой терапии и комбинированная терапия бевацизумаб-капецитабин-оксалиплатином, может считаться потенциально излечивающим подходом при первичном метастазирующем раке данной локализации.

К наиболее широко и давно используемым препаратам для химиолучевой терапии плоскоклеточного рака относится цисплатин. Его терапевтический эффект подтверждается, как тестом локо-регионального контроля (отношение шансов 0,61, p<0,0001), так и уменьшением частоты поздних рецидивов (отношение шансов 0,57, p<0,0001). Однако радиосенсибилизирующие производные платины хотя и способствуют существенному увеличению выживаемости пациентов, часто вызывают эзофагиты, нейтропению и анемию [11].

В больнице Сринагаринда (Таиланд) был проведен комплексный анализ ответа на лечение местно-распространенного рака шейки матки и острой токсичности при химиолучевой терапии с цисплатином. 140 пациенток старше 60 лет с подтвержденной биопсией и ранее нелеченной инвазивной карциномой шейки матки, стадия IB<sub>2</sub>–IVA по FIGO, были случайным образом разделены на две группы по 70 человек для еженедельного приема цисплатина в дозе 40 и 20 мг/м<sup>2</sup> одновременно с лучевой терапией в течение шести циклов. В 80 % случаев был диагностирован плоскоклеточный рак, около половины наблюдений отнесены к стадии IIIB по FIGO. Все пациентки завершили шесть циклов еженедельного приема цисплатина. Полный ответ был получен в 98,6 и 97,1 % наблюдений, соответственно (т.е., без существенной разницы). Чаще всего регистрировалась гематологическая и желудочно-кишечная токсичность. Острая токсичность в первой группе была значительно выше, чем во второй:

лейкопения 1–2-й степени – 14,8 и 6,4 %, нейтропения 1–2-й степени – 9,3 и 2,6 %, диарея 2-й степени – 2,4 и 0,7 %, сенсорная нейропатия 1-й степени – 4,5 и 1,2 %, соответственно. Было собрано достаточно данных, чтобы подтвердить вывод о том, что одновременная химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> дает хорошие результаты. При снижении дозы препарата до 20 мг/м<sup>2</sup> реакция на лечение все еще была сравнима со стандартной, но острая токсичность уменьшалась. Однако полученных данных из-за ограниченного периода наблюдения оказалось недостаточно для оценки долгосрочных результатов лечения и поздней токсичности препарата [18].

Интенсивное использование наночастиц золота (AuNP) в нейробиологии вселило надежду на их быстрое внедрение в клиническую практику, учитывая высокую клеточную специфичность и низкую токсичность. Несмотря на всеобщий энтузиазм, эти разработки находятся на ранней стадии. А. Spinelli et al. [19] в 2018 г. в эксперименте на мышах показали, что наночастицы золота, покрытые полиэтиленгликолем, однократно введенные в большую цистерну IV желудочка мозга, сохранялись у животных в течение нескольких недель. Наночастицы были мечены флюорохромом (Cy5.5-AuNP), что позволило при помощи иммунофлуоресценции и электронной микроскопии доказать, что они проникали в паренхиму мозга, фиксируясь преимущественно в нейронах, а также клетках микроглии.

Результаты этого исследования показывают, что интрацистернальный путь доставки золотых частиц может применяться для переноса терапевтических или диагностических средств внутрь мозга с помощью хирургической процедуры. Кроме того, этот феномен можно использовать для лучевой терапии, увеличивая эффективность агента по уничтожению опухолевых клеток в мозге. Cy5.5-AuNP очень стабильны в центральной нервной системе, вероятно, из-за устойчивости к клеточному метаболизму и эффективно поглощаются нейронами, концентрируясь в их внутриклеточных компартментах. Поэтому AuNP могут быть использованы в лучевой терапии: они накапливаются в опухолях мозга и должны повышать эффективность лучевого воздействия [19].

Большой интерес также представляет работа С. Hwang et al. [20], целью которой был анализ характеристик наночастиц золота, гадолиния, йода и оксида железа в плане увеличения эффективности мегавольтового рентгеновского излучения низкой и высокой энергии, полученного от медицинского линейного ускорителя с использованием метода Монте-Карло.

Таким образом, можно сделать вывод, что применение радиосенсибилизирующих агентов при лучевой терапии опухолей любой локализации является важной и до конца нерешенной задачей. Несмотря на обилие применяемых лекарственных агентов и способов их

введения актуальной остается проблема острой и хронической токсичности, снижающей качество жизни пациентов и показатели пятилетней выживаемости. В перспективе, вероятно, должны появиться препараты, специально созданные для радиосенсибилизации злокачественных новообразований. Скорее всего совершенствование пойдет по пути создания группы соединений, проникающих в опухолевую клетку, активируемых ионизирующим излучением и блокирующих репарацию опухолевой ДНК. Такие соединения, вводимые системно, должны быть низкотоксичными и не ограничивать возможности лучевой терапии. С другой стороны, вероятен и путь создания препаратов для местного размещения в непосредственной близости от опухоли или в опухолевых клетках, содержащих в своем составе тяжелые элементы, что позволит генерировать вторичное низкоэнергетическое излучение, повреждающее клеточные элементы злокачественного новообразования.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

**Информация об участии авторов:**

Концепция и дизайн исследования – ВИА, ОСП, ПАК.

Сбор и обработка материала – ОСП, ПАК, ААШ, ВПК, ПГК.

Написание текста – ОСП.

Редактирование – ВИА, ПАК.

#### Литература / References

1. Ульяненко С.Е., Политюкова Н.А. Радиомодифицирующий эффект гипергликемии, зависимость от дозы глюкозы и объема опухоли. *Медицинская радиология*. 1991;1:21–3. [Ulyanenko SE, Polityukova NA. Radimodifying effect of hyperglycemia, glucose and tumor dose dependence. *Medical Radiology*. 1991;1:21–3 (In Russ).]
2. Муфазалов Ф.Ф., Набуиллина М.К., Лоскутов Л.А. Использование метронидазола в лучевой терапии рака мочевого пузыря. *Медицинская радиология*. 1992;3–4:21–3. [Mufazalov FF, Nabuillina MK, Loskutov LA. The use of metronidazole in radiation therapy for bladder cancer. *Medical Radiology*. 1992; 3–4:21–3 (In Russ).]
3. Bleehen MN. Lung cancer – still a long road ahead. *Brit J Cancer*. 1990;61:493–4.
4. Cole D.J., Jones A.C. The treatment of locally advanced carcinoma of the cervix with radiation, 5-fluorouracil and mitomycin C. *Brit J Cancer*. 1993;66:52.
5. Micksche M. Interferon-ein neues therapeutisches prinzip. *Wien Med Wochens Chr*. 1993;143(16–17):408–12.
6. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Комбинированное лечение рака шейки матки. *Практическая онкология*. 2002;3(3):200–10. [Maksimov SYa, Guseinov KD. Combined treatment for cervical cancer. *Practical Oncology*. 2002;3(3):200–10 (In Russ).]
7. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *New Engl J Med*. 1985;312:1465–72.
8. Krook JE, Moeretel CG, Gunderson L.L., Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *New Engl J Med*. 1991;324:709–15.

9. National Institutes of Health Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 1990;264:1444–50.
10. Дворниченко В.В., Афанасьев С.Г., Шелехов А.В., Москвина Н.А. Лучевая терапия в комбинированном лечении рака прямой кишки: обзор литературы. *Сибирский онкологический журнал*. 2009;1:72–7. [Dvornichenko VV, Afanasyev SG, Shelekhov AV, Moskvina NA. Radiation therapy in combination therapy for rectal cancer: A literature review. *Siberian Journal of Oncology*. 2009;1:72–7 (In Russ).]
11. Основы клинической радиобиологии. Под ред. М.С. Джойнера, О. Дж. ван дер Когеля / пер. с англ. М.: Лаборатория знаний, 2014. [Joiner M, van der Kogel A, eds. *Basic Clinical Radiobiology*. Moscow: Laboratoriya Znaniy; 2014 (In Russ).]
12. Wolmark N., Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(5):388–96.
13. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Beart RW, Wozniak TF, Pitot HC, et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine plus radiation with or without Oxaliplatin in rectal cancer patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(11):djv248. doi: 10.1093/jnci/djv248.
14. Louafi S, Mansourbakht T, Bonyhay L, Taïeb J. Oxaliplatine en oncologie digestive en dehors du cancer colorectal [Oxaliplatin in gastro-intestinal tract cancer except colorectal cancer]. *Bull Cancer*. 2006;93(Suppl 1):S23–33.
15. Hofheinz RD, Arnold D, Fokas E, Kaufmann M, Hothorn T, Folprecht G, et al. German Rectal Cancer Study Group. Impact of age on the efficacy of oxaliplatin in the preoperative chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy of rectal cancer: A post hoc analysis of the CAO/ARO/AIO-04 phase III trial. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1793–9.
16. Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al. German Rectal Cancer Study Group. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): Final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):979–89.
17. van Dijk TH, Tamas K, Beukema JC, Beets GL, Gelderblom AJ, de Jong KP, et al. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(7):1762–9.
18. Punushapai U, Yuenyao P, Chumworathayi B, Luanratanakorn S, Udomthavornsuk B. Weekly cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> in patients with carcinoma of cervix receiving pelvic radiotherapy at Srinagarind Hospital: A randomized controlled trial. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(1):201–7.
19. Spinelli A, Girelli M, Arosio D, Polito L, Podini P, Martino G, et al. Intracisternal delivery of PEG-coated gold nanoparticles results in high brain penetrance and long-lasting stability. *J Nanobiotechnology*. 2019;17(1):49. doi: 10.1186/s12951-019-0481-3
20. Hwang C, Kim JM, Kim J. Influence of concentration, nanoparticle size, beam energy, and material on dose enhancement in radiation therapy. *J Radiat Res*. 2017;58(4):405–11.

УДК 616-002.5-07:612.017

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-19-24

## Диагностика и контроль клеточного иммунитета пациентов с туберкулезом

И.А. Корсунский<sup>1</sup>, Д.А. Кудлай<sup>2,3</sup><sup>1</sup> Детская городская клиническая больница № 9 им. Г. Н. Сперанского, Москва, Россия;<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;<sup>3</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

Туберкулез – одно из самых смертоносных и заразных заболеваний человека. Заболеваемость туберкулезом увеличилась из-за появления штаммов, устойчивых к лекарствам, и сочетания туберкулеза и ВИЧ. Последние технологические достижения, в том числе те, которые используются для борьбы с туберкулезом, раздвинули границы нашего понимания взаимодействия организма-хозяина и патогена. Эта информация позволяет лучше понять, как работает врожденный и адаптивный иммунитет при туберкулезе. Появляется возможность разработать новые методы лабораторной диагностики и наблюдения за больными туберкулезом и больными с подозрением на туберкулез. В обзоре представлены последние данные о функционировании иммунной системы при туберкулезе и новые подходы к диагностике этого заболевания.

**Ключевые слова:** *Mycobacterium tuberculosis*, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, иммунологические тесты, скрининг

Поступила в редакцию 23.01.2021. Получена после доработки 12.04.2021. Принята к печати 02.06.2021

**Для цитирования:** Корсунский И.А., Кудлай Д.А. Диагностика и контроль клеточного иммунитета пациентов с туберкулезом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;2:19–24. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-19-24

**Для корреспонденции:** Корсунский Илья Анатольевич – д-р мед. наук, заведующий центром аллергологии и иммунологии ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского (123317, г. Москва, Шмитовский пр-д, 29), ORCID: 0000-0002-7822-2477; e-mail: iliakors@gmail.com

## Diagnostics and control of cellular immunity of patients having tuberculosis

I.A. Korsunskiy,<sup>1</sup> D.A. Kudlay<sup>2,3</sup><sup>1</sup> Speranskiy Children Hospital, Moscow, Russia; <sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;<sup>3</sup> NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russia

**Summary:** Tuberculosis is one of the most deadly and contagious diseases for people. Tuberculosis disease rate has increased because of the emergence of drug-resistant strains and HIV co-infection. Last technological achievements including those used to cure tuberculosis have extended our understanding of the interaction between the host organism and pathogen. This information allows getting a better understanding of how natural and adaptive immunities work in the presence of tuberculosis. It gives an opportunity to develop new methods of laboratory diagnostics and observe tuberculosis patients and patients having suspected tuberculosis. Latest research data on immune system functioning in case of tuberculosis and new approaches to diagnosing tuberculosis are presented in the survey.

**Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis*, T-lymphocytes, B-lymphocytes, immunological tests, screening

Received 23 January 2021; Revised 12 April 2021; Accepted 2 June 2021

**For citation:** Korsunskiy IA, Kudlay DA. Diagnostics and control of cellular immunity of patients having tuberculosis. *Pacific Medical Journal*. 2021;2:19–24. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-19-24

**Corresponding author:** Ilya A. Korsunskiy, MD, PhD, head of the Center for Allergology and Immunology, Speranskiy Children Hospital (20 Shmitovskiy Pr., Moscow, 123317, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-7822-2477; email: iliakors@gmail.com

После СПИДа туберкулез продолжает оставаться вторым наиболее смертоносным инфекционным заболеванием человека. В последние годы его глобальная распространенность увеличилась из-за появления штаммов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, а также сочетания туберкулеза с ВИЧ-инфекцией.

Иммунитет к *Mycobacterium tuberculosis* – это взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунным ответом, как на клеточном, так и на гуморальном уровнях. Это взаимодействие меняется со временем, когда человек растет, реагирует на окружающую среду, стареет. Исследования на животных позволили понять работу разных компонентов иммунного

ответа в определенные моменты течения инфекции. Это, в свою очередь, позволило идентифицировать и расшифровать ключевые иммунные механизмы реакции организма на *M. tuberculosis*.

Последние технологические достижения в области борьбы с туберкулезом раздвинули границы нашего понимания взаимодействия хозяина и патогена. Здесь можно упомянуть высокочувствительную позитронно-эмиссионную томографию и компьютерную томографию, эффективных при диагностике субклинических поражений, взрывное развитие высокопроизводительных генетических технологий для объективного транскриптомного, геномного, протеомного и метаболомного исследования крови

и тканей пациентов, а также проточную цитометрию с возможностью анализа субпопуляций специфичных для возбудителя лимфоцитов. Вместе эти достижения привели к революции в понимании различных стадий заражения *M. tuberculosis* и взаимодействия врожденного и адаптивного иммунитета человека.

#### Т-лимфоциты при туберкулезе

Большое внимание уделяется антигенам *M. tuberculosis*, на которые нацелен ответ Т-лимфоцитов. Прежде литература была сосредоточена на ответах Т-клеток, которые распознают относительно небольшой набор иммунодоминантных антигенов, включая раннюю секреторную антигенную мишень-6 (ESAT-6), антиген фильтрата культуры 10 кДа (CFP-10), ТВ 10.4 и антигены 85А и 85В [1–5]. Это были первые антигены, включенные в субъединичные вакцины [6, 7]. Однако недавний полногеномный анализ Т-клеточного ответа CD4-положительных лимфоцитов на антигены *M. tuberculosis* у взрослых с латентной инфекцией показал, что человеческий CD4-клеточный ответ нацелен на очень широкий спектр (более 80) антигенов [8]. Эти ответы были преимущественно ограничены Т-лимфоцитами CD4<sup>+</sup> и сильно обогащены субпопуляциями CXCR3<sup>+</sup> и CCR6<sup>+</sup>, которые проявляют характеристики Т-хелперного ответа 1-го типа. Почти половина эпитопов, идентифицированных в исследовании C.S. Lindestam Arlehamn et al. [8], была получена из белков, которые ранее не рассматривались как антигены Т-лимфоцитов. Эта и последующие работы демонстрируют, что иммунный ответ человека на *M. tuberculosis* очень неоднороден и пока еще плохо изучен [8–10]. Вопрос заключается в том, связано ли распознавание Т-лимфоцитами отдельных антигенов возбудителя с риском возникновения туберкулеза?

В последнее время особое внимание уделяется функциональным и фенотипическим характеристикам Т-клеточных ответов, специфичных для *M. tuberculosis*, описаны их интересные связи с проявлениями вызываемой этой микобактерией инфекции. В то время как в ответе Т-лимфоцитов, специфичных для *M. tuberculosis*, у здоровых людей преобладают Т-клетки CD4<sup>+</sup> [8], у пациентов с туберкулезом в ряде исследований выявлен повышенный вклад Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup> [11–13]. Механизм подобного ответа в настоящее время неясен, но эта закономерность оказалась устойчивой, и потому было предложено использовать ее в качестве диагностического теста на туберкулез [13].

Важной темой оказалась модель ко-экспрессии цитокинов Т-хелперами 1-го типа, которая связана со степенью дифференцировки Т-клеток при вирусных инфекциях [14]. Сравнительные исследования показали повышенное содержание специфичных для *M. tuberculosis* Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup>, экспрессирующих только фактор некроза опухоли- $\alpha$  или фактор некроза опухоли- $\alpha$  и  $\gamma$ -интерферон у больных туберкулезом, тогда как у пациентов с латентной инфекцией была

выше частота полифункциональных ответов: фактор некроза опухоли- $\alpha$ ,  $\gamma$ -интерферон и интерлейкин-2 [11, 15, 16]. Более того, успешное лечение туберкулеза, по-видимому, полностью изменяет эту функциональную картину, поскольку Т-лимфоциты CD4<sup>+</sup> после ликвидации инфекции в большей степени экспрессируют фактор некроза опухоли- $\alpha$ ,  $\gamma$ -интерферон и интерлейкин-2 [11, 16]. Однако в ряде исследований была продемонстрирована обратная картина: активный туберкулез характеризовался большей частотой регистрации полифункциональных Т-клеток CD4<sup>+</sup>, экспрессирующих фактор некроза опухоли- $\alpha$ ,  $\gamma$ -интерферон и интерлейкин-2, чем латентная инфекция [17–19]. Исследование иммунных коррелятов у 10-недельных младенцев, вакцинированных бациллой Кальметта–Герена, не продемонстрировало ассоциации между частотами или паттернами экспрессии цитокинов бациллоспецифичными Т-клетками CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> [20]. Однако недавно с помощью иммуноферментного точечного анализа было обнаружено, что уровень бациллоспецифичных  $\gamma$ -интерферон-секретирующих Т-лимфоцитов обратно коррелирует с риском развития туберкулеза в южноафриканской когорте младенцев того же возраста [21]. Такие функциональные различия в экспрессии цитокинов могут просто отражать разные уровни воздействия Т-клеток на антигены *M. tuberculosis* и указывать на бактериальную нагрузку *in vivo* [11]. Эта гипотеза подтверждается фенотипическим анализом Т-клеток, специфичных к *M. tuberculosis*, который показывает, что более высокая бактериальная нагрузка при активной болезни связана с большей активацией клеточного иммунитета.

Активация специфических Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup>, измеренная по экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости, CD38 или белка Ki67, оказалась значительно выше у больных активным туберкулезом, чем у пациентов с латентной инфекцией. Данные маркеры активации Т-клеток, по-видимому, хорошо отслеживают антигенную нагрузку, поскольку их экспрессия по мере лечения заболевания постепенно снижается. Это позволяет предположить, что определение уровней перечисленных антигенов может быть полезно для оценки ответа на противотуберкулезную терапию [22].

Анализ иммунитета младенцев, которые участвовали в недавнем испытании эффективности MVA85A фазы IIb [23], позволил предположить, что повышенная активация Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup> связана с риском развития туберкулеза. Дети, которые впоследствии заболели туберкулезом, имели значительно более высокие уровни общих Т-клеток CD4<sup>+</sup>, экспрессирующих антигены главного комплекса гистосовместимости [21]. Важно отметить, что эта ассоциация была воспроизведена и на независимой когорте подростков, инфицированных *M. tuberculosis*, для которых также было подтверждено, что повышенная активация этих

лимфоцитов коррелирует с риском возникновения туберкулеза [21].

Положительные иммунологические туберкулезные тесты могут спонтанно превращаться в отрицательные [24]. О подобной реверсии, возникающей с частотой от 10 до 50 %, на протяжении последнего столетия сообщалось во многих исследованиях [25]. Механизмы реверсии не изучены, и возможными ее первопричинами могут быть подавление иммунитета, выход специфичных для *M. tuberculosis* Т-лимфоцитов из периферической крови к участкам инфекции или снижение бактериальной нагрузки. Однако реверсия иммунологических тестов – туберкулиновой кожной пробы или интерферонового теста (IGRA – interferon-gamma release assay) – также может указывать и на избавление от туберкулезной инфекции. Наиболее полное исследование реверсии туберкулиновой кожной пробы было проведено в 1920-х годах у лиц, контактировавших с больными туберкулезом в домашних условиях. Среди семейных контактов 11,1 % человек изменили положительный статус на отрицательный. Эти ревертеры имели очень низкий риск активного туберкулеза в течение последующих пяти лет (0,72 %). Напротив, у 23,3 % представителей всей когорты развилось заболевание [26]. Самое крупное исследование реверсии интерферонового теста – Quantiferon Gold In-Tube (QFT) было выполнено на подростках из Южной Африки, среди которых ежегодная частота реверсии составила 5,1 % [25]. Хотя в этом исследовании количество случаев заболевания оказалось слишком низким для надежной стратификации риска туберкулеза, его частота среди ревертеров была в 8 раз выше, чем среди лиц со стабильно отрицательными результатами теста: 1,47 против 0,18 случая на 100 человеко-лет [25].

#### В-лимфоциты и антитела при туберкулезе

Во многих исследованиях оценивалась способность антител точно указывать на активный туберкулез и дифференцировать инфицированных *M. tuberculosis* субъектов (определяемых положительными иммунологическими тестами). По признанным оценкам, треть населения мира латентно инфицирована *M. tuberculosis*, хотя этот показатель сильно варьирует от региона к региону [27, 28]. Анализ гуморального иммунитета у пациентов с *M. tuberculosis*, примерно 90 % из которых способны сдерживать инфекцию, позволяет идентифицировать антитела, которые могут быть важны для борьбы с туберкулезом. *M. tuberculosis* индуцирует выработку специфических для микобактерий антител против широкого спектра антигенов, при этом ни один из них или группа антигенов не выступают в качестве предпочтительной мишени. Все микобактериальные антиген-специфические иммуноглобулины G, A и M были зарегистрированы при туберкулезной инфекции. С.С. Perley et al. [29] сообщали о примерно равных соотношениях иммуноглобулинов G и M на поверхности

живых и в лизате цельных клеток у инфицированных и неинфицированных *M. tuberculosis*.

Исследования, посвященные динамике уровня микобактериальных антител среди ВИЧ-инфицированных, страдающих туберкулезом, малочисленны [30], но все специалисты согласны с тем, что они сильно различаются и часто совпадают у инфицированных и неинфицированных *M. tuberculosis* лиц. Наибольшее различие здесь отмечено R. Baumann et al. [31], которые обнаружили его между инфицированными и неинфицированными более чем с 80 % чувствительностью и 93 % специфичностью при использовании иммуноглобулина А, специфичного для L-аланиндегидрогеназы и белка NarL микобактерии. В отдельной работе эти авторы сообщили о 74 % чувствительности и 83 % специфичности комбинации иммуноглобулинов А и G, специфичных для липоарабиноманнана и белка PE35 [31]. С.С. Perley et al. [29] обнаружили лучшую дискриминацию при измерении концентрации антител, направленных против поверхности живых клеток микобактерий, по сравнению с клеточной стенкой, липоарабиноманнаном или секретируемыми белками [29].

Ответы Т-лимфоцитов на специфические антигены *M. tuberculosis*, включая ESAT-6 и CFP-10, используются в качестве основы для IGRA с целью различения инфицированных и неинфицированных лиц [32]. Однако реакции антител на специфические антигены микобактерии обычно не позволяют выявить это различие, хотя некоторые авторы и обнаружили лучшие результаты в условиях низкой микробной нагрузки [33]. Важно отметить потенциальную систематическую ошибку, поскольку характер туберкулезной инфекции определяется клеточным иммунным ответом на специфический для *M. tuberculosis* антиген, измеряемым либо туберкулиновым кожным тестом, либо IGRA. В настоящее время не существует метода выявления туберкулезной инфекции, который бы не зависел от клеточно-опосредованного иммунного ответа. В то время как уровень антител в сыворотке крови выше у пациентов с положительным туберкулиновым кожным тестом или IGRA, в нескольких исследованиях описано и высокое содержание антител у лиц с анергией к туберкулину. Это позволяет предположить, что уровень антител может повышаться и после воздействия самой *M. tuberculosis* в отсутствие клеточно-опосредованной иммунной реакции [34].

Хотя антитела при активном туберкулезе вырабатываются против широкого спектра белковых и небелковых антигенов, они не подходят для диагностики из-за недостаточной чувствительности и специфичности. Имеются данные о снижении avidности антител при активной форме туберкулеза и о нарушении экспрессии Fc-рецептора, а это скорее всего означает, что фагоцитоз и клеточная цитотоксичность, опосредованная антителами, могут быть нарушены. Транскриптомные сигнатуры В-клеток при туберкулезе также подавляются, что свидетельствует об уменьшении выраженности

или истощении гуморальной иммунной реакции. В-клетки и антитела участвуют в иммунном ответе на туберкулез, и взаимодействие антител с фагоцитами через Fc-рецептор становится ключевой областью исследований.

#### Скрининг

Методы лабораторной диагностики, применяемые для контроля состояния иммунной системы у пациентов с туберкулезом, требуют свежих образцов периферической крови, которые быстро портятся и не могут быть сохранены и использованы повторно. Кроме того, для проточной цитометрии необходимы специальное дорогостоящее оборудование и реактивы, а также подготовленные специалисты клинической и лабораторной диагностики. Система здравоохранения не может использовать такие методики рутинно и для каждого случая. Поэтому необходим скрининговый анализ, который позволит отобрать пациентов для углубленного обследования. Важными параметрами для оценки иммунитета считаются концентрации наивных Т- и В-лимфоцитов, которые могут быть измерены с помощью маркеров TREC (T-cell receptor exclusion circle) и KREC (kappa-deleting recombination excision circle) в сухом пятне крови или в цельной крови методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Созревание функциональных Т- и В-клеток человека сопровождается рекомбинацией и перестройками в генах, кодирующих Т- и В-клеточные рецепторы [35]. Так, для сборки полноценного Т-клеточного рецептора должна произойти перестройка его локуса В, в ходе которой соединяются D, J и V сегменты, а также сливаются сегменты V и J локуса А. При этом образуется третий гипервариабельный домен (CDR3) бета- и альфа-цепи, соответственно. Во время каждого из этих процессов вырезаемые участки образуют кольца ДНК, получившие название TREC. В соответствии с числом сегментов Va, Ja, Vb, Db и Jb могут образовываться разные типы колец: несколько сотен при Va-Ja рекомбинации, десятки при рекомбинации Vb-Db и по крайней мере тринадцать – при Db-Jb. Во время перестройки локуса А рецептора в большинстве незрелых Т-лимфоцитов происходит делеция его локуса D, находящегося внутри и фланкированного V и J сегментами. Этот процесс относится к специфичным и проходит при участии делеционных последовательностей  $\delta$ Rec и  $\Psi$ J. Генерируемая при этом кольцевая молекула была названа sjTREC (signal joint T-cell receptor rearrangement excision circle). Она присутствует практически у всех  $\alpha\beta^+$  Т-лимфоцитов, выходящих из тимуса, и таким образом, может служить суррогатным маркером их количества [36].

Процесс формирования функционального рецептора в В-клетках начинается с рекомбинационных событий в локусе, несущем набор различных Vh-, Dh- и Jh-сегментов, в котором также генерируется большое количество эксцизионных колец ДНК [37]. Если

перестройка прошла правильно, начинается рекомбинация в локусе, кодирующем последовательности легкой каппа-цепи иммуноглобулинов. Она начинается со слияния сегментов Vk и Jk и в дальнейшем может сопровождаться рекомбинацией с участием интронной рекомбинационной последовательности и каппа-делеционным элементом, что делает каппа-локус нефункциональным, ввиду делеции энхансера и константного района. Данная перестройка ведет к образованию рекомбинационного кольца каппа-делеционного элемента, или KREC, которое присутствует в 30% иммуноглобулинов легких цепей-каппа и почти во всех иммуноглобулинах легких цепей-лямбда зрелых наивных В-лимфоцитов. ДНК KREC также может быть суррогатным маркером для этих лимфоцитов и использоваться для оценки их пролиферативной истории [38].

В Российской Федерации разработаны тесты для количественного определения молекул ДНК TREC и KREC в цельной крови и сухих пятнах крови методом мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, зарегистрирован патент на тест с приоритетом от 06.08.2015 и получено удостоверение Росздравнадзора на использование теста в клинической практике.

#### Заключение

Современная медицина нацелена на предупреждение, а если это невозможно, то на максимально раннее выявление заболеваний, их контроль, недопущение осложнений. Отличным способом для оценки клеточного иммунитета считается исследование субпуляционного состава периферической крови методом проточной цитофлуометрии. Этот анализ служит основным инструментом в работе аллерголога-иммунолога. Однако из-за высокой стоимости он непригоден для скрининга. Также надо отметить, что, по мнению некоторых экспертов, количества проточных цитометров и обученного персонала на нем в России недостаточно. Отклонения в клеточном иммунитете также эффективно обнаруживаются с помощью измерения концентрации TREC и KREC в сухом пятне крови или в цельной крови методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. TREC являются побочным продуктом рекомбинации гена Т-клеточного, а KREC – В-клеточного рецептора. Следовательно, низкие уровни несущих эти молекулы лимфоцитов в периферической крови указывают на Т- и/или В-клеточную лимфопению [39].

Ранее были доказаны значимые корреляции между TREC и Т-клетками  $CD3^+$  и  $CD4^+$ , а также между KREC и В-лимфоцитами  $CD19^+$ . Комбинация TREC и KREC может быть использована для предсказания результатов проточной цитометрии Т- и В-лимфоцитов. Исследования в этом направлении свидетельствуют о принципиально новых, крайне перспективных подходах к диагностике состояния клеточного иммунитета. Информативность количественного анализа

TREC и KREC в периферической крови, а также в сухих пятнах крови на картах неонатального скрининга, не вызывает сомнений и может считаться удобным, эффективным и несложным способом контроля клеточного иммунитета. Также стоит отметить, что стоимость оборудования лаборатории для проведения полимеразной цепной реакции значительно ниже таковой для проточной цитометрии. Полимеразная цепная реакция относится к повсеместно распространенным методикам, так что никакого дополнительного обучения персонала лабораторий здесь не требуется. Интерпретация результатов анализа уровней TREC и KREC также не представляет сложности [40].

Таким образом, анализ концентрации TREC и KREC у пациентов, инфицированных *M. tuberculosis*, – обоснованный и перспективный метод контроля их клеточного иммунитета, который позволит лучше контролировать болезнь и предупреждать возможные осложнения.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

#### Литература / References

- Covert BA, Spencer JS, Orme IM, Belisle JT. The application of proteomics in defining the T cell antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. *Proteomics*. 2001;1(4):574–86.
- Boesen H, Jensen BN, Wilcke T, Andersen P. Human T-cell responses to secreted antigen fractions of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun*. 1995;63(4):1491–7.
- Samarghitean C, Vihinen M. Bioinformatics services related to diagnosis of primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(6):531–6.
- Lalvani A, Nagvenkar P, Udawadia Z, Pathan AA, Wilkinson KA, Shastri JS, et al. Enumeration of T cells specific for RD1-encoded antigens suggests a high prevalence of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in healthy urban Indians. *J Infect Dis*. 2001;183(3):469–77.
- Pathan AA, Wilkinson KA, Klenerman P, McShane H, Davidson RN, Pasvol G, et al. Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN- $\gamma$ -secreting CD4 T cells in *Mycobacterium tuberculosis*-infected individuals: Associations with clinical disease state and effect of treatment. *J Immunol*. 2001;167(9):5217–25.
- McShane H, Pathan AA, Sander CR, Keating SM, Gilbert SC, Huygen K, et al. Recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing antigen 85A boosts BCG-primed and naturally acquired antimycobacterial immunity in humans. *Nat Med*. 2004;10(11):1240–4.
- Abel B, Tameris M, Mansoor N, Gelderbloem S, Hughes J, Abrahams D, et al. The novel tuberculosis vaccine, AERAS-402, induces robust and polyfunctional CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(12):1407–17.
- Lindestam Arlehamn CS, Gerasimova A, Mele F, Henderson R, Swann J, Greenbaum JA, et al. Memory T cells in latent *Mycobacterium tuberculosis* infection are directed against three antigenic islands and largely contained in a CXCR3<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup> Th1 subset. *PLoS Pathog*. 2013;9(1):e1003130. doi: 10.1371/journal.ppat.1003130
- Carpenter C, Sidney J, Kolla R, Nayak K, Tomiyama H, Tomiyama C, et al. A side-by-side comparison of T cell reactivity to fifty-nine *Mycobacterium tuberculosis* antigens in diverse populations from five continents. *Tuberculosis*. 2015;95(6):713–21.
- Lindestam Arlehamn CS, Paul S, Mele F, Huang C, Greenbaum JA, Vita R, et al. Immunological consequences of intragenus conservation of *Mycobacterium tuberculosis* T-cell epitopes. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(2):E147–55.
- Day CL, Abrahams DA, Lerumo L, Janse van Rensburg E, Stone L, O'rie T, et al. Functional capacity of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cell responses in humans is associated with *Mycobacterium tuberculosis* load. *J Immunol*. 2011;187(5):2222–32.
- Rozot V, Vigano S, Mazza-Stalder J, Idrizi E, Day CL, Perreau M, et al. *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD8<sup>+</sup> T cells are functionally and phenotypically different between latent infection and active disease. *Eur J Immunol*. 2013;43(6):1568–77.
- Rozot V, Patrizia A, Vigano S, Mazza-Stalder J, Idrizi E, Day CL, et al. Combined use of *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD4 and CD8 T-cell responses is a powerful diagnostic tool of active tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2015;60(3):432–7.
- Seder RA, Darrah PA, Roederer M. T-cell quality in memory and protection: implications for vaccine design. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(4):247–58.
- Harari A, Rozot V, Enders FB, Perreau M, Stalder JM, Nicod LP, et al. Dominant TNF- $\alpha$  *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD4<sup>+</sup> T cell responses discriminate between latent infection and active disease. *Nat Med*. 2011;17(3):372–6.
- Riou C, Gray CM, Lugongolo M, Gwala T, Kiravu A, Deniso P, et al. A subset of circulating blood mycobacteria-specific CD4 T cells can predict the time to *Mycobacterium tuberculosis* sputum culture conversion. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e102178. doi: 10.1371/journal.pone.0102178
- Sutherland JS, Adetifa IM, Hill PC, Adegbola RA, Ota MOC. Pattern and diversity of cytokine production differentiates between *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease. *Eur J Immunol*. 2009;39(3):723–9.
- Caccamo N, Guggino G, Joosten SA, Gelsomino G, Di Carlo P, Titone L, et al. Multifunctional CD4<sup>+</sup> T cells correlate with active *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur J Immunol*. 2010;40(8):2211–20.
- Mueller H, Detjen AK, Schuck SD, Gutschmidt A, Wahn U, Magdorf K, et al. *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD4<sup>+</sup>, IFN $\gamma$ <sup>+</sup>, and TNF $\alpha$ <sup>+</sup> multifunctional memory T cells coexpress GM-CSF. *Cytokine*. 2008;43(2):143–8.
- Kagina BMN, Abel B, Scriba TJ, Hughes EJ, Keyser A, Soares A, et al. Specific T cell frequency and cytokine expression profile do not correlate with protection against tuberculosis after Bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(8):1073–9.
- Fletcher HA, Snowden MA, Landry B, Rida W, Satti I, Harris SA, et al. T-cell activation is an immune correlate of risk in BCG vaccinated infants. *Nat Commun*. 2016;7(1):11290.
- Adekambi T, Ibegbu CC, Cagle S, Kalokhe AS, Wang YF, Hu Y, et al. Biomarkers on patient T cells diagnose active tuberculosis and monitor treatment response. *J Clin Invest*. 2015;125(5):1827–38.
- Tameris MD, Hatherill M, Landry BS, Scriba TJ, Snowden MA, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: A randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2013;381(9871):1021–8.
- Hawn TR, Day TA, Scriba TJ, Hatherill M, Hanekom WA, Evans TG, et al. Tuberculosis vaccines and prevention of infection. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2014;78(4):650–71.
- Andrews JR, Hatherill M, Mahomed H, Hanekom WA, Campo , Hawn TR, Wood R, Scriba TJ. The dynamics of QuantiFERON-TB Gold In-Tube conversion and reversion in a cohort of South African adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(5):584–91.
- Nemes E, Geldenhuys H, Rozot V, Rutkowski KT, Ratanjee F, Bilek N, et al. Prevention of *M. tuberculosis* infection with H4:IC31 vaccine or BCG revaccination. *N Engl J Med*. 2018;379(2):138–49.

27. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA*. 1999;282(7):677–86.
28. Esmail H, Barry 3rd CE, Young DB, Wilkinson RJ. The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014;369(1645):20130437. doi: 10.1098/rstb.2013.0437
29. Perley CC, Frahm M, Click EM, Dobos KM, Ferrari G, Stout JE, Frothingham R. The human antibody response to the surface of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e98938. doi: 10.1371/journal.pone.0098938
30. Yu X, Prados-Rosales R, Jenny-Avital ER, Sosa K, Casadevall A, Achkar JM. Comparative evaluation of profiles of antibodies to *Mycobacterial* capsular polysaccharides in tuberculosis patients and controls stratified by HIV status. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(2):198–208.
31. Baumann R, Kaempfer S, Chegou NN, Oehlmann W, Spallek R, Loxton AG, et al. A subgroup of latently *Mycobacterium tuberculosis* infected individuals is characterized by consistently elevated IgA responses to several mycobacterial antigens. *Mediat Inflamm*. 2015. doi: 10.1155/2015/364768
32. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):3–20.
33. Hur Y-G, Kim A, Kang YA, Kim AS, Kim DY, Kim Y, et al. Evaluation of antigen-specific immunoglobulin G responses in pulmonary tuberculosis patients and contacts. *J Clin Microbiol*. 2015;53(3):904–9.
34. Bothamley GH, Beck JS, Potts RC, Grange JM, Kardjito T, Ivanyi J. Specificity of antibodies and tuberculin response after occupational exposure to tuberculosis. *J Infect Dis*. 1992; 166(1):182–6.
35. Blackwell TK, Alt FW. Mechanism and developmental program of immunoglobulin gene rearrangement in mammals. *Annu Rev Genet*. 1989;23(1):605–36.
36. Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, Gage EA, Massey JM, Haynes BF, et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature*. 1998;396(6712):690–5.
37. Tonegawa S. Somatic generation of antibody diversity. *Nature*. 1983;302(5909):575–81.
38. van Zelm MC, Szczepański T, van der Burg M, van Dongen JJM. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion. *J Exp Med*. 2007;204(3):645–55.
39. Корсунский И.А., Гордукова М.А., Мунблит Д.Б., Козлов И.Г., Продеус А.П., Корсунский А.А. Клинические и эпидемиологические аспекты первичных иммунодефицитных состояний и их раннего обнаружения. *Медицинская иммунология*. 2017;19(5):505–12. [Korsunskiy IA, Gordukova MA, Kozlov IG, Prodeus AP, Korsunskiy AA. Clinical and epidemiological aspects of primary immunodeficiency diseases (PID) and early diagnosis options. *Medical Immunology*. 2017;19(5):505–12 (In Russ).]
40. Korsunskiy I, Blyuss O, Gordukova M, Davydova N, Gordleeva S, Molchanov R, et al. TREC and KREC levels as a predictors of lymphocyte subpopulations measured by flow cytometry. *Front Physiol*. 2019. doi: 10.3389/fphys.2018.01877

УДК 616.12-008.46-037

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-25-30

## Сердечная недостаточность: смена парадигмы о ведущих факторах риска и возможностях улучшения прогноза

В.А. Невзорова, П.А. Селюкова, Е.С. Потапова

*Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия*

Сердечная недостаточность (СН) остается актуальной проблемой современного общества в силу неуклонного роста, как ее распространенности, так и вклада в заболеваемость и смертность. Большинство пациентов с СН имеют высокий индекс коморбидности. К одной из значимых и обсуждаемых позиций среди факторов риска и заболеваний, вносящих весомый вклад в развитие СН, относится сахарный диабет (СД). Существуют мнения о важной роли СД в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования при СН независимо от ее фенотипа, но есть и альтернативные точки зрения, отрицающие самостоятельную роль СД как фактора риска СН. Ингибиторы натрий-зависимых переносчиков глюкозы 2 типа, изначально позиционировавшиеся как средства контроля гликемии, продемонстрировали кардиопротективные эффекты и снижение риска развития СН у пациентов с СД и улучшения прогноза ее течения независимо от наличия или отсутствия СД 2 типа.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, факторы риска, сахарный диабет, прогноз, ингибиторы натрий-зависимых переносчиков глюкозы 2 типа

Поступила в редакцию 15.04.2021. Получена после доработки 27.04.2021. Принята к печати 06.05.2021

**Для цитирования:** Невзорова В.А., Селюкова П.А., Потапова Е.С. Сердечная недостаточность: смена парадигмы о ведущих факторах риска и возможностях улучшения прогноза. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;2:25–30. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-25-30

**Для корреспонденции:** Потапова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, доцент Института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-6579-8936; e-mail: virgo79@mail.ru

## Heart failure: A paradigm shift on the leading risk factors and opportunities for improving the prognosis

V.A. Nevzorova, P.A. Selyukova, E.S. Potapova

*Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia*

**Summary:** Heart failure (HF) is still an urgent problem of the modern society due to constant growth of the both its spread rate and its influence on the disease and death rates. Most patients having HF have a high comorbidity index. Diabetes mellitus (DM) is considered to be one of the most significant and discussed risk factors and diseases influencing the development of HF. There are different opinions on the important role of DM in the development of cardiovascular remodeling in case of HF regardless its phenotype, but there are alternative points of view which refuse the independent role of DM as a risk factor of HF. Inhibitors of type 2 glucose sodium-dependent cotransporters were originally positioned as a means to control glycaemia. They demonstrated cardio-protective effects and reduction of the risk of HF development among patients having DM and better prognosis of the course of disease regardless presence or absence of the type 2 DM.

**Keywords:** heart failure, risk factors, diabetes mellitus, prognosis, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors

Received 15 April 2021; Revised 27 April 2021; Accepted 6 May 2021

**For citation:** Nevzorova VA, Selyukova PA, Potapova ES. Heart failure: A paradigm shift on the leading risk factors and opportunities for improving the prognosis. *Pacific Medical Journal*. 2021;2:25–30. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-25-30

**Corresponding author:** Elena S. Potapova, MD, PhD, associate professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific Medical University (2 Ostryakova Ave, Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-6579-8936; e-mail: virgo79@mail.ru

Сердечная недостаточность (СН) остается актуальной проблемой современного общества в силу неуклонного роста, как ее распространенности, так и вклада в заболеваемость и смертность [1]. Согласно данным Национального регистра Швеции, основанным на анализе 1 162 309 госпитализаций с 1988 по 2004 гг., преждевременные потери жизни по причине СН составили 66 318 и 59 535 лет среди мужчин и женщин, соответственно, что превышало потери в результате онкологических заболеваний и у мужчин (55 364 года),

и у женщин (64 533 года) [2, 3]. Ряд специалистов, изучающих СН, склонен употреблять термин «глобальная пандемия», так как эта проблема касается по меньшей мере 26 млн человек в мире и имеет тенденцию к дальнейшему прогрессированию. СН как итог эволюции сердечно-сосудистых заболеваний считается экономически затратной патологией. Например, в США, где в 2012 г. на обеспечение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями лекарственной и инструментальной помощью был затрачен 31 млрд

долларов (более чем 10 % от общего объема расходов на здравоохранение), к 2030 г. прогнозируется увеличение этих расходов на 127 % [4].

В последнее десятилетие произошла смена парадигмы понимания патогенеза СН – от восприятия ведущей роли снижения насосной функции сердца в обеспечении метаболических потребностей организма на приоритет нейрогормональной активации как при сниженном, так и при сохраненном сердечном выбросе. По данным российских эпидемиологических исследований, в 2020 г. расчетная распространенность хронической СН (ХСН) II–IV функционального класса могла достичь 7 % среди населения старше 18 лет (с наличием клинически выраженной картины в 4,5 % случаев). Увеличение продолжительности жизни человека усиливает социально-экономическое бремя сердечно-сосудистых заболеваний в целом и СН – в особенности. Тесная связь распространенности СН с увеличением возраста доказана в ряде европейских государств. Так, в исследовании EPISA, проведенном в Португалии, по сравнению с людьми 25 лет и старше установлен почти 6-кратный рост частоты СН среди лиц старше 65 лет и 7-кратное увеличение этого показателя после 85 лет: 1,3, 8,8 и 11,6 на 1000 населения, соответственно. Специалистами Германии, Швеции и Италии доказана тесная связь между возрастом и распространенностью ХСН, частота которой до 64 лет колеблется в пределах 1,44–1,8 %, в дальнейшем увеличиваясь с каждым десятилетием [4, 5]. Сходные цифры получены в Великобритании и Испании: от 3,9 до 4,4 на 1000 населения в год с удвоением каждое последующее пятилетие после 55 лет. Существуют определенные различия в распространенности и заболеваемости ХСН среди мужчин и женщин, которые зависят от количества прожитых лет и имеют перевес в сторону мужской популяции в более молодом возрасте, и среди женской – в более старшем [6]. По странам Азии данные о распространенности ХСН разнятся, варьируя от 1,3 до 6,7 % [7].

Исходя из современной концепции неоднородности фенотипов ХСН в зависимости от состояния фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), признаков ремоделирования миокарда, уровней диастолической дисфункции и натрийуретических пептидов, как принятых маркеров гемодинамического стресса, выделяют ХСН с низкой (<40 %), промежуточной (40–49 %) и сохранной (>50 %) ФВЛЖ. Наибольшие трудности в понимание истинной распространенности ХСН вносят фенотипы с промежуточной и сохранной ФВЛЖ. Наличие общих клинических симптомов у ХСН и хронической обструктивной болезни легких, ожирения, остеосаркопении не нацеливает врачей первичного звена здравоохранения при наличии сохранной ФВЛЖ на диагностический поиск ХСН. В то же время специально организованное наблюдение за жителями округа Олмстед (США) в 2000–2010 гг. с оценкой ФВЛЖ с помощью эхо-кардиографии показало снижение

общего числа случаев ХСН от 3,2 до 2,2 на 1000 человеко-лет преимущественно за счет лиц с низкой ФВЛЖ, в то время как число случаев ХСН с сохранной функцией левого желудочка сердца снижалось менее значительно [8]. При детальном анализе отмечен рост удельного веса когорты пациентов с сохранной ФВЛЖ одновременно с увеличением в популяции числа лиц с артериальной гипертензией, ожирением и сахарным диабетом (СД). В исследовании PREVEND («Профилактика терминальной стадии почечных и сосудистых заболеваний») в Нидерландах в 1998–2010 гг. с включением всех жителей города Гронинген в возрасте от 28 до 75 лет (85 421 человека) общая частота ХСН составила 4,4 %. Регистрация новых случаев за весь период наблюдения происходила преимущественно за счет ХСН с сохранной ФВЛЖ. В этой же популяции заболеваемость ХСН с сохранной ФВЛЖ превысила заболеваемость ХСН с низкой ФВЛЖ на 0,24 случая на 1000 человек населения в год и составила в структуре ХСН 32 %. В общую заболеваемость более заметный вклад вносили мужчины: 0,32 случая против 0,17 случая среди женщин на 1000 населения в год.

Согласно прогнозной модели Медицинского общества штата Массачусетс, созданной на основе анализа госпитализаций пациентов с различными фенотипами ХСН в 1986–2002 г., 65 % госпитализаций по поводу ХСН к 2020 г. придется на случаи с сохранной ФВЛЖ [9]. Доминирование в структуре ХСН фенотипа с сохранной ФВЛЖ не означает уменьшения социально-экономического бремени этой патологии и ее вклада в структуру смертности. Согласно данным OPTIMIZE-HF – исследования госпитализированных с ХСН – разница по 60–90-дневной смертности и частоте повторных госпитализаций между группами с низкой и сохранной ФВЛЖ отсутствовала. Однако показатели летальности или смерти в стационаре были все-таки выше в группе ХСН с низкой ФВЛЖ: 3,9 и 2,9 %. При дополнительном анализе групп с сохранной и промежуточной ФВЛЖ различий по этим параметрам не установлено.

Сходные результаты продемонстрированы регистром GWTG (Get With The Guidelines), в который вошли пациенты, страдавшие ХСН с низкой (15 716 человек), промежуточной (5 626 человек) и сохранной (18 897 человек) ФВЛЖ. Смертность через год в этих группах составила 37,5, 35,1 и 35,6 %, соответственно. Частота повторных госпитализаций в течение года равнялась 30,9, 28,4 и 24,3 %, с более высоким расчетным риском для лиц с низкой и промежуточной ФВЛЖ. Изучение популяции больных ХСН в Канаде, согласно данным исследования EFFECT (Enhanced Feedback For Effective Cardiac Treatment) с участием 1570 пациентов с низкой и 880 пациентов с сохранной ФВЛЖ, не показало различий в смертности в течение 30 дней и года наблюдения. Отсутствовала разница и в частоте повторных госпитализаций через 30 дней и год наблюдения [10].

Независимо от фенотипа ХСН значительно влияет на качество жизни. Согласно данным исследования CHARM (Care, Health and Ageing of Russian-speaking Minority in Finland) качество жизни по состоянию здоровья было одинаково снижено у пациентов с сохранной и низкой ФВЛЖ. Оценка таких независимых факторов, как женский пол, более молодой возраст, повышенный индекс массы тела, более низкое систолическое артериальное давление, большая выраженность симптомов, низкий функциональный статус не показала различий в их влиянии на качество жизни в обеих группах пациентов.

Большинство страдающих ХСН полиморбидны. СН может развиваться в итоге любого заболевания, приводящего к нарушению функции сердца, и установление конкретной ее причины считается сложной задачей [11]. Помимо документированных заболеваний, имеющих прямую связь с СН, возможно наличие множества факторов риска, влияющих на возникновение и прогноз данной патологии. К таким заболеваниям и факторам риска в частности относятся ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, СД, ожирение и курение. За исключением курения, влияние ишемической болезни сердца и факторов риска у пациентов с СН возрастает во времени, при этом наибольший вклад вносят СД, ожирение и артериальная гипертензия. После нескольких десятилетий наблюдения за уровнем заболеваемости СД данные Национального регистра США демонстрируют его устойчивое снижение. Высказывается мнение, что это не истинное снижение, а результат тщательного скрининга факторов риска СД и его своевременной диагностики в предыдущие годы. Диабет остается широко распространенной патологией и присутствует при ХСН примерно у 40 % пациентов с сохранной и у 45 % пациентов с низкой ФВЛЖ. СД рассматривается одновременно и как фактор риска, и как состояние, значительно ухудшающее течение СН [9].

В 2011 г. на 71-м конгрессе Американской диабетологической ассоциации было заявлено, что каждый третий человек, рожденный после 2000 г., на протяжении жизни заболеет СД. По оценкам ВОЗ, в мире насчитывается около 422 млн больных СД, при этом число таких людей возросло со 108 млн в 1980 г. до 422 млн в 2014 г. и продолжает увеличиваться. Многочисленные данные доказывают, что сопряженное течение СД и ХСН в значительной степени определяет неблагоприятный прогноз, создавая трудности как для кардиологов, так и эндокринологов. Тем не менее существуют исследования, которые полностью отрицают связь СН и СД. Так, по данным CIRCULATION АНА, M. Kosiborod et al. не установили прямой связи между повышением уровня гликемии и наличием СН [12]. В то же время прослежена явная зависимость между СД 2 типа и неблагоприятным исходом СН [13]. Датчане доказали, что СД значимо влияет на течение ХСН с сохранной ФВЛЖ, которая

была установлена ими у 5 % пациентов, включенных в исследование [14]. Высокая частота СН у пациентов с СД была подтверждена и в известном эпидемиологическом исследовании NHANESI, где установлена независимая роль диабета в качестве предиктора СН [15].

Мета-анализ 21 работы, выполненной до 2014 г. с охватом 1,1 млн больных, показал, что сочетание СД 2 типа с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и заболеваниями периферических сосудов относится к достоверным факторам риска СН [16]. Помимо СД в возникновении недостаточности сердца обсуждается роль гипергликемии натощак. Так, при анализе данных и последующем наблюдении за 20810 пациентами без СД, но гипергликемией натощак СН была выявлена в 916 случаях. Использование модели пропорциональных рисков Кокса и анализа выживаемости по Каплану–Мейеру позволило определить ее значение в качестве фактора риска СН даже в отсутствие СД [17]. В одном из крупных исследований, которое началось в 1994 г. с включением 48 858 человек старше 18 лет с СД 2 типа без анамнеза СН, с анализом таких факторов, как возраст, пол, артериальная гипертензия, ожирение, прием алкоголя, перенесенный инфаркт миокарда, установлено, что прирост гликированного гемоглобина на 1 % способствовал увеличению риска развития СН на 8 % [18].

Также СН может осложняться СД, когда в результате гипоперфузии органов и гиперактивации нейрогуморальных систем развиваются патогенетические сдвиги, которые способствуют увеличению концентрации глюкозы в крови вследствие уменьшения ее потребления мышечной тканью, усиления глюконеогенеза в печени и контринсулярных эффектов гиперкатехоламинемии. С патогенетической точки зрения вышеописанные процессы могут реализоваться через два механизма: первый – активация атеросклероза с прогрессированием ишемии миокарда и второй – развитие СН у больных СД в результате длительной гипергликемии и прямого поражения сердца. В условиях гипергликемии повышенное образование конечных продуктов гликирования и их предшественников приводит к изменению структуры белков крови, внеклеточного матрикса и нарушению функции нервных волокон. Уровни всех предшествующих промежуточных продуктов гликолиза становятся повышенными, что запускает альтернативные механизмы: глицеральдегид-3-фосфат, глицерол и метилглиоксаль поступают в пути протеинкиназы С и конечных продуктов гликирования, фруктозо-6-фосфат – в гексозаминовый путь, а сама глюкоза включается в полиоловый путь. Все вышеперечисленные патологические пути утилизации глюкозы и ее метаболитов становятся основой осложнений СД, поражения нервной ткани (нейропатия) и сосудистой стенки (ангиопатия). Повреждение миокарда на фоне гипергликемии связано с микроангиопатией, нарушением транспорта

кальция и метаболизма жирных кислот. На начальных стадиях данные изменения характеризуются снижением эластичности мышечных волокон сердца, что приводит к нарушению диастолы за счет недостаточного расслабления левого желудочка и избыточной ригидности сердечной мышцы. Последующее прогрессивное увеличение конечного диастолического давления способствует трансформации диастолической дисфункции левого желудочка в его систолическую недостаточность с развитием иного фенотипа ХСН – с низкой ФВЛЖ. Нарушения обмена кальция в свою очередь способствуют «обкрадыванию» внутриклеточного пула аденозинтрифосфата, который мог бы использоваться в процессе сердечного сокращения, с активацией фосфолипаз и разрушением клеточных мембран. Особенностью жирового обмена у пациентов с СД 2 типа считается наличие «липидной триады», которая включает в себя увеличение концентрации триглицеридов, снижение в крови уровня липопротеидов высокой плотности и преобладание липопротеидов низкой плотности.

Из-за часто встречающегося сочетания СД, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца остается спорным вопрос, в каких случаях диастолическая дисфункция левого желудочка напрямую обусловлена гликометаболическим расстройством, а в каких – совместным действием этих заболеваний? Недавний метаанализ 47 когортных исследований с участием 12 млн человек показал, что относительный риск развития СН, связанный с СД 2 типа, составил 1,95 % у женщин и 1,74 % – у мужчин. У женщин наблюдалось быстрое развитие ремоделирования желудочков сердца, ориентированное на концентрическую гипертрофию. Они имели более низкое качество жизни и худшие результаты переносимости физической нагрузки по сравнению с мужчинами, страдающими СД 2 типа, даже при наличии нормальной массы тела и рекомендованного уровня гликемии [18–20]. В когортном исследовании, проведенном в Великобритании в 1998–2017 гг. с участием 88416 человек с СН, было установлено, что частота госпитализаций в первый год с поправкой на возраст увеличилась на 28 %, как для госпитализаций по всем причинам, так и для госпитализаций по причине СН, с большим приростом у женщин. Смертность в течение года наблюдения в 1998–2001 гг. была выше среди мужчин, но к 2015 г. разрыв сократился за счет снижения уровня смертности мужчин и стабилизации этого показателя у женщин. С клинической точки зрения данный факт обосновывает необходимость профилактики СН у больных СД путем терапии, в том числе коморбидных состояний. СД из-за развития микро- и макрососудистых осложнений в значительной степени влияет на прогноз СН, что подтверждается результатами ряда работ. Например, по данным крупного шведского регистра госпитальных выписок и случаев смерти за 2012 г., куда были включены 404 480 пациентов госпитализированных по причине СН с 1987

по 2004 г., 18 % из которых страдали СД, показатель 3-летней смертности при сочетании СН и СД оказался на 28 % выше. В исследовании DIABHYCAR сочетание ХСН и СД 2 типа характеризовалось 12-кратным увеличением смертности в течение года по сравнению с больными СД без признаков СН – 36 % против 3 %.

Таким образом, СД 2 типа и ХСН приобретают статус эпидемии XXI века и требуют от здравоохранения затрат на профилактику и лечение этих заболеваний. Применение современных фармакологических препаратов и инструментальных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний увеличивает продолжительность жизни и значительно улучшает ее качество. Для оптимизации результатов лечения, направленного на снижение риска ХСН у больных СД 2 типа, необходимо достижение традиционной первичной цели – контроля гликемии. Действие современных противодиабетических препаратов часто сочетается с такими побочными эффектами, как увеличение массы тела или гипогликемия в результате опосредованного инсулинозависимого действия. При прогрессировании СД и угнетении функции бета-клеток островков поджелудочной железы эти препараты становятся менее эффективными. Соответственно, возникает потребность в новых лекарственных средствах, действие которых не зависит от функции бета-клеток.

До недавнего времени почки при диабете рассматривались только как орган-мишень, но в течение последних лет все больше внимания отводится их роли в поддержании постоянства уровня глюкозы. Основанием для разработки лекарств, обладающих инсулиннезависимым действием и способствующим выделению глюкозы с мочой, послужило выделение еще в 1835 г. из коры яблони флавоноида флоризина, который обладал эффектами хинина. В 1980-х годах было показано, что повышение уровня глюкозурии связано с ингибированием натрий-зависимых переносчиков глюкозы 1 и 2 типов. Флоризин оказался неселективным блокатором этих переносчиков, но из-за высокой токсичности не подходил для использования у человека. В эксперименте на крысах он вызывал глюкозурию со снижением уровня гликемии и резистентности к инсулину. Было обнаружено, что ингибирование натрий-зависимых переносчиков глюкозы 2 типа увеличивало концентрацию циркулирующих кетоновых тел, что могло стать альтернативным источником энергии для кардиомиоцитов в условиях резистентности к инсулину. Кроме того, возможны и другие потенциальные механизмы воздействия подобных лекарственных средств: снижение массы тела, артериального давления, уровня натрия, окислительного стресса, а также симпатической активности. Одним из основных препаратов группы ингибиторов натрий-зависимых переносчиков глюкозы 2 типа считается эмпаглифлозин. Эмпаглифлозин – представитель нового перспективного класса препаратов, снижающих уровень сахара крови,

независимо от инсулина. В дополнение к доказанному гипогликемическому эффекту накоплены данные о кардиозащитном потенциале эмпаглифлозина. 17 сентября 2015 г. на 51-й ежегодной конференции Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета в Стокгольме были представлены данные исследования EMPA-REG OUTCOME, где показано 14 %-ное снижение риска трех основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне приема эмпаглифлозина – смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта миокарда и/или инсульта. EMPA-REG OUTCOME свидетельствуют, что эмпаглифлозин уменьшает частоту госпитализаций по поводу СН на 35 % и сердечно-сосудистую смертность – на 38 %. Эффективность двух дозировок эмпаглифлозина (10 и 25 мг) в данном исследовании изучалась на фоне стандартной терапии ХСН, что показало преимущество для обеих дозировок в комбинации с препаратами для лечения диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Потенциальные механизмы уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений у эмпаглифлозина включают комбинированное снижение артериального давления, массы тела (включая висцеральное ожирение), альбуминурии, уровня глюкозы, жесткости артериальной стенки, активации симпатической части вегетативной нервной системы, окислительного стресса, концентрации мочевой кислоты и улучшение функции сердца [21].

Несмотря на существующие возможности терапии ХСН, согласно данным исследования IMPACT-HF, более половины пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, имеют к окончанию лечения неконтролируемые симптомы заболевания, которые в 50 % случаев прогрессируют в течение последующих 60 дней; четверть пациентов госпитализируется повторно и более 10 % – умирают [22]. В исследовании PARADIGM-HF показано, что лечение ХСН с низкой ФВЛЖ с применением валсартана/сакубитрила чревато остаточным риском сердечно-сосудистых событий. В реальной клинической практике установлено, что доля пациентов, которые получают терапию ХСН с низкой ФВЛЖ в виде гемодинамических значимых ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецептора ангиотензина II, ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина и бета-адреноблокаторов, невелика: только 1 % из этих больных одновременно получает целевые дозы перечисленных препаратов и антагонисты минералокортикоидных рецепторов [23].

Вопрос о возможности использования натрий-зависимых переносчиков глюкозы 2 типа в терапии ХСН с низкой ФВЛЖ поднят благодаря исследованию DAPA-HF с применением дапаглифлозина в фиксированной дозе независимо от уровня артериального давления и назначения всей рекомендованной терапии СН. Ограничения в использовании этих переносчиков глюкозы связаны со снижением расчетной скорости

клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>. Следом за DAPA-HF было проведено исследование EMPEROR-Reduced с участием 3 730 пациентов с ХСН и ФВЛЖ менее 40 %, из которых 1863 получали эмпаглифлозин, а 1867 – плацебо. Результаты представлены на конгрессе Европейского общества кардиологов 29 августа 2020 г.: было показано, что эмпаглифлозин уменьшал риски сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине СН на 25 %, независимо от наличия СД. Эмпаглифлозин снижал частоту госпитализаций по поводу ХСН на 30 %, а также защищал почки, значительно замедляя ухудшение их функции (по скорости клубочковой фильтрации пациенты в группе плацебо теряли 2,28 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> в год, в то время как пациенты, получавшие эмпаглифлозин, – 0,55 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> в год). Кроме того, эмпаглифлозин показал 50 %-ное снижение относительного риска развития терминальной стадии хронической болезни почек или стойкого снижения скорости клубочковой фильтрации по сравнению с группой контроля. На основании данных, полученных в ходе EMPEROR-Reduced, рассматривается вопрос о добавлении в инструкцию к показаниям для применения эмпаглифлозина ХСН со снижением порога допустимой скорости клубочковой фильтрации до 20 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> [24].

Таким образом, СН считается одной из значимых проблем современной терапии в силу, как высокой распространенности, так и вклада в преждевременную смертность населения. Среди ее фенотипов ведущее значение в росте распространенности в популяции принадлежит ХСН с сохранной ФВЛЖ и ХСН с промежуточной ФВЛЖ, в то время как число пациентов, страдающих ХСН с низкой ФВЛЖ, остается стабильным и в ряде стран даже демонстрирует тенденцию к снижению. Большинство пациентов с ХСН имеют высокий индекс коморбидности. К одной из значимых и обсуждаемых позиций среди факторов риска и заболеваний, вносящих весомый вклад в развитие СН, относится СД. Существуют мнения о его роли в сердечно-сосудистом ремоделировании при СН различных фенотипов, но есть и альтернативные точки зрения, отрицающие самостоятельную роль СД как фактора риска СН. Тем не менее ингибиторы натрий-зависимых переносчиков глюкозы 2 типа изначально позиционирующиеся как средства контроля гликемии при СД, демонстрируют кардиопротективные эффекты и возможности использования при ХСН с низкой ФВЛЖ, что позволяет снизить риск развития СН у пациентов с СД и улучшить ее прогноз независимо от наличия или отсутствия СД 2 типа.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** публикация статьи выполнена при финансовой поддержке компании «Берингер Ингельхайм».

## Литература / References:

1. Бокерия Л.А., Ревившвили А.Ш., Неминуший Н.М. Лечение сердечной недостаточности методом ресинхронизации сердца. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2008;1:5–11. [Bokeriya LA, Revishvili AS, Neminushchiy NM. The treatment of the cardiac insufficiency by the method of the cardiac resynchronization. *Pacific Medical Journal*. 2008;1:5–11 (In Russ).]
2. Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Davis RC, Hare R, Davies MK. Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life: A cross-sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and a representative adult population. *Eur Heart J*. 2002;23:1867–76.
3. Stewart S, Ekman I, Ekman T, Odén A, Rosengren A. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: A study of 1162309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(6):573–80.
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350
5. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, Oliveira A. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):531–9.
6. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, Escobar MA, Romero SP, Garcia-Arjona R, et al. Incidence and mortality of heart failure: A community-based study. *Int J Cardiol*. 2011;151(1):40–5.
7. Sakata Y, Shimokawa H. Epidemiology of heart failure in Asia. *Circ J*. 2013;77(9):2209–17.
8. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175:996–1004.
9. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251–9.
10. Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J*. 2014;168(5):721–30.
11. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: A population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391(10120):572–80.
12. Lee DS, Gona P, Vasani RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: Insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2009;119(24):3070–7.
13. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):914–22.
14. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, MJ, Liem AH, Rutten GEHM, Hoes AW. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(8):2154–62.
15. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001;161(7):996–1002.
16. Wang Y, Negishi T, Negishi K, Marwick TH. Prediction of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;108(1):55–66.
17. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457–81.
18. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике. *Сахарный диабет*. 2010;3:6–13. [Dedov II. Diabetes mellitus: Development of technologies in diagnosis, treatment and prevention. *Diabetes Mellitus*. 2010;3:6–13 (In Russ).]
19. Vanhecke TE, Kim R, Raheem SZ, McCullough PA. Myocardial ischemia in patients with diastolic dysfunction and heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2010;12:216–22.
20. Арболишвили Г.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. Беленков Ю.Н. Связь различных показателей variability ритма с механизмом смерти больных с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка. *Сердечная недостаточность*. 2006;7 (4):172–8. [Arbolishvili GN, Mareev VYu, Orlova YaA, Belenkov YuN. The relationship of various indicators of rhythm variability with the mechanism of death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Heart failure*. 2006;7(4):172–8 (In Russ).]
21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28.
22. Gheorghiadu M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med*. 2006;119(12 Suppl 1):S3–10.
23. Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala AR, Rouleau JL, et al. Importance of clinical worsening of heart failure treated in the outpatient setting: evidence from the Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). *Circulation*. 2016;133:2254–62.
24. Greene SJ, Butler J, Albert NM, AD, Sharma PP, Duffy CI, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(4):351–66.

УДК 616.71-001.5-003.93-089.819.843:611.018.4.08

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-31-36

## Биоактивные покрытия на металлических сплавах и стимуляция восстановления кости после перелома

Р.Е. Костив, Н.Ю. Матвеева, С.Г. Калиниченко

*Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия*

Представлен обзор данных литературы и собственных исследований авторов по молекулярно-клеточным механизмам остеоиндуктивных эффектов кальций-фосфатных соединений и их значению при сращении переломов. Применение титановых имплантатов с кальций-фосфатными и гидроксиапатитными покрытиями ведет к структурным преобразованиям костной ткани в межотломковой щели и активизации репаративных процессов. Эти события коррелируют с изменением экспрессии морфогенетических и апоптотических факторов на разных стадиях репаративного остеогенеза. Репаративный эффект кальций-фосфатных соединений можно оценить как сумму камбиальной активности CD44-реактивных мезенхимальных стволовых клеток и вторичного распространения повреждения – апоптоза клеток костного регенерата. Взаимосвязь этих процессов на каждом из этапов сращения перелома обеспечивают костные морфогенетические белки, сосудистый эндотелиальный фактор роста и трансформирующий фактор роста- $\beta$ . Обсуждаются проблемные вопросы применения металлических сплавов с биорезорбируемыми покрытиями в лечении переломов длинных трубчатых костей.

**Ключевые слова:** репаративный остеогенез, костные морфогенетические белки, мезенхимальные стволовые клетки, остеоиндукция, апоптоз

Поступила в редакцию 26.03.2021. Принята к печати 09.04.2021

**Для цитирования:** Костив Р.Е., Матвеева Н.Ю., Калиниченко С.Г. Биоактивные покрытия на металлических сплавах и стимуляция восстановления кости после перелома. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;2:31–6. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-31-36

**Для корреспонденции:** Матвеева Наталья Юрьевна – д-р мед. наук, заведующая кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0003-0844-7950; e-mail: nymatveeva@mail.ru

## Bioactive coatings on metallic alloys and stimulation of bone repair after fracture

R.Ye. Kostiv, N.Yu. Matveeva, S.G. Kalinichenko

*Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia*

**Summary:** The survey of the literature data and authors' research on molecular-cell mechanisms of the osteoinductive effect of calcium-phosphate compounds and their importance during fracture healing. The usage of titanium implants containing calcium-phosphate and hydroxyapatite covering leads to structural transformation of the bony tissue in the interstitial gap and activation of the reparative processes. These activities correlate with the changes in expression of morphogenetic and apoptotic factors in different stages of the reparative osteogenesis. Reparative effect of the calcium-phosphate compounds can be estimated as a sum of cambial activity CD44-reactive mesenchymal stem cells and secondary fracture spread – the apoptosis of the cells of bone regenerate. The interaction of these processes in each stage of bone healing provides bone morphogenetic proteins, vascular endothelial growth factor and transformative growth-factor- $\beta$ . Current issues of the metal alloy with bioresorbable covering for the long bones healing are discussed.

**Keywords:** reparative osteogenesis, bone morphogenetic proteins, mesenchymal stem cells, osteoinduction, apoptosis

Received 26 March 2021; Accepted 9 April 2021

**For citation:** Kostiv RYe, Matveeva NYu, Kalinichenko SG. Bioactive coatings on metallic alloys and stimulation of bone repair after fracture. *Pacific Medical Journal*. 2021;2:31–6. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-31-36

**Corresponding author:** Natalya Yu. Matveeva, MD, PhD, head of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Pacific State Medical University, (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-0844-7950; e-mail: nymatveeva@mail.ru

Костная ткань представляет собой сложную полифункциональную систему, которую формируют три типа остеогенирующих клеток: остеобласты, остециты и остеокласты. Непрерывное обновление этих популяций обеспечивают мезенхимальные (стромальные) стволовые клетки, наделяющие кость способностью к активным пластическим перестройкам в процессах физиологической и репаративной регенерации [1]. Заживление перелома кости повторяет основные этапы эмбрионального гистогенеза. Этот фундаментальный

репаративный принцип воплощается благодаря единому механизму молекулярно-клеточной регуляции [2]. Из-за неполной стабильности костных отломков большинство переломов подвергается непрямому или вторичному заживлению, что ведет к смешанному внутримембранозному и эндохондральному окостенению и последующему образованию костной мозоли. Перечисленные события инициируют образование новой кости непосредственно под надкостницей в течение первых дней после травмы.

Хемотаксический сигнал для остеопрогениторов формируют многочисленные факторы роста и основные из них – костные морфогенетические белки (bone morphogenetic proteins, BMPs), сосудистый эндотелиальный фактор роста и трансформирующий фактор роста- $\beta$  (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ) [3, 4]. На ранней стадии репарации вокруг поврежденной надкостницы вначале активируются BMPs 2, 4 и 7, которые поддерживают временную стабилизацию клеток в межотломковом пространстве с дальнейшим формированием мягкой костной мозоли [5]. BMP-2 направляет дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в сторону хондробластов и остеобластов уже через 24 часа после повреждения кости [6]. Другие типы BMPs экспрессируются на стадии кальцификации и резорбции хряща и в основном стимулируют последующее созревание остеобластов. Оссификация костного регенерата нуждается в адекватном сосудистом окружении. Синхронизацию этого процесса с ангиогенезом опосредует сосудистый эндотелиальный фактор роста, который особенно активен на поздней стадии заживления и ремоделирования мягкой мозоли [7]. TGF- $\beta$  формирует своеобразный молекулярный «мостик», интегрирующий согласованное развитие всех элементов костного регенерата и последовательную смену этапов оссификации [8].

Сращение перелома – чрезвычайно пластичный процесс. Планиметрический рост новой кости зависит от множества факторов: от уровня механической нагрузки и надлежащей стабилизации отломков до эндогенных молекулярных влияний и состояния ближайшего микроокружения [9]. Не всегда эти факторы оказывает позитивное действие на остеогенез. Поэтому особый интерес приобретают исследования остеоиндуктивных, остеогенных и остеокондуктивных материалов, перспективных в плане экзогенной регуляции репаративной перестройки костной ткани [10]. Остеокондуктивные препараты выполняют роль имплантируемого трофического каркаса для растущей кости, а остеоиндуктивные молекулы реорганизуют костную ткань, вызывая пролиферацию и дифференцировку всех ее клеток [11–13].

Мы исследовали молекулярно-клеточные механизмы восстановления моделируемого перелома бедренной кости у крыс при установке титановых имплантатов с кальций-фосфатным и гидроксипатитным покрытием. Данные покрытия, изготовленные с помощью плазменного электролитического оксидирования, имеют наноструктурные характеристики близкие химическому составу и пористости костной ткани человека и проявляют биорезорбируемые и остеоиндуктивные свойства [14–16].

В эксперименте видимые репаративные изменения кости в участке перелома обнаруживались на 7-й день. У контрольных животных с имплантатом без биоактивного покрытия в непосредственной близости от перелома толщина надкостницы увеличивалась

примерно до 200 мкм. Под надкостницей параллельными слоями располагалась грубоволокнистая ткань. В ее составе имеются отдельные хаотично переплетенные коллагеновые волокна, напоминавшие неоформленную соединительную ткань. Между волокнами хорошо заметны крупные базофильные клетки до 20 мкм в поперечнике с морфологическими признаками остеобластов. Четко выраженные костные пластины появлялись к 14-му дню после перелома, и к 30-му дню пластинчатая костная ткань становилась преобладающей. Система новообразованных остеонов появлялась на 14-е сутки. В непосредственной близости от места перелома формировались остеоны диаметром около 90 мкм. Их формировали два-три слоя костных пластинок, окружающих широкий гаверсов канал. Морфологические изменения в зоне контакта имплантата с кальций-фосфатным и гидроксипатитным покрытием и кости указывали на активизацию репаративных процессов. Об этом свидетельствовали выраженный аппозиционный рост ниже волокнистого слоя периоста, многочисленные линии склеивания, указывавшие на процессы резорбции и новообразование костного вещества, пролиферирующие остеобласты.

Репаративный остеогенез в зоне перелома характеризовался неизменным увеличением количества остеобластов, микрососудов и волокнистых структур, которые дополняли отложение аморфного вещества и последующую импрегнацию ткани солями кальция. В контрольной группе крыс неоангиогенез и увеличение пула остеобластов отмечалось ниже волокнистого слоя надкостницы в первую неделю эксперимента. На 14-й день регистрировался пик формирования твердой мозоли. Появляются многочисленные остеокласты и линии склеивания, указывающие на процессы резорбции и новообразования костного вещества. На 30-й день эксперимента выявлялась полностью сформированная гаверсова система, которую пенировала сеть хорошо развитых сосудов. Изменения поврежденной кости у животных с имплантируемым материалом продемонстрировали значимое увеличение интенсивности регенераторного процесса с заметным приростом числа сосудов и остеобластов на поверхности биоактивных покрытий.

Данные по динамике обновления клеточных популяций на кальций-фосфатных и гидроксипатитных покрытиях дополняются результатами исследования иммунореактивных морфогенетических белков (рис. 1). Экспрессия BMP-2 была особо активна на ранней стадии сращения перелома вокруг поврежденной надкостницы. Однако на 14-й и 30-й дни эксперимента мы наблюдали умеренную BMP-2-иммунореактивность во всех отделах костного регенерата: в области периоста, между концами отломков и со стороны эндоста. Около имплантатов с биоактивными покрытиями установлена повышенная экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста в субпопуляции остеобластов, находящихся в зоне регенерации перелома, которая

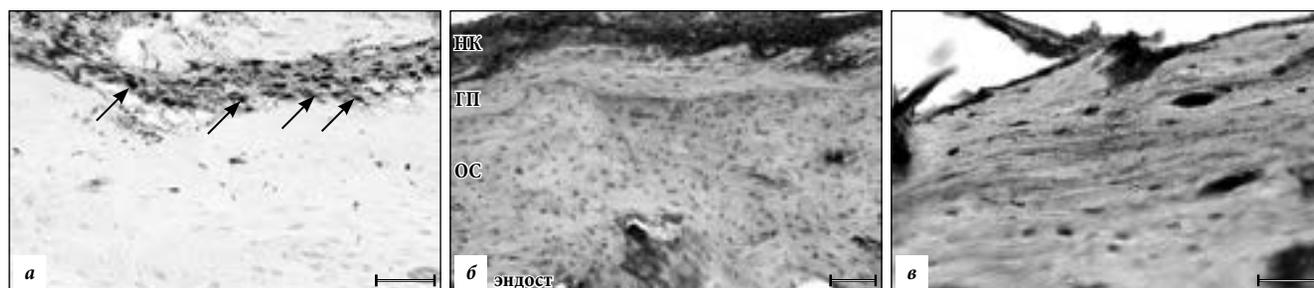


Рис. 1. Иммунореактивные клетки костной ткани у крыс при моделировании перелома с установкой имплантата с биоактивным покрытием:

*а* – VEGF-2-позитивные остеобласты (стрелки) надкостницы на 30-е сутки эксперимента; *б* – усиление экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста в клетках надкостницы (НК), умеренная и низкая реактивность наблюдается в остеобластах и фибробластоподобных клетках остеонного слоя (ОС), в слое наружных генеральных пластинок (ГП) и в области эндоста на 14-е сутки эксперимента (препарат докрашен гематоксилином); *в* – TGF-β2-позитивные клетки в области наружных генеральных пластинок, примыкающих к внутреннему слою надкостницы, на 7-е сутки эксперимента. Иммуногистохимия. Масштаб: *а* – 150 мкм, *б*, *в* – 100 мкм.



Рис. 2. Фактор дифференцировки и апоптотические факторы в костной ткани крысы при моделировании перелома с установкой имплантата с биоактивным покрытием (14-й день эксперимента):

*а* – гиперэкспрессия CD44 в остеобластах костных пластинок под внутренним слоем надкостницы (стрелки); *б* – p53-иммунореактивные клетки (стрелки) в остеобластах наружных генеральных пластинок под надкостницей; *в* – экспрессия каспазы-3 в остеоцитах (стрелки) растущих остеонов и в выстилке гаверсовых каналов (звездочка). Иммуногистохимия. Масштаб: *а*, *б* – 100 мкм, *в* – 50 мкм.

сочеталась с понижением активности TGF-β2 в хондробластах в первые две недели после операции [17].

Таким образом, остеоиндуктивный эффект кальций-фосфатных и гидросиапатитных покрытий заключается в стимуляции экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста и VEGF-2 в соединительнотканых элементах кости, главным образом в остеобластах, капиллярах и адвентициальных клетках. Это явление синхронизировано с изменением иммунолокализации TGF-β2, интенсивность продукции которого заметно снижалась в хондробластах в течение двух недель после установки имплантата с кальций-фосфатным покрытием. В этих условиях экспрессия TGF-β2 заметно увеличивалась только в поздние периоды репарации кости. Как известно, каждый из морфогенетических белков включает специфические сигнальные мессенджеры и регулирует определенные стадии остеогенеза [18, 19]. Молекулярный полиморфизм белков может при определенных условиях менять их синергичные эффекты на противоположные. Можно полагать, что эта функциональная гетерогенность проявляется и в неоднозначном регуляторном действии кальций-фосфатных покрытий.

С какой стороны ни рассматривать происхождение эффектов биоактивных соединений, можно прийти к убеждению, что репарация перелома обусловлена смещением баланса гибели и пролиферации

остеогенных клеток. Выражением этого баланса служит апоптотический и пролиферативный индекс, который фиксируется по распределению апоптотических и антиапоптотических факторов, соответственно [20]. Апоптоз реализуется с помощью внутриклеточных каспаз 3 и 9. Его запускают специальные факторы p53 и p21, повреждающие митохондрии и мембраны эндоплазматической сети [21, 22]. Апоптоз также вызывает активация «рецепторов смерти» на клеточной поверхности, например, рецепторов нейротрофинов и суперсемейства фактора некроза опухоли [23]. Этим воздействиям противостоят белки Mdm2 и Bcl-2, которые инактивируют проапоптотические молекулы [24]. Апоптоз определяет размер популяции остеогенных клеток и считается неотъемлемой частью физиологического обновления, восстановления и регенерации костей. Хотя апоптоз здесь идентифицирован во многих исследованиях, остается открытым вопрос о механизмах его избирательной регуляции посредством экспрессии ростовых и морфогенетических молекул в разных категориях клеток кости [23, 25].

Мы провели сравнительное исследование про- и антиапоптотических факторов, а также маркеров остеобластического пула при экспериментальном переломе (рис. 2). Абсолютное большинство клеток, позитивных на ядерный антиген пролиферирующих клеток, остеокальцин и молекулу клеточной адгезии CD44,

локализовались на уровне надкостницы в непосредственной близости к имплантату с кальций-фосфатным покрытием. Данные маркеры указывают на положение мезенхимальных стволовых клеток, которые концентрируются вдоль генеральных пластин и внутри каналов формирующихся остеонов. Как показывают наши наблюдения, количество клеток, вырабатывающих пролиферативные белки, достигает максимума через неделю после перелома. Однако в конце первого месяца эти показатели заметно снижаются, повторяя динамику убыли клеток, содержащих противоапоптотическую молекулу Mdm2. Феномен апоптоза среди остеобластов и остеоцитов получает наибольшее распространение в конце второй недели после установки имплантата. На 30-й день от момента перелома плотность клеток, экспрессирующих белок p53 и каспазу-3, монотонно снижается, и они локализуются в основном под надкостницей и вокруг пластин гаверсовых каналов.

Есть основания полагать, что химические компоненты покрытий насыщают костную ткань на ее границе с имплантатом, привлекая сюда прогениторные клетки и морфогенетические молекулы [25–27]. В этой ситуации основной остеогенный потенциал проявляют BMP-2/7 и фактор стромальных клеток-1, направляющие превращение камбиальных элементов в остеогенные [28]. Видимо, фосфаты кальция, модифицируя остеоиндуктивные свойства ростовых факторов и малых молекул, посредством этого механизма влияют на апоптоз и пролиферацию [29]. В частности, установлено, что BMP-2 в присутствии ионов кальция повышает уровень белка Вах и снижает уровень белка Bcl-2 [30].

Остеобласт и остеокласт – две ключевые фигуры репаративного процесса – первые его начинают, а вторые завершают. И не случайно между этими клетками устанавливаются тесные взаимозависимые отношения, которые обеспечивают надлежащее сращение и ремоделирование кости [31]. Согласно современной репаративной парадигме [2] кооперативное взаимодействие остеобластов и остеокластов происходит в определенных участках перелома, которые называют костной метаболической единицей. Тесные структурно-функциональные отношения в пределах этой единицы устанавливаются через цитоплазматические контакты, разнообразные паракринные механизмы и вместе с окружающим сосудистым комплексом они формируют субстрат для рециркуляции сигнальных мессенджеров, морфогенов и метаболитов [32, 33].

Известно, что в условиях физиологической нормы остеобласты способны индуцировать апоптоз остеокластов, притом, что последние, напротив, выделяют протективные факторы, способствующие дифференцировке и выживанию [31]. При имплантировании титановых образцов с кальций-фосфатным покрытием мы часто наблюдали скопления остеокластов с повышенной экспрессией карбоангидразы. Энзим индексирует высокую резорбционную способность клеток. Их количество неизменно возрастало на

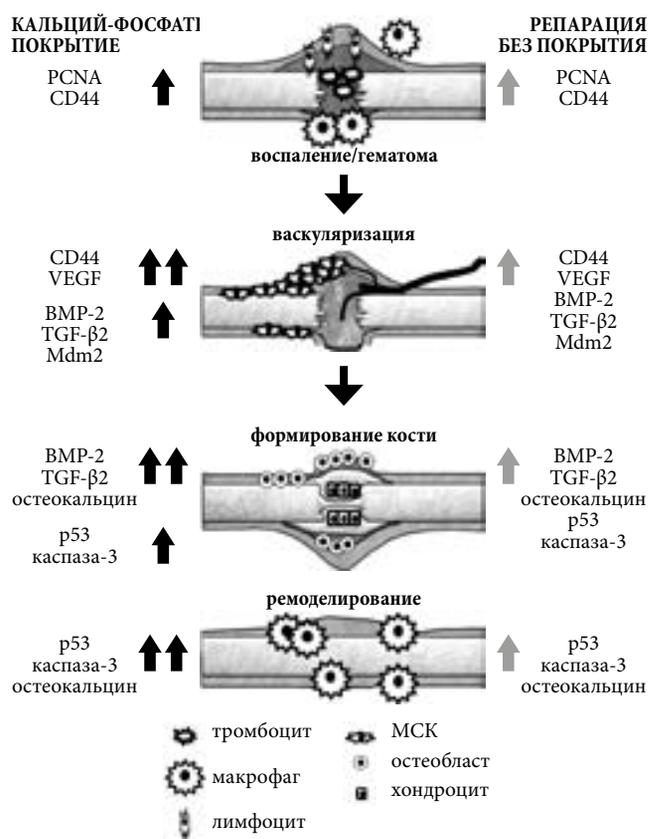


Рис. 3. Динамика экспрессии морфогенетических белков и факторов апоптоза в различных типах клеток костного регенерата при установке после перелома титановых имплантатов с биоактивными и биорезорбируемыми покрытиями:

PCNA (proliferating cell nuclear antigen) – ядерный антиген пролиферирующих клеток; VEGF (vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста; TGF-β2 (transforming growth factor beta 2) – трансформирующий фактор роста-β2; BMP-2 (bone morphogenetic protein 2) – костный морфогенетический белок-2; Mdm2 (mouse double minute 2 homolog) – белок-регулятор p53-зависимого апоптоза; MCK – мезенхимальные стволовые клетки.

стадии ремоделирования перелома, однако никогда не превышало аналогичных показателей в контроле или на имплантате без покрытия. Имеются веские основания полагать, что данный феномен обусловлен апоптозом остеокластов, который индуцируют кальций-фосфатные соединения и валовая экспрессия морфогенетических белков.

Эффекты передачи сигналов BMPs на остеобласты зависят от их зрелости: усиливая раннюю фазу клеточной дифференцировки, они не оказывают заметного влияния на остеоциты [26, 34]. На наших препаратах остеокластоподобные клетки экспрессировали BMP-2 в основном на 14-е и 30-е сутки после перелома. В этот период зрелые остеоциты демонстрировали гиперэкспрессию TGF-β2 и через этот фактор были способны останавливать остеокластогенную активность. Очевидно, в данном случае имеет место синергичное действие обоих факторов, которое оптимизирует ремоделирование костного регенерата на имплантатах с кальций-фосфатным покрытием [8, 35].

На рис. 3 представлена схема молекулярно-клеточных механизмов действия остеоиндуктивных

и регуляторных факторов в условиях репаративного остеогенеза. В центре этой концепции находится влияние морфогенетических молекул на избирательные популяции клеток костного регенерата. Апликация кальций-фосфатных соединений регулирует баланс пролиферативных и апоптотических процессов, компенсируя цитодеструктивные последствия на каждом этапе сращения перелома.

Использование биоактивных покрытий в восстановлении перелома находит не только весомое экспериментальное обоснование. Изучение апоптоза и его функциональной регуляции может способствовать разработке терапевтических средств для контроля клеточного и метаболического гомеостаза костной ткани у пациентов с остеопорозом и другими заболеваниями опорно-двигательного аппарата [36, 37]. Некоторые ростовые молекулы можно синтезировать *in vitro* с помощью технологии рекомбинантных ДНК микроорганизмов [38]. Эти методы успешно освоены в промышленном производстве BMPs, однако применение их в клинической практике имеет целый ряд существенных ограничений [39]. В частности, получение подобных соединений с использованием прокариотов делает невозможным гликозилирование молекул полипептида, поэтому их посттрансляционное созревание остается незавершенным [40]. Из-за этого снижается биодоступность препаратов, при введении в организм они становятся менее устойчивы к ингибиторам и действию эндогенных протеаз. Такие пептиды также легко денатурируются при создании лекарственной формы. Кроме того, для достижения значимого фармакологического эффекта требуются большие дозировки BMPs, в сотни раз превышающие физиологические уровни. Это увеличивает риск нежелательных побочных эффектов.

Таким образом, биорезорбируемые кальций-фосфатные и гидроксипатитные покрытия на металлических сплавах стимулируют остеобластический дифферон опосредовано через ростовые факторы и представляют альтернативную систему в лечении переломов.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** научное исследование выполнено при финансовой поддержке грантов ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

#### Литература / References

1. Паюшина О.В., Старостин В.И., Хрущев Н.Г. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки: характеристика, потенции к дифференцировке и перспективы клинического использования. *Биология стволовых клеток и клеточные технологии*. М.: Медицина, 2009; Т.2:100–23. [Payushina OV, Starostin VI, Hrushchov NG. Multipotentnye mezenhimnye stromalnye kletki: harakteristika, potencii k differencirovke i perspektivy klinicheskogo ispolzovaniya. *Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii*. Moscow: Medicina; 2009; Vol. 2:100–23 (In Russ).]
2. Toosi S, Behravan J. Osteogenesis and bone remodeling: A focus on growth factors and bioactive peptides. *Biofactors*. 2020;46(3):326–40.
3. Clarkin CE, Gerstenfeld LC. VEGF and bone cell signalling: an essential vessel for communication? *Cell Biochem Func*. 2013;31:1–11.
4. Olivares-Navarrete R, Hyzy SL, Haithcock DA, Cundiff CA, Schwartz Z, Boyan BD. Coordinated regulation of mesenchymal stem cell differentiation on microstructured titanium surfaces by endogenous bone morphogenetic proteins. *Bone*. 2015;73:208–16.
5. Bolander J, Chai YC, Geris L, Schrooten J, Lambrechts D, Roberts SJ, Luyten FP. Early BMP, Wnt and Ca(2+)/PKC pathway activation predicts the bone forming capacity of periosteal cells in combination with calcium phosphates. *Biomaterials*. 2016;86:106–18.
6. Shirakura M, Kram V, Robinson J, Sikka S, Kilts TM, Wadhwa S, Young MF. Extracellular matrix mediates BMP-2 in a model of temporomandibular joint osteoarthritis. *Cells Tissues Organs*. 2017;204(2):84–92.
7. Matsubara H, Hogan DE, Morgan EF, Mortlock DP, Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Vascular tissues are a primary source of BMP2 expression during bone formation induced by distraction osteogenesis. *Bone*. 2012;51:168–80.
8. Dole NS, Mazur CM, Acevedo C, Lopez JP, Monteiro DA, Fowler TW, et al. Osteocyte-intrinsic TGF- $\beta$  signaling regulates bone quality through perilacunar/canalicular remodeling. *Cell Rep*. 2017;21(9):2585–96.
9. Balmayor ER. Targeted delivery as key for the success of small osteoinductive molecules. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;94:13–27.
10. Li D, Zhang K, Shi C, Liu L, Yan G, Liu C, et al. Small molecules modified biomimetic gelatin/hydroxyapatite nanofibers constructing an ideal osteogenic microenvironment with significantly enhanced cranial bone formation. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:7167–81.
11. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J*. 2001;10(Suppl 2):S96–101.
12. García-Gareta E, Coathup MJ, Blunn GW. Osteoinduction of bone grafting materials for bone repair and regeneration. *Bone*. 2015;81:112–21.
13. Fillingham Y, Jacobs J. Bone grafts and their substitutes. *Bone Joint J*. 2016;98-B(1 Suppl A):6–9.
14. Гнезденков С.В., Шаркеев Ю.П., Синебрюхов С.Л., Хрисанфова О.А., Легостаева Е.В., Завидная А.Г. и др. Функциональные покрытия для имплантационных материалов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2012;1:12–9. [Gnezdenkov SV, Sharkeev YuP, Sinebryukhov SL, Khrisanforova OA, Legostaeva EV, Zavidnaya AG, et al. Functional coatings for implants. *Pacific Medical Journal*. 2012;1:12–9 (In Russ).]
15. Костив Р.Е., Калинин С.Г., Матвеева Н.Ю., Костив Е.П., Пузь А.В. Остеогенерирующие свойства кальций-фосфатного покрытия на сплаве титана Ti-6Al-4V *in vivo*. *Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук. Материалы I Международной научно-практической конференции*. 2016;33–6. [Kostiv RE, Kalinichenko SG, Matveeva NYu, Kostiv EP, Puz AV. Osteogenesis properties of calcium-phosphate coating on titanium alloy Ti-6Al-4V *in vivo*. *Modern problems of the development of fundamental and applied sciences. Materials of the I International Scientific and Practical Conference*. 2016;33–6 (In Russ).]
16. Cheng L, Ye F, Yang R, Lu X, Shi Y, Li L, et al. Osteoinduction of hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate bioceramics in mice with a fractured fibula. *Acta Biomater*. 2010;6(4):1569–74.
17. Калинин С.Г., Матвеева Н.Ю., Костив Р.Е., Пузь А.В. Сосудистый эндотелиальный фактор роста и трансформирующий фактор роста- $\beta$ 2 в костной ткани крыс при установке после перелома титановых имплантатов с биоактивными биорезорбируемыми покрытиями. *Бюл. эксп. биол. и мед.* 2016;162(11):626–31. [Kalinichenko SG, Matveeva NYu,

- Kostiv RE, Puz' AV. Role of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor- $\beta$ 2 in rat bone tissue after bone fracture and placement of titanium implants with bioactive bioresorbable coatings. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;162(5): 671–5 (In Russ).]
18. Nickel J, Mueller TD. Specification of BMP signaling. *Cells*. 2019;8(12):1579. doi: 10.3390/cells8121579
  19. Матвеева Н.Ю., Костив Р.Е., Калиниченко С.Г., Пузь А.В., Плехова Н.Г. Динамика регенерации перелома бедренной кости крыс с применением титанового имплантата с поверхностно активным покрытием. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;10–5:849–53. [Matveeva NYu, Kostiv RE, Kalinichenko SG, Puz AV, Plechova NG. Dynamics of regeneration of a broken hipbone of rats with the use of the titanium implant with the active surface cover. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;10–5:849–53 (In Russ).]
  20. Kalinichenko SG, Matveeva NY, Kostiv RE, Edranov SS. The effect of calcium phosphate biodegradable coatings of titanium implants on cell differentiation and apoptosis in rat bone tissue after experimental fracture. *Biomed Mater Eng*. 2021; 32(1):53–62.
  21. Cardoso L, Herman BC, Verborgt O, Laudier D, Majeska RJ, Schaffler MB. Osteocyte apoptosis controls activation of intracortical resorption in response to bone fatigue. *J Bone Miner Res*. 2009;24(4):597–605.
  22. Wang X, Kua H-Y, Hu Y, Guo K, Zeng Q, Wu Q, et al. p53 functions as a negative regulator of osteoblastogenesis, osteoblast-dependent osteoclastogenesis, and bone remodeling. *J Cell Biol*. 2006;172(1):115–25.
  23. Komori T. Cell death in chondrocytes, osteoblasts, and osteocytes. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2045. doi: 10.3390/ijms17122045
  24. Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(2):85–100.
  25. Li X, White G, Connolly C, Marsh D. Cell proliferation and apoptosis during fracture healing. *J Bone Miner Res*. 2002;17(5):791–9.
  26. Dumic-Cule I, Peric M, Kucko L, Grgurevic L, Pecina M, Vukicevic S. Bone morphogenetic proteins in fracture repair. *Int Orthop*. 2018;42(11):2619–26.
  27. Kalinichenko SG, Matveeva NY, Kostiv RE, Edranov SS. The topography and proliferative activity of cells immunoreactive to various growth factors in rat femoral bone tissues after experimental fracture and implantation of titanium implants with bioactive biodegradable coatings. *Biomed Mater Eng*. 2019;30(1):85–95.
  28. Economou AD, Hill CS. Temporal dynamics in the formation and interpretation of Nodal and BMP morphogen gradients. *Curr Top Dev Biol*. 2020;137:363–89.
  29. Beutel BG, Danna NR, Granato R, Bonfante EA, Marin C, Tovar N, et al. Implant design and its effects on osseointegration over time within cortical and trabecular bone. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2016;104(6):1091–7.
  30. Aravamudhan A, Ramos DM, Nip J, Subramanian A, James R, Harmon MD, et al. Osteoinductive small molecules: growth factor alternatives for bone tissue engineering. *Cur Pharm Des*. 2013;19:3420–8.
  31. Chen X, Wang Z, Duan N, Zhu G, Schwarz EM, Xie C. Osteoblast-osteoclast interactions. *Connect Tissue Res*. 2018;59(2):99–107.
  32. Grgurevic L, Christensen GL, Schulz TJ, Vukicevic S. Bone morphogenetic proteins in inflammation, glucose homeostasis and adipose tissue energy metabolism. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016;27:105–8.
  33. Kowalczewski CJ, Saul JM. Biomaterials for the delivery of growth factors and other therapeutic agents in tissue engineering approaches to bone regeneration. *Front Pharmacol*. 2018;9:513. doi: 10.3389/fphar.2018.00513
  34. Hyzy SL, Olivares-Navarrete R, Ortman S, Boyan BD, Schwartz Z. Bone morphogenetic protein 2 alters osteogenesis and anti-inflammatory profiles of mesenchymal stem cells induced by microtextured titanium in vitro. *Tissue Engineering: Part A*. 2017;23(19, 20):1132–41.
  35. Костив Р.Е., Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю. Трофические факторы роста костной ткани, их морфогенетическая характеристика и клиническое значение. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;1:10–6. [Kostiv RE, Kalinichenko SG, Matveeva NYu. Trophic factors of bone growth, their morphogenetic characterization and clinical significance. *Pacific Medical Journal*. 2017;1:10–6 (In Russ).]
  36. Haumer A, Bourguin PE, Occhetta P, Born G, Tasso R, Martin I. Delivery of cellular factors to regulate bone healing. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018;129:285–94.
  37. Awale G, Wong E, Rajpura K, W-H Lo K. Engineered bone tissue with naturally-derived small molecules. *Cur Pharm Des*. 2017;23(24):3585–94.
  38. Hankenson KD, Gagne K, Shaughnessy M. Extracellular signaling molecules to promote fracture healing and bone regeneration. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;94:3–12.
  39. Jain A.P, Pundir S., Sharma A. Bone morphogenetic proteins: the anomalous molecules. *J Indian Soc Periodontol*. 2013;17(5):583–6.
  40. Han QQ, Du Y, Yang PS. The role of small molecules in bone regeneration. *Future Med Chem*. 2013;5(14):1671–84.

УДК 616.127-02: 616.12-008.331.1:616-056.25

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-37-42

## Функциональное состояние миокарда у лиц молодого возраста корейской и европейской этнической принадлежности

Д.Ю. Богданов<sup>1,2</sup>, В.А. Невзорова<sup>1</sup>, Е.А. Кондрашова<sup>1,2</sup>, Е.Ю. Шестопалов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;

<sup>2</sup> Владивостокская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия

**Цель** – оценка влияния основных факторов риска на функциональное состояние миокарда у лиц молодого возраста корейской и европейской этнических групп, проживающих на территории Приморского края. **Материал и методы.** Обследованы 90 условно-здоровых лиц 30–49 лет, 50 из которых были этническими корейцами, а 40 принадлежали к европейской группе. Выполнялись измерения артериального давления, массы тела и роста, объема талии, эхокардиография. Статистический анализ выполнен с помощью программы StatTech 1.1.0. **Результаты.** Различий между группами по возрасту, половому составу, доле курящих, индексу массы тела и кардиологическим показателям не обнаружено. У представителей корейской этнической группы развитие артериальной гипертензии и ожирения было ассоциировано со значимым снижением глобальной деформации левого желудочка, то время как среди европейцев данной зависимости не выявлено. В обеих этнических группах артериальная гипертензия была ассоциирована с диастолической дисфункцией левого желудочка, но только у корейцев отмечена связь этой дисфункции с ожирением. **Заключение.** Одни и те же факторы риска в разной степени влияют на функциональное состояние миокарда у лиц различных этнических групп в молодом возрасте. Для выявления доклинического поражения миокарда у лиц корейской этнической принадлежности с артериальной гипертензией и избыточной массой тела можно рекомендовать мониторинг глобальной продольной деформации левого желудочка сердца.

**Ключевые слова:** продольная деформация миокарда, диастолическая дисфункция левого желудочка, артериальная гипертензия, ожирение

Поступила в редакцию 22.03.2021. Получена после доработки 02.04.2021. Принята к печати 13.04.2021

**Для цитирования:** Богданов Д.Ю., Невзорова В.А., Кондрашова Е.А., Шестопалов Е.Ю. Функциональное состояние миокарда у лиц молодого возраста корейской и европейской этнической принадлежности. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;2:37–42. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-37-42

**Для корреспонденции:** Богданов Дмитрий Юрьевич – ассистент Института терапии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), врач отделения неотложной кардиологии ВКБ № 1; ORCID: 0000-0002-8388-5566; e-mail: mity03@mail.ru

## Functional state of the myocardium among people of Korean and European ethnicity at young age

D.Yu. Bogdanov,<sup>1,2</sup> V.A. Nevzorova,<sup>1</sup> E.A. Kondrashova,<sup>1,2</sup> E.Yu. Shestopalov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; <sup>2</sup> Vladivostok Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia

**Objective:** The assessment of the impact of general main factors on the functional status of myocardium among adolescents of Korean and European ethnic groups living in Primorsky region territory. **Methods:** 90 conditionally healthy people from 30 to 49 years old were examined. 50 of them were ethnically Korean, 40 belonged to European group. Such parameters as blood pressure, weight and height, waist were measured and echocardiography was taken. Statistical analysis was carried out using StatTech 1.1.0 software. **Results:** There were no differences in age groups, sex, percentage of smokers, body mass index and cardiologic indicators found. Among the representatives of Korean ethnic group the development of arterial hypertension and obesity was caused by a significant decrease of the global strain of left ventricular, whereas such relation wasn't identified among Europeans. In both ethnic groups arterial hypertension was associated with diastolic dysfunction of the left ventricular, but only among Koreans the connection between dysfunction and obesity was observed. **Conclusions:** The same risk factors influence myocardial functional state on different levels among people from different ethnic groups at a young age. Monitoring of the left ventricular global longitudinal strain can be recommended to reveal preclinical myocardial injuries among people belonging to Korean ethnic group having arterial hypertension and obesity.

**Keywords:** longitudinal myocardial deformation, left ventricular diastolic dysfunction, arterial hypertension, obesity

Received 22 March 2021; Revised 2 April 2021; Accepted 13 April 2021

**For citation:** Bogdanov DYu, Nevzorova VA, Kondrashova EA, Shestopalov EYu. Functional state of the myocardium among people of Korean and European ethnicity at young age. *Pacific Medical Journal.* 2021;2:37–42. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-37-42

**Corresponding author:** Dmitry Yu. Bogdanov, MD, Institute of Therapy, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation), Vladivostok Clinical Hospital No. 1; ORCID: 0000-0002-8388-5566; e-mail: mity03@mail.ru

Болезни системы кровообращения неизменно занимают лидирующие позиции в структуре смертности населения Российской Федерации. Согласно оперативным данным Росстата на 1 октября 2020 г. в стране наблюдался рост показателей смертности от этих заболеваний – на 4,5% по сравнению с аналогичным периодом прошлого года [1]. Помимо признанного вклада новой коронавирусной инфекции в риск неблагоприятных исходов у пациентов с болезнями системы кровообращения [2] следует предположить недостаточность профилактических мероприятий как одного из доказанных популяционных факторов увеличения частоты сердечно-сосудистых событий.

Устойчивая положительная тенденция в области первичной профилактики кардиоваскулярных заболеваний связана с комплексом государственных мер и прежде всего – с реализацией федерального проекта «Развитие системы первичной медико-санитарной помощи». Опыт популяционных исследований, проводимых на территории Российской Федерации, и в частности крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) с последующим проспективным этапом позволяет выделить контингент лиц, подлежащих диспансеризации и профилактическим медицинским осмотрам [3, 4].

Несмотря на попытки индивидуализировать традиционно используемые шкалы для оценки сердечно-сосудистого риска в России рекомендована к применению шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) [5]. В условиях демографического разнообразия нашей страны данная шкала не позволяет дифференцированно подойти к оценке степени сердечно-сосудистого риска с учетом индивидуализации восприятия популяционных факторов у представителей различных этносов, объединенных территорией обитания [6, 7].

Целью нашего исследования стала оценка влияния основных факторов риска на функциональное состояние миокарда у лиц молодого возраста корейской и европейской этнических групп, проживающих на территории Приморского края.

---

#### Материал и методы

---

Обследованы 90 условно-здоровых лиц 30–49 лет, постоянно проживающих на территории Приморского края, 50 из которых были этническими корейцами, а 40 принадлежали к европейской группе. Критерии включения в корейскую этническую группу соответствовали требованиям ЭССЕ-РФ; группа формировалась с помощью корейской диаспоры края, приглашения рассылались по электронной почте и с помощью SMS. Данные о лицах европейской этнической группы дополнены результатами исследования ЭССЕ-РФ, ранее проведенного в Приморье.

Все обследованные отвечали на вопросы стандартной анкеты, разработанной для ЭССЕ-РФ [3].

Измерение артериального давления выполнялось с помощью автоматического электронного тонометра в соответствии требованиям к данной процедуре: двукратное измерение на лучевой артерии с интервалом между за мерами не менее 2–3 мин. Масса тела определялась на медицинских напольных электронных весах, рост – при помощи ростомера РМ-1 Диакомс. Рост измерялся один раз в положении стоя, без обуви и верхней одежды (результат оценивался с точностью до 0,5 см). Массу тела определяли однократно с точностью до 100 г, без обуви и верхней одежды. На основании полученных данных высчитывался индекс массы тела. Окружность талии измеряли стандартной гибкой сантиметровой лентой в положении стоя.

Во всех случаях на базе Владивостокской клинической больницы № 1 для оценки состояния левого желудочка (ЛЖ) сердца проведена эхокардиография. Использовался аппарат Vivid E9 (General Electric, США) с секторальным датчиком M5S, 1,5–4,6 мГц. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась доплеровским сканированием на основании соотношения пиков трансмитрального потока, анализа времени замедления раннего диастолического наполнения и индекса объема левого предсердия и учитывалась как категориальный признак – наличие или отсутствие. Глобальная продольная деформация ЛЖ анализировалась с помощью speckle-tracking эхокардиографии в стандартных 4-камерной, 2-камерной и апикальной позициях, вдоль длинной оси в 17 сегментах ЛЖ. Фракция выброса ЛЖ определялась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по методу Simpson [8].

Анализ данных выполнен с помощью программы StatTech 1.1.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия) с использованием параметрических и непараметрических методов статистической обработки данных: U-критерия Манна-Уитни, критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса, t-критерия Стьюдента и t-критерия Стьюдента в модификации Уэлча, точного критерия Фишера. В зависимости от характера распределения данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ) и медианы ( $Me$ ) с интерквартильным размахом ( $Q_1-Q_3$ ). Для оценки взаимосвязей между параметрами применялся корреляционный анализ по методу Пирсона. Статистически значимыми различия считались при  $p \leq 0,05$ .

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации и одобрено независимыми этическими комитетами трех федеральных центров, в которых проводили лабораторные анализы в рамках ЭССЕ-РФ [3], а также на заседании локального независимого междисциплинарного комитета по этике ТГМУ (протокол № 4 от 26.12.2016). До включения в работу у всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

### Результаты исследования

Достоверных отличий по возрасту, гендерному распределению, числу курильщиков, наличию артериальной гипертензии, индексу массы тела и окружности талии между группами не было. Также одинаковой оказалась распространенность диастолической дисфункции и глобальной деформации ЛЖ (табл. 1). Диастолическая дисфункция ЛЖ в обеих группах была

ассоциирована с уровнями систолического и диастолического артериального давления (табл. 2). У представителей корейской этнической группы обнаружена прямая связь между наличием диастолической дисфункции и массой тела, в европейской группе, несмотря на аналогичную тенденцию, статистическая значимость подобной зависимости не подтвердилась (табл. 3).

У лиц корейской этнической группы при развитии систолической и диастолической гипертензии

Таблица 1

Характеристика групп сравнения в зависимости от этнической принадлежности

Показатель <sup>a</sup>	Представление данных	Этническая группа		p
		европейская	корейская	
Возраст, лет	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	43,0 (39,7-46,2)	41,0 (37,0-47,0)	0,284
Пол	мужской	абс. (%)	23 (57,5)	0,673
	женский	абс. (%)	17 (42,5)	
Курение	не курят	абс. (%)	17 (42,5)	0,289
	курильщики	абс. (%)	23 (57,5)	
ИМТ	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	26,9 (23,9-29,2)	26,5 (23,0-28,0)	0,472
Окружность талии, см	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	87,0 (78,0-94,2)	84,0 (77,2-94,0)	0,521
Ожирение	нет	абс. (%)	33 (82,5)	0,772
	есть	абс. (%)	7 (17,5)	
САГ	нет	абс. (%)	33 (82,5)	0,220
	есть	абс. (%)	7 (17,5)	
САД, мм рт. ст.	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	121,5 (119,0-134,2)	126,5 (115,0-141,7)	0,875
ДАГ	нет	абс. (%)	35 (87,5)	0,404
	есть	абс. (%)	5 (12,5)	
ДАД, мм рт. ст.	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	74,5 (72,0-83,0)	77,0 (72,0-85,7)	0,440
ПД, мм рт. ст.	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	48,0 (47,0-51,2)	46,0 (41,0-53,7)	0,110
ДД ЛЖ	нет	абс. (%)	33 (84,6)	0,967
	есть	абс. (%)	6 (15,4)	
Глобальная сократимость ЛЖ, %	M±SD	20,4±2,4	20,2±2,7	0,754
	95% ДИ	19,6-21,2	19,5-21,0	
ФВ ЛЖ, %	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	65,0 (60,0-70,0)	66,5 (59,2-70,0)	0,974

<sup>a</sup> ДАГ – диастолическая артериальная гипертензия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДД – диастолическая дисфункция, ИМТ – индекс массы тела, ЛЖ – левый желудочек, ПД – пульсовое давление, САГ – систолическая артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ФВ – фракция выброса.

Таблица 2

Распространенность диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) в зависимости от показателей артериального давления

Этническая группа	Показатель <sup>a</sup>	Представление данных	ДДЛЖ		p
			нет	есть	
Европейская	САД, мм рт. ст.	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	121,0 (119,0-130,0)	144,5 (135,7-154,0)	<0,001
	ДАД, мм рт. ст.	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	73,0 (72,0-80,0)	89,0 (83,5-95,2)	<0,001
	ПД, мм рт. ст.	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	47,0 (47,0-50,0)	55,5 (52,2-58,7)	0,001
Корейская	САД, мм рт. ст.	M±SD	125,6±17,0	142,6±16,9	0,009
		95% ДИ	120,2-131,0	128,8-156,3	
	ДАД, мм рт. ст.	M±SD	76,1±10,3	92,2±10,6	<0,001
		95% ДИ	72,8-79,3	83,6-100,9	
ПД, мм рт. ст.	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	46,0 (41,0-54,0)	51,0 (43,0-52,0)	0,536	

<sup>a</sup> ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое давление, САД – систолическое артериальное давление.

Таблица 3

Распространенность диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) в зависимости от массы тела

Этническая группа	Показатель <sup>а</sup>	Представление данных	ДДЛЖ		р
			нет	есть	
Европейская	ИМТ	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	26,8 (23,3-29,4)	27,3 (26,9-28,0)	0,340
	ОТ, см	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	85,0 (78,0-94,0)	93,0 (92,2-97,5)	0,064
Корейская	ИМТ	M±SD	25,3±3,6	28,7±1,9	<0,001
		95% ДИ	24,1-26,4	27,1-30,2	
	ОТ, см	M±SD	82,7±9,7	95,1±3,0	<0,001
		95% ДИ	79,6-85,8	92,6-97,6	

<sup>а</sup> ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии.

Таблица 4

Зависимость между показателями глобальной сократимости ЛЖ и уровнем артериального давления и состоянием питания

Этническая группа	Показатель <sup>а</sup>		Глобальная сократимость ЛЖ, %		р
			M±SD	95% ДИ	
Европейская	САГ	нет	20,3±2,2	19,5-21,1	0,656
		есть	20,8±3,3	17,5-25,1	
	ДАГ	нет	20,3±2,2	19,6-21,1	0,603
		есть	21,0±4,0	15,3-26,6	
	Ож	нет	20,6±2,5	19,7-21,5	0,313
		есть	19,6±2,1	17,4-21,7	
Корейская	САГ	нет	20,9±2,7	20,0-21,8	0,05
		есть	18,6±2,1	17,4-19,9	
	ДАГ	нет	20,9±2,5	20,1-21,7	<0,001
		есть	17,8±2,0	16,3-19,2	
	Ож	нет	20,6±2,6	19,8-21,4	0,017
		есть	18,0±2,5	15,5-20,6	

<sup>а</sup> ДАГ – диастолическая артериальная гипертензия, Ож – ожирение, САГ – систолическая артериальная гипертензия.

и ожирения глобальная продольная деформация ЛЖ значимо уменьшалась. У европейцев же при наличии артериальной гипертензии изменений сократимости ЛЖ не установлено (табл. 4). Среди представителей корейской этнической группы также зарегистрированы значимые взаимосвязи между снижением глобальной сократимости ЛЖ и повышением уровня артериального давления, индекса массы тела и окружности талии. В «европейской группе» подобные взаимосвязи не обнаружены (табл. 5). В отличие от показателей глобальной деформации миокарда фракция выброса ЛЖ в обеих этнических группах не продемонстрировала какой-либо зависимости от проанализированных факторов сердечно-сосудистого риска (табл. 6).

## Обсуждение полученных данных

В ходе исследования функционального состояния миокарда у условно-здоровой популяции лиц молодого возраста корейской и европейской этнической принадлежности, объединенных территорией

Таблица 5

Корреляция показателей глобальной сократимости ЛЖ и артериального давления и состояния питания

Этническая группа	Показатель <sup>а</sup> , сравнимый с ГСЛЖ	Характеристика корреляции (по Пирсону)		
		r <sub>xy</sub> /ρ	Теснота связи <sup>б</sup>	р
Европейская	САД	0,125	Слабая	0,440
	ДАД	0,133	Слабая	0,415
	ИМТ	-0,079	Отсутствует	0,629
	ОТ	0,021	Отсутствует	0,897
Корейская	САД	-0,476	Умеренная	<0,001
	ДАД	-0,478	Умеренная	<0,001
	ИМТ	-0,440	Умеренная	0,001
	ОТ	-0,565	Заметная	<0,001

<sup>а</sup> ГСЛЖ – глобальная сократимость левого желудочка, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление.<sup>б</sup> По шкале Чеддока.

Таблица 6

Корреляция показателей фракции выброса ЛЖ и артериального давления и состояния питания

Этническая группа	Показатель <sup>а</sup> , сравнимый с ФВЛЖ	Характеристика корреляции (по Пирсону)		
		r <sub>xy</sub> /ρ	Теснота связи <sup>б</sup>	р
Европейская	САД	0,218	Слабая	0,176
	ДАД	0,211	Слабая	0,192
	ИМТ	-0,041	Отсутствует	0,801
	ОТ	0,209	Слабая	0,195
Корейская	САД	-0,289	Слабая	0,054
	ДАД	-0,298	Слабая	0,115
	ИМТ	-0,164	Слабая	0,388
	ОТ	-0,220	Слабая	0,125

<sup>а</sup> ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.<sup>б</sup> По шкале Чеддока.

проживания, без достоверных различий в пищевых привычках и факторах сердечно-сосудистого риска диастолическая дисфункция ЛЖ установлена в 33 и 41 % случаев (p=0,9), что было ожидаемо связано

с повышением артериального давления. В отличие от европейцев, у лиц корейской этнической группы при диастолической дисфункции ЛЖ индекс массы тела и окружность талии оказались достоверно выше, чем без этой дисфункции. Вероятно, более частое выявление диастолической дисфункции ЛЖ среди этнических корейцев с более высоким индексом массы тела связано с эпигенетическими особенностями воздействия адипокинов, в частности лептина, на жесткость миокарда. В более ранних исследованиях мы находили различия в содержании адипокинов и показателях избыточной жесткости аорты именно у лиц корейской этнической принадлежности [9].

Глобальная деформация миокарда признается большинством специалистов наиболее достоверно воспроизводимым показателем, исключающим субъективные ошибки при оценке систолической функции ЛЖ и позволяющим количественно оценить функцию сердца [10]. Последнее время для диагностики поражений миокарда все чаще используется методика speckle-tracking [10–12]. Согласно клиническим рекомендациям, этот метод предназначен для оценки доклинического поражения миокарда и при риске развития хронической сердечной недостаточности, в т.ч. с сохранной фракцией выброса ЛЖ [13]. Полученные нами данные демонстрируют снижение глобальной сократимости ЛЖ среди лиц корейской этнической группы в данной возрастной категории по сравнению с европейской этнической группой с теми же факторами риска (в то время как фракция выброса ЛЖ, оцененная по Simpson, была не изменена).

Наибольший интерес, с нашей точки зрения, вызывает связь показателей глобальной деформации миокарда с факторами сердечно-сосудистого риска. У европейцев такая зависимость отсутствует, как от показателей артериального давления, так и от показателей состояния питания. В то же время у молодых представителей корейской этнической группы со снижением глобальной деформации ЛЖ достоверно чаще встречаются повышенные цифры систолического и диастолического артериального давления, индекса массы тела и окружности талии. Несмотря на то, что фракция выброса ЛЖ в обеих группах находилась в пределах референсных значений, мы попытались проанализировать возможную ее связь с факторами сердечно-сосудистого риска. Как и ожидалось, результат подтвердил отсутствие такой зависимости.

Интересно, что общепопуляционные показатели глобальной деформации ЛЖ у корейцев Приморского края оказались сопоставимыми с показателями, полученным в ходе многоцентрового исследования, проведенного на территории республики Южная Корея [14]. По данным литературы, среди азиатов, в частности среди китайской популяции, появление избыточной массы тела, особенно при увеличении окружности талии, приводит к более раннему нарушению функции ЛЖ, что может указывать на эпигенетические особенности

реакции систолической функции этого отдела сердца на те или иные факторы риска [15]. Таким образом, изучение фенотипических характеристик способствует формированию представлений о генетическом разнообразии представителей популяции, проживающих на одной территории.

#### Заключение

Наше исследование показывает, что одни и те же факторы риска в разной степени влияют на функциональное состояние миокарда у лиц различных этнических групп уже в молодом возрасте. В частности, наличие диастолической дисфункции ЛЖ среди корейцев связано не только с повышением уровня артериального давления, но и с избыточной массой тела. Для выявления доклинического поражения миокарда у лиц корейской этнической принадлежности с артериальной гипертензией и избыточной массой тела показан мониторинг глобальной продольной деформации ЛЖ сердца. Полученные данные свидетельствуют о необходимости более строгой коррекции факторов сердечно-сосудистого риска у данной категории населения. Планируемое дальнейшее проспективное наблюдение позволит оценить вклад ряда факторов риска в сердечно-сосудистую заболеваемость среди корейской популяции, проживающей на территории Приморского края, и сформулировать персонализированные рекомендации для оценки сердечно-сосудистого риска у представителей различных этнических групп.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств

#### Литература / References

1. Электронный ресурс Федеральной службы государственной статистики. Здравоохранение. [Electronic resource of the Federal State Statistic Service: Public Health (In Russ).] URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (Accessed 1 January 2020).
2. Ssentongo P, Ssentongo AE, Heilbrunn ES. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238215. doi: 10.1371/journal.pone.0238215
3. Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):25–34. [Boitsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale and design the study. *Preventive Medicine*. 2013;16(6):25–34 (In Russ).]
4. Шальнова С.А., Драпкина О.М. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2602. [Shalnova S, Drapkina O. Contribution of the ESSE-RF study to preventive healthcare in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2602 (In Russ).] doi:10.15829/1728-8800-2020-2602

5. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. Кардиоваскулярная профилактика. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7–122. [Boitsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG. Cardiovascular Prevention 2017. National Guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7–122 (In Russ).]
6. Богданов Д.Ю., Невзорова В.А., Шуматов В.Б., Кондрашова Е.А., Шестопалов Е.Ю. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц европейской и корейской этнических групп, проживающих на территории Приморского края. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):2284. [Bogdanov DYu, Nevzorova VA, Kondrashova EA. Risk factors for cardiovascular disease in ethnic Europeans and Koreans living in the Primorsky Krai. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):2284. (In Russ.)] doi: 10.15829/1728-8800-2020-1-2284
7. Мулерова Т.А., Огарков М.Ю., Янкин А.Ю., Филимонов Е.С., Груздева О.В., Цыганкова Д.П., Барабаш О.Л. Влияние этнического фактора на поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии у населения Горной Шории. *Кардиологический вестник*. 2016;3(11):40–9. [Mulerova TA, Ogarkov MYu, Yankin AYu., Filimonov ES, Gruzdeva OV, Tsygankova DP, Barabash OL. Ethnic influence factor on-organ damage in hypertension in the population of Mountain Shoria. *Russian Cardiology Bulletin*. 2016; №3(11):40–9 (In Russ).]
8. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Бергамбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6):8–158. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Bergambekova YuL, Vasyuk YuA, Garganeeva AA, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6):8–158 (In Russ).]
9. Бродская Т.А., Репина Н.И., Невзорова В.А. Этнические различия жесткости аорты и адипокинового обмена у лиц с артериальной гипертензией: значение в профилактике кардиоваскулярного риска. *CardioСоматика*. 2019;10(2):13–4 [Brodskey TA, Repina NI, Nevzorova VA. Ethnic differences in aortic stiffness and adipokine metabolism in persons with arterial hypertension: Importance in prevention cardiovascular risk. *CardioSomatika*. 2019;10(2):13–4 (In Russ).]
10. Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(2): 248–55. [Nikiforov VS, Nikishchenkova IV. Modern possibilities of speckle tracking echocardiography in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017; 13(2):248–55 (In Russ).]
11. Абрамова Э.Г. Спекл-трекинг эхокардиография при артериальной гипертензии. *Практическая медицина*. 2018;1:69–73. [Abramova EG. Speckle tracking echocardiography during arterial hypertension. *Practical Medicine*. 2018;1:69–73 (In Russ).]
12. Вдовенко Д.В., Либис Р.А. Оценка функционального состояния левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2019;2:26–30. [Vdovenko DV, Libis RA. Assessment of the functional state of left heart in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;2:26–30 (In Russ).]
13. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсация (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S): 8–158. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: Chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158 (In Russ).]
14. Na JO. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography in normal korean population: Is now to start using in routine clinical practice? *J Cardiovasc Ultrasound*. 2016;24(4):270–1.
15. Lin JL, Sung KT, Su CH. Cardiac structural remodeling, longitudinal systolic strain, and torsional mechanics in lean and nonlean dysglycemic chinese adults. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(5):e007047. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007047

УДК 616-002.5-053.2-084

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-43-46

## Мониторинг профилактического лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией

О.Д. Баронова, Н.Н. Моисеева, В.С. Одинец

*Краевой клинический противотуберкулезный диспансер, Ставрополь, Россия*

**Цель** – оценить эффективность профилактического лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией по динамике пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). **Материал и методы.** У 388 детей в возрасте от 2 до 17 лет с положительными результатами пробы с АТР, получивших курс профилактического лечения, проведен ретроспективный анализ анамнеза жизни, эпидемического анамнеза и результатов спиральной компьютерной томографии органов грудной полости. Изучена динамика результатов пробы с АТР через один и два года наблюдения. **Результаты.** Скрининг с использованием иммунодиагностики и последующее проведение спиральной компьютерной томографии детям с положительным результатом кожных проб позволяет выявлять латентную туберкулезную инфекцию и минимальные посттуберкулезные изменения. Среди детей с гиперергической реакцией на иммунологическую пробу кальцинаты размером до 5 мм в лимфоузлах и легких встречались достоверно чаще. Через два года после профилактического лечения у 30,9% детей с нормергической реакцией на АТР отмечена конверсия проб из положительных в отрицательные, а также уменьшение среднего размера кожных папул с 11,3 до 5,4 мм. В группе детей с гиперергическими результатами пробы с АТР после химиотерапии определялось уменьшение среднего размера папул с 15,6 до 7,2 мм. В этой группе также регистрировалось снижение числа гиперергических проб (до 8,6%) через два года наблюдения. **Заключение.** Ежегодный мониторинг результатов пробы с АТР может использоваться для оценки эффективности профилактического лечения латентной туберкулезной инфекцией среди детей и подростков.

**Ключевые слова:** дети, аллерген туберкулезный рекомбинантный, латентная туберкулезная инфекция, профилактическое лечение

Поступила в редакцию 25.12.2020. Получена после доработки 03.02.2021. Принята к печати 16.04.2021

**Для цитирования:** Баронова О.Д., Моисеева Н.Н., Одинец В.С. Мониторинг профилактического лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;2:43–6. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-43-46

**Для корреспонденции:** Баронова Ольга Дмитриевна – канд. мед. наук, заместитель главного врача ККПТД по медицинской помощи в амбулаторных условиях (355019, г. Ставрополь, ул. Достоевского, 56); ORCID: 0000-0002-2350-4418; e-mail: baronova\_stav@mail.ru

## Monitoring of preventive treatment of children having latent tuberculosis infection

O.D. Baronova, N.N. Moiseeva, V.S. Odinets

*Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Stavropol, Russia*

**Objective:** To estimate the effectiveness of preventive treatment for children having latent tuberculosis infection according to the dynamics of the recombinant tuberculosis allergen (RTA) test. **Methods:** The retrospective analysis of the life anamnesis, epidemic anamnesis and the results of the helical computed tomography of the thoracic organs was carried out among 388 children from 2 to 17 years old with positive RTA test results who got preventive treatment course. The dynamics of the RTA test results were studied after one and two years of treatment. **Results:** Screening using immunodiagnosics and the following helical computed tomography for children having positive results of the skin test allows to reveal latent tuberculosis infection and minimal post-tuberculous changes. Dense calcium up to 5 mm in lymph nodes and lungs were observed more often among children having hyperergic reaction on immunological test. After two years of preventive treatment among 30.9% of children having normergic reaction on RTA the test conversion from positive to negative, and also the decrease of the average size of the of skin papules from 11.3 to 5.4 mm was observed. Among children having hyperergic results of the RTA test a decrease of the average size of the papules from 15.6 to 7.2 mm was observed after chemotherapy. Among this group the decrease in the number of hyperergic tests (down to 8.6%) was registered two years after observation. **Conclusions:** Annual monitoring of the RTA tests results can be used to estimate the effectiveness of preventive treatment of the latent tuberculosis infection among children and adolescents.

**Keywords:** children, recombinant tuberculosis allergen, latent tuberculosis infection, preventive treatment

Received 25 December 2020; Revised 3 February 2021; Accepted 16 April 2021

**For citation:** Baronova OD, Moiseeva NN, Odinets VS. Monitoring of preventive treatment of children having latent tuberculosis infection. *Pacific Medical Journal.* 2021;2:43–6. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-43-46

**Corresponding author:** Olga D. Baronova, MD, PhD, Regional Clinical Tuberculosis Dispensary (56 Dostoevskogo St., Stavropol, 355019, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-2350-4418; e-mail: baronova\_stav@mail.ru

Стратегия ВОЗ по ликвидации туберкулеза включает в себя не только выявление новых случаев активного заболевания и их излечение, но и организацию профилактического лечения лиц с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) [1]. Профилактическое лечение ЛТИ у детей позволяет значительно снизить риск развития активного туберкулеза [2].

Внедрение в работу врачей-фтизиатров положений Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ЛТИ у детей в 2015 г. [3] позволило стандартизировать дозировки противотуберкулезных препаратов, схемы и длительность курса профилактической терапии с отказом от назначения одного препарата в очагах туберкулезной инфекции с лекарственной устойчивостью возбудителя. Совершенствование подходов к профилактическому лечению продолжается и в настоящее время.

Основным критерием медицинской эффективности профилактического курса лечения считается отсутствие случаев активного туберкулеза в течение двух лет после химиотерапии. По данным ряда авторов, к критериям эффективности профилактического лечения детей с ЛТИ относится динамика иммунологических проб и в первую очередь – пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) [4–9].

Цель настоящей работы – оценить эффективность профилактического лечения детей с ЛТИ по динамике пробы с АТР.

#### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 388 амбулаторных карт детей в возрасте от 2 до 17 лет без отставаний в физическом развитии, с положительными результатами пробы на АТР, наблюдавшихся на базе Краевого клинического противотуберкулезного диспансера (Ставрополь) в 2015–2018 гг. Изучены сведения о наличии контакта с больными туберкулезом, о сопутствующих заболеваниях, оценены результаты клинико-лабораторных исследований и спиральной компьютерной томографии органов грудной полости. Во всех случаях, вошедших в исследование, признаков активного туберкулеза и ВИЧ-инфекции не найдено.

Условием включения в выборку было прохождение полного курса профилактического лечения ЛТИ. Его эффективность оценивалась на протяжении двух лет по отсутствию случаев активного туберкулеза. Также была изучена динамика иммунологических проб через один и два года после курса терапии противотуберкулезными препаратами.

Пациенты условно были разделены на две группы: 1-я группа – 178 детей (в т.ч. 100 мальчиков – 56,2%) с положительным результатом пробы с АТР: наличие инфильтрата (папулы) любого размера, но не более 15 мм;

2-я группа – 210 детей (в т.ч. 131 мальчик – 62,4%) с гиперергическим результатом пробы с АТР: размер

инфильтрата 15 мм и более, везикуло-некротическая реакция независимо от размера (с лимфангитом или без него).

Клиника ЛТИ на данном материале не проявлялась симптомами интоксикации и воспалительными изменениями в анализе крови. Индекс массы тела находился в диапазоне 18,5–25 единиц у 173 детей (97,2%) из 1-й и у 208 детей (99%) – из 2-й группы.

Статистическую обработку материала проводили в программе Microsoft Excel 2013. Использовали методы описательной статистики с определением средних с их стандартными отклонениями ( $M \pm SD$ ), вычислением 95% доверительного интервала (95% ДИ). Оценку связи между количественными данными проводили с использованием критерия  $\chi^2$ . Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

#### Результаты исследования

Среди детей, взятых в исследование, невакцинированным против туберкулеза оказался только один ребенок (0,003%). Сформированный поствакцинальный знак обнаружен у 150 детей 1-й группы (84,3%, 95% ДИ: 78,7–88,8%) и 159 детей 2-й группы (75,7%, 95% ДИ: 69,8–80,9%):  $\chi^2=4,3$ ,  $p>0,05$ .

Сопутствующая патология зарегистрирована у 85 человек из 1-й (47,8%) и у 127 человек (60,5%) из 2-й группы: 95% ДИ – 40,8–54,8% и 54,0–66,7%, соответственно,  $\chi^2=6,3$ ,  $p>0,05$ . Здесь чаще встречались заболевания верхних дыхательных путей (хронический тонзиллит, аденоиды и др.), глистные инвазии и атопический дерматит. Бронхиальная астма, сахарный диабет 1-го типа и болезни желудочно-кишечного тракта регистрировались в единичных случаях.

Доли детей из контакта с больными туберкулезом были приблизительно одинаковы в обеих группах: 32,6 и 34,2%, соответственно. При этом контакт с бактериовыделителями в 1-й группе был установлен в 43 из 58 случаев (74,1%), а во 2-й группе – в 59 из 72 случаев (81,9%): 95% ДИ – 62,8–83,3 и 72,7–88,9%, соответственно,  $\chi^2=0,8$ ,  $p>0,05$ . Семейный характер контакта определен у 45 детей из 1-й группы (77,6%) и у 61 ребенка из 2-й группы (84,7%): 95% ДИ – 66,6–86,1 и 75,9–91,1%, соответственно,  $\chi^2=0,7$ ,  $p>0,05$ .

При спиральной компьютерной томографии органов грудной полости в 1-й группе кальцинаты выявлены у семи человек (3,9%): в четырех случаях были поражены внутригрудные лимфатические узлы, в трех – легочная ткань; средний размер кальцинатов составил  $3,7 \pm 0,7$  мм. Во 2-й группе кальцинаты визуализированы у 45 детей (21,4%): чаще поразились внутригрудные лимфатические узлы – 31 случай при среднем размере очагов  $4,1 \pm 0,4$  мм. Таким образом, значимо чаще кальцинаты определялись у детей с гиперергической пробой на АТР: ДИ – 2,0–7,2 и 16,5–27,1%, соответственно,  $\chi^2=25,4$ ,  $p<0,001$ .

Таблица 1

## Результаты иммунодиагностики в 1-й группе наблюдения

Этап наблюдения	Результат иммунодиагностики (n=178)									Размер папулы (M±SD), мм
	отрицательный			сомнительный			положительный			
	абс.	М, %	95% ДИ, %	абс.	М, %	95% ДИ, %	абс.	М, %	95% ДИ, %	
Изначально	0	–	–	0	–	–	178	100,0	–	11,3±2,3
Через год	29	16,3*	11,7–21,0	8	4,5	2,3–7,9	141	79,2	73,1–84,4	7,4±1,1
Через два года	55	30,9*	24,7–37,7	11	6,2	3,5–10,1	112	62,9*	56,0–69,5	5,4±0,4

\* Разница с предыдущим этапом статистически значима (p<0,001).

Таблица 2

## Результаты иммунодиагностики во 2-й группе наблюдения

Этап наблюдения	Результат иммунодиагностики (n=210)									Размер папулы (M±SD), мм
	отрицательный			сомнительный			положительный			
	абс.	М, %	95% ДИ, %	абс.	М, %	95% ДИ, %	абс.	М, %	95% ДИ, %	
Изначально	0	–	–	0	–	–	210	100,0	–	15,6±4,9
Через год	4	1,9	0,8–4,1	95	45,2*	38,8–51,8	111	52,9*	46,3–59,3	9,4±2,7
Через два года	15	7,1*	4,4–10,9	177	84,3*	79,2–88,5	18	8,6*	5,5–12,6	7,2±3,6

\* Разница с предыдущим этапом статистически значима (p<0,001).

Все дети в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [3] получали профилактическую терапию двумя противотуберкулезными препаратами. Длительность курса составила 3–6 месяцев. В условиях туберкулезного санатория лечились 87 человек из 1-й (48,9 %) и 142 ребенка из 2-й группы (67,6 %): ДИ – 41,9–55,9 и 61,3–73,5 %, соответственно,  $\chi^2=14$ , p<0,001. При организации профилактического лечения детям из контакта с больными туберкулезом приоритет отдавался туберкулезному санаторию (с целью изоляции от очага инфекции). Кроме специфической терапии, проводилась санация очагов хронической инфекции, достигалось излечение или стабилизация сопутствующих заболеваний.

Динамическое наблюдение за результатами иммунодиагностики у детей 1-й группы показало ежегодное уменьшение среднего размера пробы с АТР. Через два года конверсия положительных проб в отрицательные наблюдалась у каждого третьего ребенка. Случаев нарастания чувствительности не зарегистрировано, локальные формы туберкулеза среди представителей этой группы не выявлены (табл. 1).

Хотя после профилактического лечения и во 2-й группе наблюдалось ежегодное достоверное уменьшение числа детей с гиперергическими реакциями, проба в большинстве случаев оставалась положительной, а доля наблюдений с конверсией гиперергической пробы в отрицательную к концу второго года не превышала 7,1 %. Почти у каждого десятого ребенка из 2-й группы гиперергическая реакция сохранялась в течение двух лет (табл. 2). Этим детям назначались повторное клинико-лабораторное обследование, включавшее спиральную компьютерную томографию органов грудной полости, и в одном случае, у ребенка 11 лет, была

диагностирована активная форма инфекции: очаговый туберкулез 8-го сегмента левого легкого.

## Обсуждение полученных данных

В проведенном исследовании не установлено значимых различий в группах сравнения по поло-возрастной структуре, эпидемическому анамнезу, частоте сопутствующей патологии и результатам клинико-лабораторных исследований. Среди детей с положительным результатом иммунодиагностики пост-туберкулезные изменения встречались достоверно реже, чем в группе детей с гиперергической пробой с АТР. Результаты мониторинга среднего размера папул свидетельствуют о ежегодном снижении чувствительности иммунологических проб после профилактического лечения.

Конверсия положительных результатов проб с АТР в отрицательные после двух лет наблюдения отмечалась у 30,9 % детей 1-й группы и 7,1 % детей 2-й группы. Как благоприятную тенденцию можно обозначить значительное снижение числа гиперергических проб через один и два года наблюдения, так как вероятность возникновения активного туберкулеза среди детей с гиперчувствительностью к туберкулинам остается высокой. По результатам проведенного анализа можно заключить, что эффективность профилактического курса лечения была выше среди детей с нормергической реакцией на АТР.

## Выводы

1. Мониторинг результатов пробы с АТР может использоваться для оценки эффективности профилактического лечения среди детей и подростков.

2. При отсутствии положительной динамики пробы с АТР (особенно при гиперергической реакции) у детей сохраняется высокий риск развития активного туберкулеза.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств

#### Литература / References

1. Равилоне М.К., Коробицын А.А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 94(11):7–15. [Raviglione MC, Korobitsyn AA. End TB – the new WHO strategy in the SDG era, and the contributions from the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(11):7–15 (In Russ).]
2. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. ВОЗ, 2015. [Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO; 2015 (In Russ).] URL: [https://www.who.int/tb/publications/tbi\\_document\\_page/ru](https://www.who.int/tb/publications/tbi_document_page/ru) (Accessed 18 December 2020).
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М.: Здоровье человека, 2015. [Federal clinical guidelines for diagnosis and latent tuberculosis infection in children. Moscow: Human Health; 2015 (In Russ).]
4. Аксенова В.А. Клевно Н.И., Казаков А.В., Гордина А.В., Фатыхова Р.Х. Превентивная химиотерапия у детей из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(6):36–43. [Aksenova VA, Klevno NI, Kazakov AV, Gordina AV, Fatykhova RK. Preventive chemotherapy in children exposed to multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(6):36–43 (In Russ).]
5. Баронова О.Д., Аксенова В.А., Клевно Н.И., Одинец В.С. Латентная туберкулезная инфекция среди студентов, обучающихся в высших учебных заведениях. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(3):27–31. [Baronova OD, Aksenova VA, Klevno NI, Odinets VS. Latent tuberculosis infection among university students. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(3):27–31 (In Russ).]
6. Поддубная Л.В., Панина Т.А., Бардин В.И. Профилактическое лечение детей и подростков из групп риска по заболеванию туберкулезом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;12(1):133–5. [Poddubnaya LV, Panina TA, Bardin VI. A preventive treatment of children and adolescent with a high risk for tuberculosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013;12(1):133–5 (In Russ).]
7. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(8): 63–74. [Kudlay DA. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(8):63–74 (In Russ).]
8. Каминский Г.Д., Кудлай Д.А., Панова А.Е., Паролина Л.Е., Перегудова А.Б., Пшеничная Н.Ю. и др. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез: практическое руководство / под ред. И.А. Васильевой. М., 2020. [Kaminsky GD, Kudlay DA, Panova AE, Parolina LE, Peregudova AB, Pshenichnaya NY, et al. *Medical tactics in the detection, diagnosis and prevention of co-infection with HIV and tuberculosis. A practical guide*. Moscow; 2020 (In Russ).] URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970457207.html> (Accessed 18 December 2020).
9. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(3):121–9. [Kudlay DA, Starshinova AA, Dovgalyuk IF. Recombinant tuberculosis allergen: 10 years of experience with the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data). *Pediatrics na GN Speransky*. 2020; 99(3):121–9 (In Russ).]

УДК 616.831-005.1-06:616.321-008.17-072.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-47-51

## Диагностическая ценность предикторов «немой аспирации» у пациентов с умеренной степенью дисфагии в остром периоде ишемического инсульта

А.С. Фадеева, А.С. Палеха, Е.Ю. Шестопалов, Ю.А. Кокорина

Владивостокская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия

**Цель:** определение диагностической ценности предикторов «немой аспирации» с помощью фиброларингоскопии у пациентов с умеренной степенью дисфагии в остром периоде ишемического инсульта. **Материал и методы.** Обследованы 50 пациентов в остром периоде ишемического инсульта: 28 женщин и 22 мужчины, средний возраст 68,3 года. Наличие и тяжесть дисфагии определяли по трехглотковой пробе с последующим обследованием и оценкой степени нарушения глотания по шкале MASA. Фиброларингоскопия выполнялась на 2–3-и сутки после мозговой катастрофы. **Результаты.** По результатам эндоскопического обследования аспирация диагностирована у 24 человек. Наиболее частыми предикторами «немой аспирации» оказались: грубая оральная апраксия (58%), неадекватны (аномальный) произвольный кашель (54%) и афония (45%). **Заключение.** Своевременное выявление предикторов «немой аспирации» у пациентов с ишемическим инсультом, позволяет диагностировать тяжелую степень дисфагии и предупредить тяжелые респираторные осложнения.

**Ключевые слова:** инфаркт мозга, дисфагия, немая аспирация, предикторы, фиброларингоскопия

Поступила в редакцию 06.03.2021. Получена после доработки 13.03.2021. Принята к печати 06.05.2021

**Для цитирования:** Фадеева А.С., Палеха А.С., Шестопалов Е.Ю., Кокорина Ю.А. Диагностическая ценность предикторов «немой аспирации» у пациентов с умеренной степенью дисфагии в остром периоде ишемического инсульта. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;2:47–51. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-47-51

**Для корреспонденции:** Фадеева Анастасия Сергеевна – заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ВКБ № 1 (690078, г. Владивосток, ул. Садовая, 22); ORCID: 0000-0002-9772-1241; e-mail: fadnas79@mail.ru

## The diagnostic value of silent aspiration predictors in patients with moderate degree of dysphagia in acute period of ischemic stroke

A.S. Fadeeva, A.S. Paleha, E.Y. Shestopalov, Y.A. Kokorina

Vladivostok Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia.

**Objective:** Defining diagnostic value of “silent aspirations” predictors using fibrolaryngoscopy among patients having mild degree of the dysphagia during the acute phase of the ischemic stroke. **Methods:** 50 patients were examined during severe stroke period: 28 women and 22 men, average age was 68.3 years. The presence and the severity of dysphagia were defined using three-pharyngeal sample with the following examination and estimate of the swallowing disorder by the MASA scale. Fibrolaryngoscopy was performed on the 2<sup>nd</sup> or 3<sup>rd</sup> day after brain damage. **Results:** Aspiration was diagnosed among 24 patients using endoscopic examination results. The most frequent “silent aspiration” predictors turned out to be: rough oral apraxia (58%), inadequate (abnormal) random cough (54%) and aphonia (45%). **Conclusions:** Timely detection of “silent aspiration” predictors among patients having ischemic stroke allows diagnosing severe dysphagia phase and preventing serious respiratory complications.

**Keywords:** stroke, dysphagia, silent aspiration, predictors, fibrolaryngoscopy

Received 6 March 2021; Revised 13 March 2021; Accepted 6 May 2021

**For citation:** Fadeeva AS, Paleha AS, Shestopalov EY, Kokorina YA. The diagnostic value of silent aspiration predictors in patients with moderate degree of dysphagia in acute period of ischemic stroke. *Pacific Medical Journal.* 2021;2:47–51. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-47-51

**Corresponding author:** Anastasiya S. Fadeeva, MD, head of the Intensive Care Department for Patients with Acute Cerebrovascular Accident, Vladivostok Clinical Hospital No. 1 (22 Sadovaya St., Vladivostok, 690078, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-9772-1241; e-mail: fadnas79@mail.ru

Инсульт – одна из важных медико-социальных проблем современного общества, что обусловлено его высокой частотой в структуре заболеваемости и смертности населения. По экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения, инсульт занимает второе место в мире среди причин смерти от болезней. По данным официальной статистики, в РФ ежегодно регистрируется более 400 тыс. случаев инсульта.

Доля острых нарушений мозгового кровообращения в структуре общей смертности населения составляет у нас 21,4%. В острый период инсульта летальность достигает 35%, и к первому году с момента его развития умирают 50% больных [1]. Более 90% выживших в первый год после инсульта становятся инвалидами, а 20% из них нуждаются в постоянной посторонней помощи [2, 3].

Одним из наиболее грозных, инвалидизирующих осложнений острых нарушений мозгового кровообращения считается нарушение глотания. Дисфагия значительно ухудшает прогноз и затрудняет реабилитацию. Нейрогенная дисфагия встречается у 25–65 % пациентов с инсультом. Летальность среди таких больных составляет 20–40 %. Дисфагия приводит к таким осложнениям, как дегидратация, аспирационная пневмония, нарушение питания. По данным ряда исследований, аспирационная пневмония в остром периоде инсульта возникает в 38–70 % наблюдений. Риск пневмонии у пациентов с инсультом и дисфагией в три раза выше чем у лиц без дисфагии [4–6].

Выявление дисфагии на ранней стадии позволяет предотвратить ее осложнения. До начала энтеральной терапии необходимо оценить функцию глотания. Эта оценка включает в себя скрининг, осмотр пациента неврологом и логопедом, инструментальные методы. Скрининг глотания проводится средним медицинским персоналом сразу при госпитализации – «трехглотковая проба». Невролог и логопед определяют состояние мягкого неба в покое и во время фонации, исследуют небный и глоточный рефлекс. Для более точной диагностики дисфагии используются инструментальные методы: рентгенологические, эндоскопические, электромиографические. В медико-логопедическое обследование помимо осмотра входит качественная и количественная оценка функции глотания по шкале MASA (Mann Assessment of Swallowing Ability – оценка способности глотания по Манну), которая позволяет определить наличие и степень тяжести дисфагии, ее вероятный патофизиологический механизм, фазу нарушения глотания, риск аспирационных осложнений.

Явные симптомы аспирации могут включать кашель во время еды или питья, изменения голоса. «Немая аспирация» характеризуется отсутствием кашля, поперхивания или другой симптоматики при попадании частичек пищи ниже уровня истинных голосовых связок. Это может быть связано со снижением чувствительности дыхательных путей, при которой кашлевой рефлекс не возникает [7, 8]. Более того, отсутствие критики к своему состоянию может ухудшить понимание пациентом имеющихся симптомов. От 40 до 67 % больных с дисфагией имеют «немую аспирацию», что затрудняет своевременную диагностику [4].

Риск аспирации можно считать высоким, если присутствуют два и более клинических признака из нижеперечисленных: кашель после глотка, изменения голоса после глотка, снижение оксигенации крови после глотка на 1–2 % и более, снижение или отсутствие глоточного и небного рефлексов, дизартрия и дисфония [7, 9]. По мнению R. Martino et al. [10] и R. Miller et M.E. Groher [11], важно также выделять и другие не столь очевидные признаки: неадекватный или аномальный произвольный кашель, отсутствие или невозможность оценки кашлевого рефлекса,

апраксия, афония. При первичном осмотре тяжелое нарушение фарингеальной фазы глотания определяется не всегда. В таких случаях назначаются дополнительные обследования. Одним из наиболее информативных методов выявления «немой аспирации» и расстройств глотания считается эндоскопический: фиброларингоскопия позволяет оценить положение надгортанника и объем его движений, чувствительность слизистой оболочки и визуализировать затекание слюны в трахею [4]. При эндоскопическом исследовании используются две шкалы: шкала оценки аспирации в соответствии с критериями Rosenbek и федеральная эндоскопическая шкала оценки тяжести дисфагии.

По данным литературы, наиболее часто встречающимися признаками «немой аспирации» считаются сниженный уровень оксигенации крови (при пульсоксиметрии), снижение или отсутствие глоточного и небного рефлексов, афония, кашель или удушье после глотка, неадекватный (аномальный) произвольный кашель, отсутствие кашлевого рефлекса или невозможность его оценки, грубая оральная апраксия, изменение голоса после глотка, дизартрия, дисфония.

Цель настоящего исследования: определение диагностической ценности предикторов «немой аспирации» с помощью фиброларингоскопии у пациентов с умеренной степенью дисфагии в остром периоде ишемического инсульта (ИИ).

---

#### Материал и методы

---

В исследование было включено 50 пациентов (28 женщин и 22 мужчины, средний возраст – 68,3 года) в остром периоде ИИ. Инсульт локализовался в зоне кровоснабжения левой и правой средних мозговых артерий (32 и 13 случаев, соответственно) и в вертебро-базиллярном бассейне (5 случаев). Учитывая, что у 14 человек наблюдалась афазия, измерение уровня сознания проводилось по шкале FOUR (Full Outline of Un Responsiveness – полный обзор невосприимчивости): средняя оценка составила 14,5 балла, что соответствовало легкому оглушению. Тяжесть неврологического дефицита определялась по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – шкала инсульта Национального института здоровья), полученное среднее значение (12,9 балла) соответствовало тяжелой степени. Предикторы аспирации были найдены во всех случаях (рис. 1), что и определило показания к фиброларингоскопии и расширенному логопедическому обследованию с оценкой степени нарушения глотания по шкале MASA на вторые-третьи сутки после церебральной катастрофы.

Статистический анализ материалов исследования проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel 2010, данные представлены в абсолютных и относительных величинах, средние величины – в виде средней арифметической и ее средней ошибки

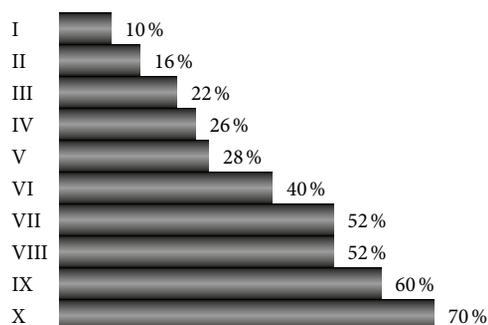


Рис. 1. Частота регистрации предикторов аспирации у пациентов с ИИ:

I – дисфония, II – отсутствие/невозможность оценки кашлевого рефлекса, III – афония, IV – неадекватный/аномальный произвольный кашель, V – грубая оральная апраксия, VI – дизартрия, VII – изменение голоса после глотка, VIII – кашель или удушье после глотка, IX – снижение уровня оксигенации крови, X – снижение/отсутствие глоточного или небного рефлексов.

(M±m). Для оценки статистической значимости различий использовали t-критерий Стьюдента. Различия между парными показателями считали достоверными при p≤0,05.

Результаты исследования

Средняя оценка по шкале MASA равнялась 144,9±12,3 балла – дисфагия умеренной тяжести. Отбор пациентов с умеренной степенью дисфагии был обусловлен тем, что у них при отсутствии явных признаков аспирации имелись ее предикторы (рис. 1). По результатам обследования пациентов условно разделили на две группы: 1-я группа – 26 человек без признаков аспирации, 2-я группа – 24 человека с эндоскопически подтвержденной аспирацией. Группы по всем показателям статистически значимо не различались (табл. 1).

По суммарной оценке при фиброларингоскопии в 1-й группе во всех наблюдениях определена умеренная степень дисфагии, что соответствовало результатам логопедического обследования по шкале MASA. В этой группе у 19 человек выявлена пенетрация на воде с кашлевым рефлексом, а у 7 пациентов пенетрация не выявлена, и они имели адекватный глоток. Во 2-й группе при фиброларингоскопии в 21 случае диагностирована тяжелая и в 3 – очень тяжелая степень дисфагии. Кашлевой рефлекс был сохранен у всех пациентов 1-й группы и полностью отсутствовал у представителей 2-й группы. Дизартрия

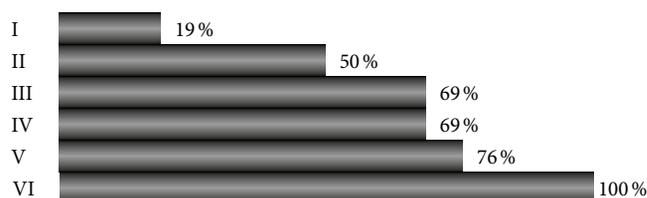


Рис. 2. Первая группа: предикторы «немой аспирации»:

I – дисфония, II – снижение уровня оксигенации крови, III – изменение голоса после глотка, IV – снижение/отсутствие глоточного и небного рефлексов, V – дизартрия, VI – кашель или удушье после глотка.

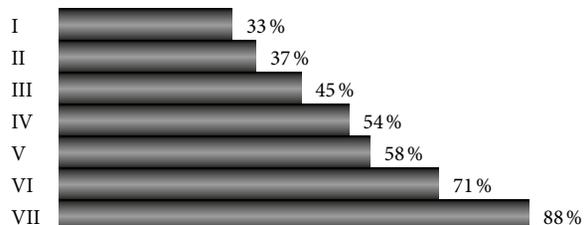


Рис. 3. Вторая группа: предикторы «немой аспирации»:

I – отсутствие/невозможность оценки кашлевого рефлекса, II – изменение голоса после глотка, III – наличие/невозможность оценки афонии, IV – неадекватный/аномальный произвольный кашель, V – грубая оральная апраксия, VI – снижение уровня оксигенации крови, VII – снижение/отсутствие глоточного и небного рефлексов.

и дисфония регистрировались только при умеренной дисфагии и отсутствовали при тяжелой. Кроме того в 1-й группе не встречались афония и грубая оральная апраксия. Хотя снижение уровня оксигенации крови чаще определялось при тяжелой дисфагии, в 1-й группе оно зарегистрировалось в половине наблюдений (рис. 2, 3).

Наличие большего количества предикторов дисфагии не указывало на обязательную аспирацию. В 1-й группе два предиктора отмечены у 7 человек, три – у 6, четыре – у 6, пять – у 11 и шесть – у 2 (табл. 2). Во 2-й группе по два предиктора имели 3 человека, по три – 6, по четыре – 8, по пять – 5 и по шесть – 2 (табл. 3).

Отсутствие кашлевого рефлекса и/или неадекватный (аномальный) произвольный кашель в сочетании с афонией и грубой оральной апраксией выявлены у 11 пациентов 2-й группы с тяжелой дисфагией, и не регистрировались в 1-й группе. При тяжелой дисфагии, как правило, обнаруживалось сочетание снижения уровня оксигенации крови с грубой оральной апраксией (7 человек), с афонией (4 человека), с изменением голоса после глотка (9 человек), с отсутствием кашлевого рефлекса (8 человек).

Таблица 1

Клиническая характеристика групп наблюдения

Группа	n	Возраст (M±m), лет	Пол (кол-во, абс.)		Бассейн поражения <sup>a</sup> (кол-во, абс.)			Оценка по шкалам <sup>b</sup> (M±m), баллы		
			жен.	муж.	ЛСМА	ПСМА	ВББ	FOUR	NIHSS	MASA
Первая	26	69,2±5,6	13	13	17	7	2	14,6±0,7	12,4±2,1	148,8±12,4
Вторая	24	67,5±8,5	15	9	15	6	3	14,4±0,5	13,5±2,3	140,6±12,3
p		>0,05	–			–		>0,05	>0,05	>0,05

<sup>a</sup> ЛСМА – левая средняя мозговая артерия, ПСМА – правая средняя мозговая артерия, ВББ – вертебро-базиллярный бассейн.

<sup>b</sup> FOUR – Full Outline of Un Responsiveness, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, MASA – Mann Assessment of Swallowing Ability.

Таблица 2

1-я группа: сводная таблица предикторов «немой аспирации»

№	Предикторы аспирации <sup>a</sup>									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
25										
26										
%	50	69	0	100	0	76	19	0	69	0

<sup>a</sup> I – снижение уровня оксигенации крови, II – снижение/отсутствие глоточного и небного рефлексов, III – отсутствие/невозможность оценки кашлевого рефлекса, IV – кашель/удушие после глотка, V – неадекватный (аномальный) произвольный кашель, VI – дизартрия, VII – дисфагия, VIII – глубокая оральная апраксия, IX – изменение голоса после глотка, X – афония/невозможность оценки.

## Обсуждение полученных данных

Кашлевой рефлекс регистрировался у всех представителей 1-й группы, а во 2-й группе отсутствовал. Основываясь на этом факте, можно предположить, что кашлевой рефлекс – защитный механизм, предотвращающий аспирацию. Снижение уровня оксигенации крови, определяемое при медико-логопедическом обследовании, нельзя считать специфичным: данный предиктор встречался не только при тяжелой дисфагии и аспирации, но и достаточно часто у пациентов со средней выраженностью дисфагии и отсутствием аспирации. Следует признать, что диагностическое значение имеют определенные предикторы, а не их количество. Так, отсутствие кашлевого рефлекса, афония, неадекватный (аномальный) произвольный кашель и грубая оральная апраксия встречались только у лиц с тяжелой дисфагией. Наиболее диагностически значимыми оказались сочетания специфических

Таблица 3

2-я группа: сводная таблица предикторов «немой аспирации»

№	Предикторы аспирации <sup>a</sup>									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
%	71	88	33	0	54	0	0	58	37	45

<sup>a</sup> I – снижение уровня оксигенации крови, II – снижение/отсутствие глоточного и небного рефлексов, III – отсутствие/невозможность оценки кашлевого рефлекса, IV – кашель/удушие после глотка, V – неадекватный (аномальный) произвольный кашель, VI – дизартрия, VII – дисфагия, VIII – глубокая оральная апраксия, IX – изменение голоса после глотка, X – афония/невозможность оценки.

предикторов: отсутствие кашлевого рефлекса, неадекватный произвольный кашель и грубая оральная апраксия зарегистрированы у 12,5 %, неадекватный произвольный кашель и грубая оральная апраксия – у 12,5 %, афония, грубая оральная апраксия и неадекватный произвольный кашель – у 41,6 % и афония в сочетании с грубой оральной апраксией – у 45,8 % пациентов с «немой аспирацией».

Также следует учитывать и так называемые неспецифические предикторы «немой аспирации»: изменения голоса после глотка, снижение уровня оксигенации крови и снижение/отсутствие глоточного рефлекса встретились в 37, 71 и 88 % случаев, соответственно. У лиц с тяжелой дисфагией эти симптомы могли сочетаться: снижение уровня оксигенации и изменения голоса после глотка, уменьшение уровня оксигенации, изменения голоса после глотка и снижение/отсутствие глоточного рефлекса. Хотя среди лиц с тяжелой дисфагией преобладали специфические симптомы (70,2 % случаев), неспецифические предикторы «немой аспирации» также встречались

достаточно часто (20,8%). Становится очевидным, что фиброларингоскопия в совокупности с медико-логопедическим обследованием позволяет более точно определить степень тяжести дисфагии в острой стадии ИИ. Своевременное выявление предикторов немой аспирации у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения позволяет диагностировать тяжелую степень дисфагии и тем самым предупредить респираторные осложнения.

#### Выводы

Снижение уровня оксигенации крови без сочетания с другими предикторами не может считаться специфической модальностью «немой аспирации» при остром нарушении мозгового кровообращения. Кашель после глотка у пациентов с ИИ относится к защитным механизмам и позволяет исключить «немую аспирацию» и, как следствие, – тяжелую дисфагию.

Грубая оральная апраксия, отсутствие кашля после глотка, неадекватный произвольный (аномальный) кашель и афония относятся к специфическим предикторам и свидетельствуют о «немой аспирации» в остром периоде мозговой катастрофы. Сочетание непродуктивного произвольного кашля с отсутствием адекватного кашлевого рефлекса можно расценивать как признак «немой аспирации» высокой степени значимости.

В неврологической клинике повышенное внимание необходимо уделять пациентам с ИИ, демонстрирующим в остром периоде снижение уровня оксигенации крови, грубую оральную апраксию, афонию и неадекватный (аномальный) произвольный кашель.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

#### Литература / References

1. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. *Инсульт. Пошаговая инструкция*. М.: Геотар Медиа, 2019. [Piradov MA, Maximova MY, Tanashyan MM. *Ischemic stroke. Step-by-step instructions*. Moscow: Geotar Media; 2019 (In Russ).]

2. Танащян М.М., Бердникович Е.С., Лагода О.В. Нарушения глотания в постинсультном периоде: новые подходы к лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):57–62. [Tanashyan MM, Berdnikovich ES, Lagoda OV. Post-stroke dysphagia: Novel treatment approaches. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2018;10(2):57–62 (In Russ).]
3. Пирадов М.А., Иллариошкин С.Н., Танащян М.М. *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей*. М.: АТМО, 2015. [Piradov MA, Illarioskius SN, Tanashyan MM. *Neurology in XXI century: Diagnostic, treatment and research technologies. Guidance for physicians*. Moscow: АТМО; 2015 (In Russ).]
4. Белкин А.А., Ершов В.И. Нарушение глотания при неотложных состояниях – постэкстубационная дисфагия. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;4:76–82. [Belkin AA, Ershov VI, Ivanova GE. Impairment of swallowing in urgent conditions – postextubation dysphagia. *Anesthesiology and Resuscitation*. 2018;4:76–82 (In Russ).]
5. Горячев А.С., Амосова Н.Н., Зуева Л.Н., Кирьянова Н.М. *Методы диагностики нарушений глотания и логопедическая работа на ранних этапах реабилитации нейрохирургических больных. Клинические рекомендации* / под ред. В.Ю. Секачева. М.: 2017. [Goryachev AS, Amosova NN, Zueva LN, Kiryanova NM. *Diagnostic methods of dysphagia and speech therapy in the early stages of rehabilitation in neurological patients. Clinical recommendations*. Moscow; 2017 (In Russ).]
6. Сорокин Ю.Н. Нарушение глотания при инсультах. Особенности ведения пациента с дисфагией. *Медицина неотложных состояний*. 2015;3:114–49. [Sorokin YN. Dysphagia in stroke. Treatment features in patients with dysphagia. *Emergency Medicine*. 2015;3:114–49 (In Russ).]
7. Громова Д.О., Захаров В.В. Нарушение глотания при инсультах. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):50–6. [Gromova DO, Zakharov VV. Dysphagia after stroke. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2015;7(4):50–6 (In Russ).]
8. Terré R, Mearin F. Oropharyngeal dysphagia after the acute phase of stroke: Predictors of aspiration. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18(3):200–5.
9. Falsetti P, Acciai C, Palilla R, Bosi M, Carpinteri F, Zingarelli A, et al. Oropharyngeal dysphagia after stroke: Incidence, diagnosis, and clinical predictors in patients admitted to a neurorehabilitation unit. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18(5):329–35.
10. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: Incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke*. 2005;36:2756–63.
11. Miller RM, Groher ME. Speech-language pathology and dysphagia: A brief historical perspective. *Dysphagia*. 1993;8(3):180–4.

УДК 616.127-007.61-06:616.12-008.331.1:616.61-002.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-52-56

## Ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией

Е.В. Якухная<sup>1,2</sup>, Е.В. Соляник<sup>1</sup>, В.В. Хитрина<sup>1</sup>, Е.И. Шевченко<sup>1</sup>, Т.Е. Абросимова<sup>2</sup>, Е.Л. Шувалова<sup>2</sup><sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия,<sup>2</sup> Дальневосточный окружной медицинский центр ФМБА России, Владивосток, Россия

**Цель:** оценка причин ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и хронической болезнью почек. **Материал и методы.** Обследованы 98 пациентов с АГ. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) диагностировалась при индексе массы миокарда ЛЖ более 115 г/м<sup>2</sup> для мужчин и более 95 г/м<sup>2</sup> – для женщин. Для определения степени почечной дисфункции использовалась формула для расчета скорости клубочковой фильтрации СКД-ЕПІ. **Результаты.** Признаки ремоделирования миокарда ЛЖ найдены у 43 пациентов с АГ (43,8%). Большая распространенность ожирения и гипертрофии ЛЖ наблюдалась среди женщин: 71,4% против 18,7% у мужчин. **Заключение.** Гипертрофия миокарда ЛЖ ассоциирована с длительностью анамнеза АГ. Чаще регистрировалась концентрическая гипертрофия, наиболее неблагоприятная в плане сердечно-сосудистых осложнений. Также выявлена высокая распространенность среди лиц с АГ хронической болезни почек стадий С2, С3а и С3б, что повышает риск неблагоприятного прогноза и требует активных профилактических мер и коррекции медикаментозной терапии для предотвращения фатальных сердечно-сосудистых событий.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, эхокардиография, гипертрофия миокарда левого желудочка, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации

Поступила в редакцию 25.01.2021. Получена после доработки 13.03.2021. Принята к печати 28.05.2021

**Для цитирования:** Якухная Е.В., Соляник Е.В., Хитрина В.В., Шевченко Е.И., Абросимова Т.Е., Шувалова Е.Л. Ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;2:52–6. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-52-56

**Для корреспонденции:** Якухная Елена Валерьевна – канд. мед. наук, доцент Института симуляционных и аккредитационных технологий ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0003-1270-2002; e-mail: yelenay777@gmail.com

## Remodeling of the left ventricular myocardium in patients with chronic kidney disease and arterial hypertension

E.V. Yakuhnaya,<sup>1,2</sup> E.V. Solyanik,<sup>1</sup> V.V. Hitrina,<sup>1</sup> E.I. Shevchenko,<sup>1</sup> T.E. Abrosimova,<sup>2</sup> E.L. Shuvalova<sup>2</sup><sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;<sup>2</sup> Far Earsten District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Vladivostok, Russia

**Objective:** The estimation of the causes of remodeling left ventricular myocardium among patients having arterial hypertension (AH) and chronic kidney disease. **Methods:** 98 patients having AH were examined. Hypertrophy of the left ventricular (LV) was diagnosed when LV myocardium mass index was more than 115 g/m<sup>2</sup> for men and more than 95 g/m<sup>2</sup> for women. The formula to estimate the speed of glomerular filtration CKD-EPI was used to define the degree of kidney dysfunction. **Results:** The signs of LV myocardial remodeling were observed among 43 patients having AH (43.8%). High prevalence of the obesity and hypertrophy of the left ventricular was observed among women (71.4% compared with 18.7% among men). **Conclusions:** LV myocardial hypertrophy is associated with the length of AH anamnesis. Hypertrophy unfavorable in terms of cardiovascular complications was more frequently registered as concentric. Also high prevalence of the chronic kidney disease in phases C2, C3a and C3b was observed among patients having AH. It increases the risk of unfortunate prognosis and requires active preventive measures and the correction of drug therapy to prevent fatal cardiovascular cases.

**Keywords:** hypertension, echocardiography, left ventricular myocardium hypertrophy, chronic kidney disease, glomerular filtration rate

Received 25 January 2021; Revised 13 March 2021; Accepted 28 May 2021

**For citation:** Yakuhnaya EV, Solyanik EV, Hitrina VV, Shevchenko EI, Abrosimova TE, Shuvalova EL. Remodeling of the left ventricular myocardium in patients with chronic kidney disease and arterial hypertension. *Pacific Medical Journal.* 2021; 2:52–6. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-52-56

Corresponding author: Elena V. Yakuhnaya, MD, PhD, associate professor, Institute of Simulation and Accreditation Technologies, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-1270-2002; e-mail: yelenay777@gmail.com

Для повышения эффективности медикаментозной терапии артериальной гипертензии (АГ) и снижения уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний необходим персонализированный подход, коррекция модифицируемых факторов риска,

способствующих увеличению числа сердечно-сосудистых событий, а также применение комбинированной антигипертензивной терапии с достижением целевых уровней артериального давления (АД). Между уровнем АД и риском сердечно-сосудистых осложнений

существует прямая связь, которая усиливается при сочетании таких факторов риска, как возраст, повышенная масса тела, наследственная предрасположенность, избыточное потребление натрия, злоупотребление алкоголем, гиподинамия. В зависимости от наличия или отсутствия поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний, сахарного диабета и хронической болезни почек выделяют три стадии гипертонической болезни. Характер органной патологии не играет решающей роли в выборе режима антигипертензивного лечения, но регресс поражения органов-мишеней – суррогатный маркер его среднесрочной эффективности [1].

К наиболее характерным проявлением патологии сердца при АГ относится его ремоделирование – развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), отражающей в начале АГ вариант приспособления сердца к повышенному уровню АД, а в дальнейшем становящейся независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений (нарушений сердечного ритма, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности) [2].

По данным многочисленных проспективных исследований даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [3–6]. Распространенность сердечно-сосудистой патологии среди пациентов со сниженной функциональной способностью почек на 64 % выше, чем среди лиц без поражения органов мочевыделительной системы. Выявлена независимая обратная связь между снижением скорости клубочковой фильтрации (менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистых катастроф и госпитализаций [7]. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) было показано, что частота новых сердечно-сосудистых событий у больных со 2-й стадией хронической болезни почек составляет 4,8 %, а на 3–4-й стадиях увеличивается почти вдвое [8].

Внедрение в клиническую практику ключевых подходов к ранней диагностике хронической болезни почек, прогнозированию сердечно-сосудистого риска, а также к принципам эффективной и безопасной терапии кардиоренальной патологии идет на протяжении последних двух десятилетий и не теряет актуальности по сей день. Акцент на выявление факторов риска и поражения органов-мишеней для корректной оценки сердечно-сосудистого риска – одна из ключевых особенностей современных клинических рекомендаций. Даже бессимптомное поражение органов-мишеней может существенно увеличивать вероятность сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. Подобное поражение способствует дальнейшему прогрессированию сердечно-сосудистой патологии, что существенно увеличивает вероятность смерти у таких пациентов по сравнению с пациентами, у которых имеются только факторы риска. В связи с этим раннее выявление

поражения органов-мишеней приобретает особое значение в профилактике этих патологических состояний на индивидуальном и популяционном уровнях.

Цель настоящего исследования: оценка причин ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с АГ и хронической болезнью почек.

#### Материал и методы

Проведено клиническое и лабораторное обследование 98 человек – 42 мужчин и 56 женщин, страдавших гипертонической болезнью, находившихся на лечении в терапевтическом отделении ДВОМЦ ФМБА России и давших согласие на участие в исследовании. Средний возраст пациентов – 60,3 года. Критерий включения – гипертоническая болезнь II–III стадии, критерии исключения: снижение скорости клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, тяжелая сопутствующая соматическая патология, декомпенсированный сахарный диабет. Для определения степени почечной дисфункции при расчете скорости клубочковой фильтрации использовалась формула СКД-ЕPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) [9]. В соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 [10], стадия хронической болезни почек устанавливалась по скорости клубочковой фильтрации. Гипертоническая болезнь диагностировалась согласно Российским клиническим рекомендациям по АГ у взрослых. Расчет индекса массы тела осуществлялся по классической формуле. Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли на аппарате ACCUVIX. Критерии оценки: размеры правых и левых камер сердца, фракция выброса ЛЖ (по Симпсону), толщина задней стенки ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки, конечный диастолический и конечный систолический размеры ЛЖ. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась на основе доплеровской ЭхоКГ: определялись максимальные скорости раннего и позднего диастолического наполнения, их отношение, время изоволюмического расслабления ЛЖ, время замедления раннего диастолического наполнения. Расчет массы миокарда ЛЖ по ЭхоКГ проводили на основании рекомендаций ASE/EACI в M-режиме (под контролем B-режима):

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times 1,04 \times [(\text{МЖПд} + \text{КДР} + \text{ТЗСЛЖд})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6,$$

где ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, КДР – конечный диастолический размер (ЛЖ), ТЗСЛЖд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу.

На основе этих данных вычисляли индекс массы миокарда ЛЖ, как соотношение массы миокарда ЛЖ и площади поверхности тела. Последняя вычислялась по формуле:

$$\text{ППТ} = 0,007184 \times p^{0,725} + m^{0,425},$$

где ППТ – площадь поверхности тела, p – рост в сантиметрах, m – масса тела в килограммах.

Гипертрофию миокарда ЛЖ диагностировали при индексе массы его миокарда более 115 г/м<sup>2</sup> для мужчин и более 95 г/м<sup>2</sup> – для женщин. Для определения типа ремоделирования ЛЖ проводился расчет относительной толщины его стенок по формуле:

$$\text{ОТС} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}) / \text{диаметр ЛЖ в диастолу},$$

где ОТС – относительная толщина стенок (ЛЖ), ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ.

На основании индекса массы миокарда и относительной толщины стенок выделялись следующие типы геометрии ЛЖ:

- ♦ концентрическая гипертрофия (относительная толщина стенок 0,42 и более, индекс массы больше нормы);
- ♦ эксцентрическая гипертрофия (относительная толщина стенок менее 0,42, индекс массы больше нормы);
- ♦ концентрическое ремоделирование (относительная толщина стенок 0,42 и более, индекс массы в пределах нормы);
- ♦ нормальная геометрия (относительная толщина стенок менее 0,42, индекс массы в пределах нормы).

Длительность анамнеза АГ в среднем равнялась девяти годам, и по этому показателю пациенты были распределены в три подгруппы: до 5 лет (24 случая), 5–10 лет (51 случай) и более 10 лет (23 случая). Другие характеристики обследованных представлены в табл. 1.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ SPSS 16.0 for Windows. Для сравнения двух независимых групп применялся непараметрический критерий Манна–Уитни. Взаимосвязи двух признаков анализировали с помощью непараметрической корреляции Спирмена: результаты представлены коэффициентом корреляции R и значением p. Данные приведены в виде M±SD, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, удельный вес (процент) вариантов. Статистически значимыми различия признавались при p≤0,05.

#### Результаты исследования

Гипертрофия миокарда ЛЖ выявлена у 43 человек. Среднее значение индекса массы миокарда ЛЖ среди пациентов с гипертрофией миокарда составило 100,9±9,6 г/м<sup>2</sup>. Длительность повышения АД в 23 % случаев оказалась более 10 лет, в 51 % случаев – 5–10 лет и в 26 % случаев – менее 5 лет. Статистический анализ показал связь между длительностью гипертонического анамнеза и гипертрофией миокарда ЛЖ: среди пациентов с продолжительностью заболевания до 5 лет она регистрировалась в 35,6 % случаев, тогда как среди больных с длительностью анамнеза более 10 лет – в два раза чаще (73,3 %). Для лиц с продолжительностью АГ от 5 до 10 лет данный показатель составил 54,3 %. Среди пациентов, страдавших гипертонической

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Кол-во наблюдений	
	абс.	%
Избыточная масса тела <sup>а</sup>	26	26,5
Ожирение <sup>б</sup>	26	26,5
Курение	21	21,4
ИБС <sup>в</sup>	33	33,6
Дислипидемия	43	43,8
Сахарный диабет	26	26,5
ХСН I–III <sup>г</sup>	57	58,1

<sup>а</sup> Индекс массы тела 25 кг/м<sup>2</sup> и выше, но не более 30 кг/м<sup>2</sup>.

<sup>б</sup> Индекс массы тела 30 кг/м<sup>2</sup> и более.

<sup>в</sup> Ишемические болезни сердца.

<sup>г</sup> Хроническая сердечная недостаточность I–III функционального класса.

Таблица 2

Геометрия миокарда ЛЖ у пациентов с АГ

Тип геометрии ЛЖ	Кол-во наблюдений	
	абс.	%
Концентрическая гипертрофия	21	21,4
Эксцентрическая гипертрофия	5	5,1
Концентрическое ремоделирование	17	17,4
Норма	55	56,1

болезнью с гипертрофией ЛЖ, нормальная масса тела регистрировалась в 16,6 %, а при АГ без гипертрофии миокарда – в 46,6 % случаев. Доля лиц с ожирением в указанных ситуациях составила: 26,6 и 10 %, соответственно. Наиболее распространенным типом ремоделирования ЛЖ на нашем материале оказалась концентрическая гипертрофия (табл. 2).

Уровень креатинина в сыворотке крови у женщин, включенных в исследование, составил 98,8±17,5 мкмоль/л, у мужчин – 99,9±15,5 мкмоль/л. По скорости клубочковой фильтрации все пациенты разделились на три подгруппы, соответствующие С2, С3а и С3б стадиям хронической болезни почек: 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 36 человек, 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 30 человек, 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 32 человека (табл. 3).

Все пациенты, включенные в исследование, по данным ЭхоКГ, имели сохранную фракцию выброса ЛЖ. Диастолическая дисфункция (тип I) в описанных подгруппах встретилась в 73 наблюдениях (74,4 %). Время изоволюмического расслабления ЛЖ превышало норму у 35 человек (47,9 %), составляя в среднем 94,9±16,8 мс. Время замедления раннего диастолического наполнения было выше нормы в 47 случаях (64 %), средний показатель – 207,7±40,7 мс. Ни в одной из подгрупп не выявлено корреляции диастолической функции ЛЖ и скорости клубочковой фильтрации. Статистически значимо (p<0,01) отличались от нормы показатели индекса массы миокарда

**Таблица 3**  
Структурно-функциональные характеристики миокарда ЛЖ у пациентов с хронической болезнью почек и АГ

Параметр ЛЖ <sup>а</sup>	Показатели в подгруппах пациентов <sup>б</sup> (M±SD)		
	1-я (n=36)	2-я (n=30)	3-я (n=32)
КДО, мл	89,8±14,5	100,5±12,6	98,7±17,1
ТМЖП, мм	11,4±1,4	12,3±1,01	12,3±1,7
ТЗС, мм	11,3±1,4	12,0±0,8	12,0±1,5
ФВ, %	63,2±2,9	59,5±3,2	59,3±2,8
КДР, см	4,4±0,7	4,8±0,7	4,7±0,9
Е, см/с	0,6±0,1	0,7±0,2	0,8±0,2
А, см/с	0,8±0,1	0,8±0,2	0,9±0,2
IVRT, мс	96,0±14,5	96,1±18,3	92,6±17,5
DT, мс	202,1±30,4	220,7±49,7	200,5±41,9
ММ, г	212,4±77,2	268,7±84,4	262,1±92,0
ИММ, г/м <sup>2</sup>	109,0±35,5	142,2±43,1	157,5±58,3
ОТС, усл. ед.	0,6±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1

<sup>а</sup> КДО – конечный диастолический объем, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС – толщина задней стенки, ФВ – фракция выброса, КДР – конечный диастолический размер, Е – скорость раннего диастолического наполнения, А – скорость позднего диастолического наполнения, IVRT (isovolumic relaxation time) – время изоволюмического расслабления, DT (deceleration time) – время замедления раннего диастолического наполнения, ММ – масса миокарда, ИММ – индекс массы миокарда, ОТС – относительная толщина стенок.

<sup>б</sup> Деление на подгруппы обосновано в тексте.

у пациентов с хронической болезнью почек стадий С3а и С3б (2-я и 3-я подгруппы), что предполагает более тяжелое течение АГ, недостижение целевого АД и на этом фоне – прогрессирование поражения органов-мишеней (табл. 3). Также выделена значимая связь между показателями ЭхоКГ, отражающими гипертрофию миокарда ЛЖ, и значениями систолического и диастолического АД. Так, толщина задней стенки ЛЖ коррелировала с уровнями систолического и диастолического АД ( $R=0,51$ ,  $p<0,012$  и  $R=0,61$ ,  $p<0,002$ , соответственно), а толщина межжелудочковой перегородки – с уровнем диастолического АД ( $R=0,43$ ,  $p<0,03$ ). Достоверная связь выявлена также между длительностью анамнеза АГ и индексом массы миокарда ЛЖ ( $R=0,59$ ;  $p<0,01$ ).

#### Обсуждение полученных данных

Распространенность ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с АГ на нашем материале составила 43,8%. На развитие гипертрофии сердца оказывают влияние различные факторы – возраст, пол, длительность АГ и повышенная масса тела. В литературе неоднократно описывались процессы ремоделирования миокарда ЛЖ в условиях прогрессирования хронической болезни почек при повышенном уровне мочевой кислоты, а также у лиц с метаболическим синдромом [2, 11, 12]. В данном исследовании показана значимая связь

между гипертрофией миокарда ЛЖ и индексом массы тела. Обращает на себя внимание большая распространенность ожирения и гипертрофии миокарда ЛЖ среди женщин: 71,4% против 18,7% среди мужчин, что в несколько раз превышает показатели, полученные в ходе исследования ЭССЕ-РФ [12].

Некоторыми авторами было показано, что регресс поражения органов-мишеней на фоне антигипертензивной терапии снижает риски сердечно-сосудистых осложнений и смерти и позволяет оценить эффективность терапевтической стратегии. Такая лекарственно обусловленная ассоциация была выявлена в отношении регресса признаков гипертрофии миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ. Так, на фоне адекватного лечения с достижением целевых уровней АД время регресса гипертрофии ЛЖ в среднем занимает около шести месяцев, что диктует необходимость раннего выявления и динамического наблюдения за данным показателем. Представляется целесообразным мониторинг степени выраженности ремоделирования миокарда по показателям ЭхоКГ с учетом кардиоренальных маркеров для оценки степени поражения органов-мишеней при АГ на фоне проводимой терапии с использованием неинвазивных и наиболее информативных методик.

#### Выводы

1. Гипертрофия миокарда ЛЖ, диагностированная по маркерам ЭхоКГ, выявлена у 43,8% представителей исследуемой группы и ассоциирована с длительным анамнезом АГ.
2. Концентрическая гипертрофия, определенная у 21,4% пациентов, оказалась преобладающим типом структурно-геометрической перестройки ЛЖ независимо от стадии АГ и степени снижения скорости клубочковой фильтрации, что позволяет учитывать этот вид ремоделирования как самостоятельный маркер неблагоприятного прогноза при повышении АД.
3. Стадии С2, С3а и С3б хронической болезни почек регистрировались среди пациентов, страдавших гипертонической болезнью, с одинаковой частотой, при этом с увеличением тяжести поражения почек увеличивались индекс массы миокарда и конечный диастолический объем ЛЖ. Четкая отрицательная динамика этих показателей и выраженные признаки сердечного ремоделирования позволяют считать хроническую болезнь почек наиболее неблагоприятным фактором риска фатальных сердечно-сосудистых событий и диктует необходимость выбора программ интенсивной комбинированной антигипертензивной терапии.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

**Информация об участии авторов:**

Концепция и дизайн исследования – ЕВС, ЕВЯ

Сбор и обработка материала – ЕВЯ, ТЕА, ЕИШ, ЕЛШ

Статистическая обработка – ЕВЯ, ЕИШ, ВВХ

Написание текста – ЕВЯ, ВВХ

Редактирование – ЕВС

**Литература/References**

1. Volpe M, Battistoni A, Tocci G. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens*. 2012;30:1056–64.
2. Полозова Э.И., Пузанова Е.В., Сеськина А.А., Нefeldов Н.С. Взаимосвязь факторов риска и ремоделирования сердца у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией. *Медицинский совет*. 2020;21:19–25. [Polozova EI, Puzanova EV, Seskina AA, Nefedov NS. The relationship of risk factors and heart remodeling in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension. *Medical Advice*. 2020;21:19–25 (In Russ).]
3. Tsai WC, Wu. HY, Peng YS. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(6):792–9.
4. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH. Progression of chronic kidney disease: The role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin- converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:244–52.
5. Sim JJ, Shi J, Kovesdy CP. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(6):588–597.
6. Bakris GL, Saraèdis PA, Weir MR. Renal outcomes with different exed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): A pre-specieed secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1173–81.
7. Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296–305.
8. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim HN. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(1):47–55.
9. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012;307(18):1941–51.
10. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013;3 (Suppl):1–150.
11. Пьянкина О.В., Татаринцев П.Б., Рагозин О.Н. Процессы ремоделирования миокарда левого желудочка в условиях прогрессирования хронической болезни почек. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2012;3:13–20. [Pyankina OV, Tatarinsev PB, Ragozin ON. Remodeling of left ventricular myocardium in the progression of chronic kidney disease. *Ulyanovskii Medical and Biological Journal*. 2012;3:13–20 (In Russ).]
12. Балабанова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А. и др. Ожирение в Российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):123–30. [Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, Imaeva AE, Kontsevaya AV, Muromtseva GA, et al. Obesity in Russian populstion – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):123–30 (In Russ).]

УДК 616.137:616.83/86:616.13-004.6-072.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-57-60

## Эндоваскулярные вмешательства в лечении ишемии нижних конечностей

А.В. Никифорова<sup>1</sup>, А.В. Павлов<sup>1</sup>, С.П. Боровский<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Владивостокская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия;<sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

**Цель:** оценка промежуточных результатов ангиопластики и стентирования при атеросклеротическом поражении аорто-подвздошного и бедренно-подколенного сегментов артерий нижних конечностей. **Материал и методы.** Ретроспективно проанализированы результаты лечения 132 пациентов с обструктивными заболеваниями артерий нижних конечностей, которым выполнялись эндоваскулярные вмешательства (баллонная ангиопластика и стентирование). **Результаты.** Общее количество технически успешных операций достигло 92 % (119 случаев): при первой степени поражения – 97 %, при второй – 90,5 % и при третьей – 85,7 % (система градации GLASS). Проходимость сосудов через один и два года была сохранена у 86,2 и 73,5 % пациентов, повторные вмешательства потребовались в 7,8 и 15,7 % случаев, соответственно. **Заключение.** Эндоваскулярные вмешательства – эффективный и безопасный метод лечения заболеваний сосудов, приводящих к ишемии нижних конечностей.

**Ключевые слова:** атеросклероз, нижние конечности, баллонная ангиопластика, стентирование

Поступила в редакцию 26.02.2021. Получена после доработки 16.03.2021. Принята к печати 28.05.2021

**Для цитирования:** Никифорова А.В., Павлов А.В., Боровский С.П. Эндоваскулярные вмешательства в лечении ишемии нижних конечностей. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;2:57–60. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-57-60

**Для корреспонденции:** Боровский Сергей Петрович – д-р мед. наук, профессор Института хирургии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), врач ВКБ № 1 (690078, г. Владивосток, ул. Садовая, 22); ORCID: 0000-0001-8127-0317; e-mail: sergbor1964@mail.ru

## Endovascular interventions in the treatment of lower limb ischemia

A. V. Nikiforova,<sup>1</sup> A. V. Pavlov,<sup>1</sup> S. P. Borovsky<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Vladivostok Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia; <sup>2</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

**Objective:** To estimate the intermediate results of the angioplasty and stenting in case of arterial sclerotic disease of the iliac vein and popliteal artery segments of the lower limbs. **Methods:** Having analyzed treatment results of 132 patients having obstructive lower arteries disease retrospectively. Patients had got endovascular interventions (balloon angioplasty and stenting). **Results:** Overall number of the technically successful operations reached 92 % (119 cases): in case of first degree of lesion – 97 %, second degree – 90.5 %, third degree – 85.7 % (GLASS grading system). The vascular permeability was preserved after a year or two among 86.2 and 73.5 % of patients respectively. **Conclusions:** Endovascular interventions are the effective and safe method to treat vascular diseases leading to the ischemia of the lower limbs.

**Keywords:** atherosclerosis, lower extremities, balloon angioplasty, stenting

Received 26 February 2021; Revised 16 March 2021; Accepted 28 May 2021

**For citation:** Nikiforova AV, Pavlov AV, Borovsky SP. Endovascular interventions in the treatment of lower limb ischemia. *Pacific Medical Journal.* 2021;2:57–60. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-57-60

**Corresponding author:** Sergey P. Borovsky, MD, PhD, professor, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); surgeon, Vladivostok Clinical Hospital No. 1; ORCID: 0000-0001-8127-0317; e-mail: sergbor1964@mail.ru

Наиболее распространенной причиной обструктивных заболеваний артерий нижних конечностей остается атеросклероз, ведущий к постепенному сужению просвета сосуда и последующей его окклюзии. Клиническая картина заболевания эволюционирует от бессимптомного периода до перемежающейся хромоты и тяжелой (или критической) ишемии, характеризующейся хроническим болевым синдромом со снижением качества жизни, образованием язв или гангреной. Последняя несет в себе угрозу потери конечности и характеризуется достаточно высокой смертностью [1]. К факторам риска облитерирующего атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей относятся курение, артериальная

гипертония, дислипидемия, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, увеличение массы тела и высокий уровень гомоцистеина.

Заболевания сосудов конечностей тесно ассоциированы с мужским полом, в некоторых случаях – с семейной предрасположенностью, а также в значительной степени – с увеличением возраста [2]. Так, распространенность этой патологии в возрастной группе 50–59-летних равняется 2,5 %, увеличиваясь до 6,5 % в 60–69 лет, до 11,6–14,5 % – в 70–79 лет и до 29,4 % в возрасте более 80 лет [3]. При этом распространенность перемежающейся хромоты, по данным нескольких крупных популяционных исследований, в зависимости от возраста, варьирует от 0,9 до 7 %.

[2, 3]. В европейских странах и США число случаев критической ишемии нижних конечностей доходит до 50–100 на 100 тыс. населения. Увеличение степени ишемии с 4-го до 5-го и 6-го класса по классификации Резерфорда повышает частоту ампутаций при длительном наблюдении с 12,1 до 35,3 и 67,3%, соответственно [3]. Статистика стран Европы показывает, что при атеросклерозе сосудов нижних конечностей наличие множественных сопутствующих заболеваний, отсутствие адекватного лечения и большой хирургический риск сопровождаются высокой смертностью, достигающей в течение четырех лет 18,9% среди пациентов с 1–3-м классами ишемии, 52,4% – среди пациентов с 5-м классом и 63,5% – среди пациентов с 6-м классом ишемии по Резерфорду. Тенденция к увеличению в популяции количества людей пожилого и старческого возраста существенно повышает риск больших ампутаций и смерти при данной патологии [3, 4].

Модификация факторов риска, оптимальное медикаментозное лечение, хирургическая и эндоваскулярная реваскуляризация рассматриваются сегодня в качестве основных подходов к лечению заболеваний артерий нижних конечностей [2, 3, 5]. Так, за 2018 г. в клиниках Российской Федерации было выполнено 5 651 шунтирующая операция при поражении бедренно-подколенного сегмента, 1 139 бедренно-берцовых шунтирований, 1 361 изолированная профундопластика и 1 561 эндартерэктомия из бедренно-подколенного сегмента. При этом проведено 13 473 операции при критической ишемии нижних конечностей с условным уровнем ампутаций, равным 7,4% [6].

В последние десятилетия развивались и совершенствовались методы эндоваскулярной реваскуляризации, проводимой посредством баллонной ангиопластики или стентирования обычными и покрытыми устройствами [7–10]. Так, в клиниках России в 2018 г. было выполнено 3 950 ангиопластик и стентирований бедренных артерий, 889 эндоваскулярных вмешательств на подколенных артериях и 1 900 – на артериях голени [6]. Вместе с тем многие аспекты течения атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей остаются неизученными, отсутствуют надежные, научно-обоснованные доказательства полезности тех или иных лечебных подходов, как изолированных, так и сочетанных. До сих пор не достигнут консенсус в вопросе выбора способов диагностики и лечения этой патологии и, соответственно, отсутствуют единые данные, на основе которых могут быть сформулированы эффективные клинические тактики [3].

Настоящее исследование выполнено для оценки промежуточных результатов ангиопластики и стентирования при атеросклеротическом поражении аортоподвздошного и бедренно-подколенного сегментов артерий нижних конечностей.

#### Материал и методы

В исследование были включены 132 пациента (в т.ч. 60 мужчин) с тяжелой и критической ишемией нижних конечностей (угроза потери конечности), которым с января 2014 г. по декабрь 2019 г. во Владивостокской клинической больнице № 1 выполнялись ангиопластика и стентирование артерий зоны интереса. Средний возраст пациентов – 67 лет. Во всех случаях осуществлялась базовая оценка состояния: сбор анамнеза, в том числе по другим сердечно-сосудистым и сопутствующим заболеваниям, анализ факторов риска и функционального состояния конечности (наличие пульсации, лодыжечно-плечевой индекс, транскутанное напряжение кислорода). Для градации степени ишемии использовались классификации Покровского–Фонтейна. Состояние стопы определяли по трем ключевым позициям: глубина раны, степень ишемии и наличие инфекции. Для оценки риска ампутации применяли систему Wi-Fi [2, 11]. Частота критической ишемии достигала 52%, и это состояние диагностировалось, когда боль сохранялась более двух недель и сопровождалась нарушениями перфузии (лодыжечно-плечевой индекс менее 50 мм рт. ст.).

#### Результаты исследования

Для анатомической оценки тяжести поражения проводилась сосудистая визуализация. Кроме компьютерной или магнитно-резонансной ангиографии, которые не позволяют полноценно исследовать артерии голени и стопы, применяли цифровую субтракционную ангиографию из плечевого доступа. Для градации характера поражения, определения пути и научного обоснования реваскуляризации использовалась методика TASC II, а с 2019 г. – интегрированная анатомическая система GLASS (Global Limb Anatomic Staging System) [3]. Мультидисциплинарная команда оценивала клиническую ситуацию и выбирала оптимальный метод реваскуляризации (шунтирующая операция или эндоваскулярное вмешательство). Отсутствие контрастирования дистальных отделов магистральных артерий голени при диффузном поражении считали противопоказанием к реваскуляризации. Пациентам минимум за сутки до операции назначалась антиагрегантная терапия (аспирин и клопидогрель). Эндоваскулярная процедура обычно выполнялась под местной анестезией. В большинстве случаев использовался антеградный доступ к общей бедренной артерии. Реканализацию проводили гидрофильными проводниками, баллонную ангиопластику – обычными катетерами или катетерами с лекарственным покрытием, для стентирования применяли саморасширяющиеся и баллонорасширяемые стенты. Последний метод использовали только в случаях диссекции бляшки или сохранения стеноза после баллонной ангиопластики, устанавливая стенты с минимально возможной длиной.

**Таблица**  
Количество эндоваскулярных вмешательств в зависимости от уровня поражения артерий нижних конечностей

Уровень	Артерия	Вмешательство <sup>6</sup>	
		БА	Ст
Аорто-подвздошный	Подвздошная	0	16
	Поверхностная бедренная	12	48
Бедренно-подколенный	Подколенная	19	12
	ТПС <sup>а</sup>	14	2
Голень	Передняя большеберцовая	57	4
	Задняя большеберцовая	36	0
	Малая берцовая	55	4
<i>Всего:</i>		193	86

<sup>а</sup> Тибиперонеальный ствол.

<sup>6</sup> БА – баллонная ангиопластика, Ст – стентирование.

С учетом многососудистого и многоуровневого характера поражения интервенции в большинстве случаев не ограничивались одной артерией и формированием одного целевого пути кровотока: проводилось вмешательство на нескольких доступных сосудах. Полноценной реваскуляризация считалась при восстановлении кровотока на стопе, включая плантарную артериальную дугу. Большая часть вмешательств – 156 – была проведена на артериях голени, аорто-водвздошный сегмент служил зоной интереса в 16, бедренно-подколенный – в 107 случаях (табл.).

Технический успех процедуры оценивали по пульсу на стопе, ангиографической картине, гемодинамическим измерениям, а также заживлению ран. В послеоперационном периоде больные получали медикаментозную терапию, которая включала по показаниям антитромботические, гиполипидемические, антигипертензивные и сахароснижающие препараты. Также рекомендовались отказ от курения, диета, физические упражнения и правильный уход за стопой. Повторное определение тяжести поражения проводили через один и шесть месяцев, затем – через один и два года с определением показаний к повторным вмешательствам. Средний период наблюдения в группе из 102 пациентов составил 24 месяца.

В соответствии с системой оценки характера поражения артерий конечности GLASS вмешательства разделились на три степени сложности. К первой степени было отнесено 25,8 %, ко второй – 31,8 % и к третьей – 42,4 % операций. Чаще всего регистрировали два или даже три уровня окклюзии сосудов. Наиболее сложными для реваскуляризации оказались артерии голени. При невозможности достижения полной проходимости сосудов для снижения степени ишемии вмешательство ограничивалось артериями притока. Дополнительное к баллонной ангиопластике стентирование потребовалось 57,6 % пациентов. Общее количество технически успешных операций достигло 92 % (119 случаев): при первой степени сложности по

GLASS – 97 %, при второй – 90,5 % и при третьей – 85,7 %. Проходимость сосудов через один и два года была сохранена у 86,2 и 73,5 % пациентов, повторные вмешательства понадобились в 7,8 и 15,7 % случаев, соответственно.

#### Обсуждение полученных данных

Восстановление пульсирующего кровотока в пораженном сегменте – основная цель эндоваскулярных вмешательств при патологии сосудов нижней конечности [2, 3]. При этом успех операции определяется преимущественно выраженностью атеросклеротического процесса. Именно поэтому селективное контрастирование сосудов и анализ ангиограмм высокого качества позволяют наметить целевой путь реваскуляризации с большей эффективностью, чем компьютерная ангиография. Разработанная недавно система GLASS [3] сейчас более предпочтительна для классификации сосудистых поражений нижних конечностей, чем методики Bollinger и трансатлантического межсоюзного консенсуса (TASC), а также ангиосомальная концепция [5, 11]. Последние либо описывают локализацию и степень поражения артерий, либо дают количественную оценку тяжести и характера заболевания и, безусловно, могут быть полезны, а система GLASS определяет общую степень выраженности патологии в соответствии с риском для пациента, тяжестью поражения конечности и его анатомической сложностью, тесно связанной с техническими возможностями реваскуляризации. Однако, как показывает опыт, взаимоотношения между моделью окклюзионного поражения, выбором пути эндососудистой реваскуляризации, техническим и клиническим успехом лечения достаточно сложны. Поэтому мы стремились при восстановлении кровотока до стопы использовать не только наименее пораженный участок подколенной артерии или артерий голени, но и осуществить дополнительную реканализацию других артерий с ангиографически более сложными изменениями. Это было особенно важно при наличии так называемой анатомии «без выбора», то есть при отсутствии возможности реканализации целевой артерии, пересекающей лодыжку. При этом эндоваскулярная коррекция аорто-подвздошного или бедренно-подколенного сегментов даже без возобновления магистрального кровотока в стопе способствовала ослаблению симптоматики.

Полученные нами технические и клинические результаты близки к таковым у других специалистов. Так, на аналогичном материале М. Ali et al. [7] добились реканализации в 90,5 % случаев, первичная проходимость сосудов в течение года сохранялась у 84,2 %, вторичная – у 89,4 % их пациентов; уровень ампутаций за этот период составил 5,3 %. Наши двухлетние результаты оказались несколько менее благоприятными, чем представленные в других источниках [5], что можно

объяснить прогрессирующим течением атеросклеротического процесса и отсутствием у ряда пациентов приверженности к соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни и медикаментозному лечению. Вместе с тем, следует отметить затруднения, с которыми мы столкнулись при сравнении результатов: существенные различия в контингенте по уровням поражения и используемых для вмешательств устройств.

Увеличивает сложность эндоваскулярных вмешательств и ожидаемый показатель технической неэффективности – кальциноз артерий, часто приводящий к диссекции атеросклеротических бляшек и сохранению стенозов после баллонной ангиопластики, что требует стентирования. Предлагаемые в настоящее время альтернативные технические подходы для решения указанной проблемы, такие как орбитальная ангиопластика [12], криопластика [13], а также применение абсорбируемых стентов [14], позволяют надеяться на успех в будущем.

#### Заключение

Эндоваскулярные вмешательства относятся к эффективным и безопасным вариантам рутинного лечения обструктивных заболеваний сосудов нижних конечностей с удовлетворительными результатами в течение года наблюдения. Прогрессирование основного заболевания и усугубление ишемии тканей в отдаленном периоде требуют повторного вмешательства, необходимого для сохранения конечности и увеличения продолжительности жизни пациента. Доступность эндоваскулярных методов и технологий позволяет рекомендовать врачам более активно применять их в своей практике и направлять всех пациентов с подозрениями на окклюзионные атеросклеротические поражения к сосудистым специалистам для решения вопроса о сохранении конечности.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств

#### Литература / References

1. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, Asi N, Wang Z, Elamin MB, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2015;62(6):1642–51.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2015.07.065
2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45(Suppl):S5–67. doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037
3. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019; 58(1S):S1–109. doi: 10.1016/j.ejvs.2019.05.006
4. 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 AM, Zasorina MA, Orlova MA. Epidemiology of chronic critical limb ischemia. *Khirurgiya*. 2014;(10):78–82 (In Russ).]
5. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: A description of the severity and extent of disease using the Bollinger angiogram scoring method and the Trans-Atlantic Inter-Society Consensus II classification. *J Vasc Surg*. 2010;51(5 Suppl):S32–42. doi: 10.1016/j.jvs.2010.01.075.
6. Покровский А.В., Головюк А.Л. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2018 году. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(2):1–46. [Pokrovsky AV, Golovyuk AL. The state of vascular surgery in the Russian Federation in 2018. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(2):1–46 (In Russ).]
7. Ali M, Zaghoul H, Mahdy H. Below-the-ankle angioplasty: Early and mid-term outcome. *Egypt J Surg*. 2018;37(4):526–32.
8. Baumhäkel M, Chkhetia S, Kindermann M. Treatment of femoropopliteal lesions with scoring and drug-coated balloon angioplasty: 12-month results of the DCB-Trak registry. *Diagn Interv Radiol*. 2018;24(3):153–7.
9. Bosiers M, Scheinert D, Peeters P, Torsello G, Zeller T, Deloose K, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting versus bare-metal stents in patients with critical limb ischemia and infrapopliteal arterial occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2012;55(2):390–8.
10. Bosiers M, Scheinert D, Hendriks JM, Wissgott C, Peeters P, Zeller T, et al. Results from the Tack Optimized Balloon Angioplasty (TOBA) study demonstrate the benefits of minimal metal implants for dissection repair after angioplasty. *J Vasc Surg*. 2016;64(1):109–16.
11. Hardman RL, Jazaeri O, Yi J, Smith M, Gupta R. Overview of classification systems in peripheral artery disease. *Semin Intervent Radiol*. 2014;31(4):378–88.
12. Babaev A, Zavrunova S, Attubato MJ, Martinsen BJ, Mintz GS, Maehara A. Orbital atherectomy plaque modification assessment of the femoropopliteal artery via intravascular ultrasound (TRUTH Study). *Vasc Endovascular Surg*. 2015;49(7):188–94.
13. Banerjee S, Das TS, Abu-Fadel MS, Dippel EJ, Shammas NW, Tran DL, et al. Pilot trial of cryoplasty or conventional balloon post-dilation of nitinol stents for revascularization of peripheral arterial segments: The COBRA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1352–9.
14. Bosiers M, Peeters P, D'Archembeau O, Hendriks J, Pilger E, Düber C, et al. AMS INSIGHT-absorbable metal stent implantation for treatment of below-the-knee critical limb ischemia: 6-month analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009;32(3):424–35.

УДК 616-002.5-053.2-078:578.245

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-61-64

## Технологический замысел гамма-интерференовых тестов *in vitro* по выявлению эффекторных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию антигеном *Mycobacterium tuberculosis*, у детей

Л.А. Барышникова<sup>1</sup>, Р.Х. Фатыхова<sup>2</sup>, Д.А. Кудлай<sup>3, 4</sup>, А.П. Алексеев<sup>2</sup>, М.Н. Кабаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В. Постникова, Самара, Россия;

<sup>2</sup> Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер, Казань, Россия; <sup>3</sup> Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия; <sup>4</sup> ГНЦ «Институт иммунологии», Москва, Россия

**Цель:** определить место теста высвобождения гамма-интерферона T-Spot.TB в алгоритме обнаружения и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков. **Материал и методы.** Изучены результаты теста T-Spot.TB у детей в возрасте до 17 лет, как альтернативного метода скрининга (n=4096), в VI группе диспансерного наблюдения (n=645) и у больных туберкулезом (n=15). **Результаты.** Эффективность T-Spot.TB в качестве скринингового теста составила 2,8%. Сопоставление результатов этого тестирования и кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) через год наблюдения показало наличие отрицательного результата в 90,7% случаев при наличии сомнительных и слабоположительных реакций на АТР. **Заключение.** Скрининг детского населения на туберкулезную инфекцию в возрасте до 7 лет включительно следует проводить при помощи пробы Манту, от 8 до 17 лет включительно – при помощи пробы с АТР. В качестве альтернативного метода скринингового обследования детей, чьи законные представители отказались от рекомендованных кожных проб, может быть проведен на коммерческой основе гамма-интерфероновый тест T-Spot.TB. К медицинским показаниям для назначения этого теста детям и подросткам следует отнести иммуносупрессию различного генеза, аллергические заболевания и ожирение.

**Ключевые слова:** туберкулезная инфекция, дети и подростки, Татарстан, Самарская область, тест T-Spot.TB

Поступила в редакцию 21.03.2021. Получена после доработки 12.04.2021. Принята к печати 27.05.2021

**Для цитирования:** Барышникова Л.А., Фатыхова Р.Х., Кудлай Д.А., Алексеев А.П., Кабаева М.Н. Технологический замысел гамма-интерференовых тестов *in vitro* по выявлению эффекторных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию антигеном *Mycobacterium tuberculosis*, у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;2:61–4. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-61-64

**Для корреспонденции:** Барышникова Лада Анатольевна – д-р мед. наук, Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В. Постникова (443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, 154); ORCID: 0000-0001-7788-4869; e-mail: barishnikovalada@yandex.ru

## The technological concept of *in vitro* gamma-interferon tests to identify effector T cells that respond to stimulation with the *Mycobacterium tuberculosis* antigen and their use among children

L.A. Baryshnikova,<sup>1</sup> R.H. Fatykhova,<sup>2</sup> D.A. Kudlay,<sup>3,4</sup> A.P. Alekseev,<sup>2</sup> M.N. Kabaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.V. Postnikov Samara Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Samara, Russia; <sup>2</sup> Republican Clinical Tuberculosis

Dispensary, Kazan, Russia; <sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; <sup>4</sup> NRC Institute of Immunology, Moscow, Russia

**Objective:** To define the test place of T-Spot.TB gamma-interferon release in the algorithm of diagnosing and diagnostics of different onsets of tuberculosis infection among children and adolescents. **Methods:** T-Spot.TB test results among children under 17 years old were examined as an alternative screening method (n=4096), in VI dispensary observation group (n=645) and among patients suffering tuberculosis (n=15). **Results:** T-Spot.TB effectiveness as a screening test was 2.8%. Matching this test's results and the skin test with tuberculosis recombinant allergen (TRA) in a year of observation demonstrated negative result in 90.7% of cases in the event of uncertain or weakly positive TRA reaction. **Conclusions:** Child population tuberculosis screening under 7 years old should be held using Mantoux reaction, but from 8 to 17 years old – using TRA test. Gamma-interferon T-Spot.TB test can be held on a contract basis as an alternative child screening method if the legal representative refused to make recommended skin tests. Immunosuppression of various origins, allergies and obesity can be considered as medical indicators to prescribe this test for children and adolescents.

**Keywords:** tuberculosis infection, children and adolescents, Tatarstan, Samara region, T-Spot.TB test

Received 21 March 2021; Revised 12 April 2021; Accepted 27 May 2021

**For citation:** Baryshnikova LA, Fatykhova RH, Kudlay DA, Alekseev AP, Kabaeva MN. The technological concept of *in vitro* gamma-interferon tests to identify effector T cells that respond to stimulation with the *Mycobacterium tuberculosis* antigen and their use among children. *Pacific Medical Journal*. 2021;2:61–4. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-61-64

**Corresponding author:** Lada A. Baryshnikova, MD, PhD, N.V. Postnikov Samara Regional Clinical Tuberculosis Dispensary (154 Novo-Sadovaya St., Samara, 443068, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-7788-4869; e-mail: barishnikovalada@yandex.ru

Законом РФ к приоритетным направлениям здравоохранения отнесены охрана здоровья детей и профилактика [1]. Механизм реализации данных направлений – своевременное выявление факторов риска заболеваний и их раннее предупреждение с разработкой эффективных моделей предотвращения распространенных болезней, в том числе у детей [2]. Примечательно, что во время становления системы охраны материнства и детства в нашей стране, когда началось интенсивное развитие сети ее первичных учреждений, – 1922–1930 гг. – задача победы над детским туберкулезом была одной из первых [3]. Так, необходимость скринингового обследования детского населения на туберкулезную инфекцию (ТИ) была определена еще в 1923 г., когда на II Всероссийском туберкулезном съезде в Москве, затем на заседании II Всесоюзного съезда детских врачей была утверждена инструкция по применению первого препарата для туберкулинодиагностики [4].

Туберкулез – хроническое инфекционное заболевание, не имеющее патогномичных признаков и строгой цикличности. Результатом контакта человека с *Mycobacterium tuberculosis* могут быть любые из следующих состояний: полная элиминация возбудителя, здоровое инфицирование без клинических проявлений, активный туберкулез, неактивные посттуберкулезные изменения различной степени выраженности в результате клинического излечения активного туберкулеза, хроническое течение с периодами обострений и ремиссий и острое прогрессирование с летальным исходом (так называемая, «скоротечная чахотка»). Данные проявления ТИ можно рассматривать как стадии процесса без каких-либо определенных сроков. В зависимости от количественных и качественных характеристик микобактерии и от состояния макроорганизма возможны крайние варианты этой инфекции – от практически бессимптомного инфицирования, продолжающегося всю жизнь, до тяжелого молниеносного течения с неблагоприятным исходом [5].

В конце прошлого века ученые разных стран вернулись к изучению вопроса о состоянии инфицирования *M. tuberculosis* на молекулярном уровне. Пристальное внимание стало уделяться проблемам генетики, молекулярной диагностики, патогенеза и лечения латентной ТИ [6]. Изучение данных вопросов стало актуальным и по причине доказанной перспективности профилактического направления противотуберкулезной работы в сравнении с приоритетом раннего выявления активного туберкулеза [7]. После длительного периода использования для выявления у детей туберкулезной инфекции только пробы Манту появилась возможность обследования с другими пробами и не только кожными (типа пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – АТР), но и с гамма-интерфероновыми тестами *in vitro* для выявления эффекторных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию антигеном *M. tuberculosis*. Из таких проб в России применяется тест высвобождения гамма-интерферона (Interferon Gamma Release Assay – IGRA) T-Spot.TB [8, 9]. Этот тест определен в качестве альтернативного метода обследования, позволяющего

в случае отрицательного результата оформить медицинское заключение об отсутствии ТИ.

Сегодня встает вопрос о разработке новых биомаркеров туберкулеза, имеющих прогностическое значение для эффективности профилактики заболевания у лиц с латентной инфекцией. Сформулировано понятие «зарождающийся туберкулез» при неблагоприятном сценарии ответа на инфицирование *M. tuberculosis* в виде прогрессирования заболевания после воздействия на организм неблагоприятного фактора (события) [10, 11]. Становится очевидной актуальность вопросов, связанных с ранним выявлением инфицирования *M. tuberculosis* и разработкой эффективных мер профилактики каждого нового случая туберкулеза среди детского населения.

Цель исследования: определить место IGRA-тестов в алгоритме выявления и диагностики различных проявлений ТИ у детей и подростков.

---

#### Материал и методы

---

Исследование проведено в Республике Татарстан и Самарской области на базе республиканского и областного противотуберкулезных диспансеров, где с 2015 г. внедрен в клиническую практику IGRA-тест – анализ крови на туберкулезную инфекцию методом T-Spot.TB. Методика проведения теста соответствовала инструкции и заключалась в заборе крови из вены с последующим выделением из нее мононуклеарных клеток. После добавления специфических антигенов (ESAT6 и CFP10) лейкоцитарную массу помещали в специальные лунки, обработанные антителами к гамма-интерферону. После инкубации в течение суток учитывался результат – число пятен (spot) на дне лунки, которое соответствовало числу активированных Т-лимфоцитов, высвобождающих в ответ на воздействие специфических антигенов гамма-интерферон. Методика проведения теста предусматривала позитивные и негативные контроли. Регистрация восьми и более пятен соответствовала положительному результату. Исследование проведено сплошным ретроспективным методом на базе Самарского областного клинического противотуберкулезного диспансера и Республиканского клинического противотуберкулезного диспансера (г. Казань) с 2015 г. по сентябрь 2020 г. Всего выполнено 4756 тестов.

На первом этапе были изучены результаты обследования 4096 детей, чьи законные представители отказались от постановки кожных иммунологических тестов на ТИ – пробы Манту и пробы с АТР. На втором этапе проведен анализ результатов теста T-Spot.TB у 645 детей, состоявших в течение года в VI группе диспансерного наблюдения в специализированной противотуберкулезной медорганизации. Большая часть обследованных имела сопутствующую патологию: преимущественно аллергические заболевания и эндокринные расстройства в виде ожирения. Родители данных детей выражали нежелание дальнейшего наблюдения у врача-фтизиатра, в связи с чем дети были обследованы для решения вопроса о снятии их

с диспансерного учета. Третий этап исследования заключался в проведении в 2019–2020 гг. теста 15 детям, больным активным туберкулезом, которые находились на стационарном лечении.

Статистическая обработка полученных данных проходила в программе Excel: рассчитывались непараметрический критерий  $\chi^2$  (Пирсона) и отношение шансов (ОШ). Статистическая значимость различий определялась при  $p \leq 0,05$ .

#### Результаты исследования

4096 детей, чьи законные представители отказались от кожных тестов, по возрастным категориям распределились следующим образом: от 1 до 2 лет – 537 (13,1 %), от 3 до 6 лет – 1631 (39,8 %), от 7 до 14 лет – 1728 (42,1 %), от 15 до 17 лет – 199 (4,9 %). Наиболее частыми причинами отказов стали религиозные мотивы (36,4 %) и боязнь осложнений из-за наличия у ребенка сопутствующей патологии (24,8 %). Несколько реже (22,6 %) встречалось негативное отношение к кожным тестам из-за сведений, полученных из различных источников (средства массовой информации, включая интернет-ресурсы). Немотивированные отказы зафиксированы в 16,2 % случаев. В целом подобная структура отказов от иммунодиагностики туберкулеза совпадает с данными, приведенными в отечественной литературе [12].

Положительные результаты теста T-Spot.TB в данной группе пациентов установлены у 113 человек – 2,8 %. Сомнительные и пограничные результаты получены в 1 % случаев (39 наблюдений). Дети с положительными результатами были направлены к врачу-фтизиатру для дальнейшего обследования и диспансерного наблюдения.

645 детей, состоявших в VI группе диспансерного учета, в зависимости от выраженности реакции на АТР разделились на две подгруппы: 428 человек с сомнительной и слабоположительной реакцией (гиперемия при отсутствии папулы или папула диаметром не более 6 мм) и 217 человек с положительной реакцией (папула диаметром 7 мм и более). Во второй подгруппе позитивные результаты теста T-Spot.TB регистрировались почти в восемь раз чаще, чем в первой (табл.):  $\chi^2=114,027$ , ОШ=0,055,  $p=0,001$ .

Почти у 70 % из этих 645 детей имела сопутствующая патология – аллергические заболевания и ожирение. У детей с отрицательными результатами теста T-Spot.TB она регистрировалась значимо чаще – в 418 наблюдениях, в то время как у детей с положительными результатами этого теста – гораздо реже, в 29 наблюдениях: 84,6 и 19,2 %;  $\chi^2=54,927$ , ОШ=0,028,  $p=0,001$  (табл.).

У 24 детей из состоявших на диспансерном учете со стойко положительной реакцией на АТР (в т.ч. с гиперергической в 16 случаях) результаты теста T-Spot.TB изучены через год (ранее родители 15 из этих детей отказались от рекомендованного врачом-фтизиатром профилактического противотуберкулезного лечения). Во всех 24 случаях эти результаты оказались позитивными. При повторной флюорографии контактных лиц,

Таблица

Результаты теста T-Spot.TB у детей, состоявших на диспансерном наблюдении, в зависимости от результатов пробы с АТР

Реакция на АТР	Тест T-Spot.TB, кол-во наблюдений					
	Положительный		Пограничный		Отрицательный	
	абс.	% <sup>6</sup>	абс.	% <sup>6</sup>	абс.	% <sup>6</sup>
Сомнительная <sup>a</sup>	33	7,7	7	1,6	388	90,7
Положительная	131	60,4	2	0,9	84	38,7
<i>Всего:</i>	164	25,4	9	1,4	472	73,2

<sup>a</sup> Включая слабоположительную реакцию.

<sup>6</sup> Доля тестов вычисляется отдельно для строк «сомнительная» (от  $n=428$ ) и «положительная» (от  $n=217$ ) и для строки «всего» (от  $n=645$ ).

включая первую линию родства, в окружении троих детей были обнаружены ранее не установленные больные туберкулезом. При компьютерной томографии органов грудной клетки у пяти детей выявлены мелкие (1–2 мм) кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах, которые не определялись при первичном обследовании. После подтверждения диагноза латентной ТИ по результатам T-Spot.TB девять из 15 родителей, ранее отказавшиеся от профилактического противотуберкулезного лечения, дали согласие на его проведение.

Нозологическая структура активного туберкулеза у 15 детей, обследованных в 2019–2020 гг., оказалась следующей: один случай милиарного туберкулеза (ребенок 2 лет), семь случаев туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (ребенок 10 месяцев, два ребенка 3 лет, два ребенка 4 и 5 лет, два ребенка 9 лет), четыре случая инфильтративного туберкулеза (дети 15–17 лет) и три случая очагового туберкулеза (два ребенка 14 лет, ребенок 15 лет). В трех случаях туберкулез сочетался с ВИЧ-инфекцией: ребенок с милиарным туберкулезом и подростки с инфильтративным туберкулезом. При первичном обследовании этих детей результаты теста T-Spot.TB были положительными во всех, а реакции на пробы Манту и АТР – в 13 наблюдениях. У двух подростков 15 и 16 лет с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции кожные пробы туберкулезными аллергенами оказались отрицательными.

#### Обсуждение полученных данных

Эффективность теста T-Spot.TB в скрининге туберкулеза составила 2,8 %. Сопоставление результатов этого тестирования и кожной пробы с АТР через один год наблюдения у врача-фтизиатра показало наличие отрицательного результата в 90,7 % случаев при наличии сомнительных и слабоположительных реакций на АТР. Уровень чувствительности к АТР считается критерием активности ТИ и эффективности профилактического диспансерного наблюдения. У детей, имевших стойко сохраняющиеся положительные реакции на АТР, в 100 % случаев отмечались положительные результаты теста T-Spot.TB и в 20,8 % случаев при компьютерной томографии грудной клетки выявлялись мелкие кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах. Тест T-Spot.TB можно считать маркером высокого риска туберкулеза у детей, т.к. флюорографическое обследование

окружения пациентов с расширением круга контактов за счет лиц непервой линии родства позволяет выявить новые случаи туберкулеза у взрослых. Кроме того, результаты кожной пробы чаще не подтверждаются этим тестом у детей, имеющих аллергические заболевания и ожирение.

У больных туберкулезом детей без признаков иммуносупрессии установлено 100 %-ное совпадение положительных результатов теста T-Spot.TB, пробы с АТР и пробы Манту. У детей, больных сочетанной инфекцией туберкулез+ВИЧ, во всех случаях установлен положительный результат теста T-Spot.TB.

#### Заключение

На сегодняшний день в Приволжском федеральном округе реализован технологический замысел гамма-интерфероновых тестов *in vitro* по выявлению эффекторных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию антигеном *M. tuberculosis*. С учетом полученных нами данных может быть предложен следующий алгоритм использования различных иммунологических методов выявления ТИ у детей и подростков:

1. Скрининг детского населения на ТИ в возрасте до 7 лет включительно проводится при помощи пробы Манту, от 8 до 17 лет включительно – при помощи пробы с АТР [13].
2. В качестве альтернативного метода скринингового обследования детей, чьи законные представители отказались от рекомендованных кожных проб, может быть проведен на коммерческой основе гамма-интерфероновый тест T-Spot.TB.
3. К медицинским показаниям для назначения теста T-Spot.TB детям и подросткам следует отнести иммуносупрессию различного генеза, аллергические заболевания, ожирение.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ДАК

Сбор и обработка материала – АПА, МНК

Статистическая обработка данных – ЛАБ, РХФ

Написание текста – ЛАБ, РХФ

Редактирование – ЛАБ

#### Литература / References

1. Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal Law of the Russian Federation of 21.11.2011 No. 323-FZ "On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation" (In Russ).]. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) (Accessed 24 December 2020).
2. Баранов А.А. Профилактические технологии в педиатрии: научные и практические проблемы. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2003;5:1–4. [Baranov AA. Profilakticheskie tekhnologii v pediatrii: nauchnye i prakticheskie problem. *Pediatriya. Zhurnal imenu G.N. Speranskogo*. 2003;5:1–4 (in Russ).]
3. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. 100 лет советской системе охраны здоровья матери и ребенка: успехи, проблемы, уроки. *Вопросы современной педиатрии*. 2018;1:11–5. [Baranov AA. 100<sup>th</sup> Anniversary of the Soviet maternal and child healthcare system: Successes, problems, and lessons. *Current Pediatrics*. 2018;1:11–5 (In Russ).]
4. Модель Л.М., Сидельникова Е.Ф. *Туберкулинодиагностика*. Под ред. А.А. Киселя. М., 1926. [Model LM, Sidelnikova EF *Tuberkulinodiagnostika*. Moscow; 1926 (in Russ).]
5. Перельман М.И. *Фтизиатрия. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Perelman MI. *Ftiziatriya. Nacionalnoe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (In Russ).]
6. Nuermberger E, Bishai WR, Grosset JH. Latent tuberculosis infection. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004;25(3):317–36.
7. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;6:9–21. [Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov SE, Sterlikov SA. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;6:9–21 (In Russ).]
8. Слогодкая Л.В., Богородская Е.М. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции. Возможность массового скрининга. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;5:5–16. [Slogotskaya LV, Bogorodskaya EM. Comparative description of immunological tests for tuberculous infection detection. Mass screening opportunities. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;5:5–16 (in Russ).]
9. Shovkun L, Aksenova V, Kudlay D, Sarichev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Eur Respir J*. 2018;52:PA2733. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA2733
10. Слогодкая Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;11:46–58. [Slogotskaya LV, Sinitsyn MV, Kudlay DA. Potentialities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;11:46–58 (In Russ).]
11. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(8):63–74. [Kudlay DA. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(8):63–74 (In Russ).]
12. Казыкина Т.Н., Стерликов С.А., Борисова Е.С., Грипекина Н.В., Долженко Е.Н., Еленкина Ж.В. и др. Проблема отказов от иммунодиагностики туберкулеза: результаты многоцентрового социологического исследования. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(4):40–7. [Kazykina TN, Sterlikov SA, Borisova ES, Gripekina NV, Dolzhenko EN, Elenkina ZhV, et al. The problem of refusal from immunodiagnosis of tuberculosis: results of a multi-center sociological study. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(4):40–7 (In Russ).]
13. Приказ Минздрава России от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза». [Order of the Ministry of Health of Russia dated March 21, 2017 No. 124n "On approval of the procedure and timing for conducting preventive medical examinations of citizens in order to detect tuberculosis" (In Russ).] URL: <http://base.garant.ru/71688450/> (Accessed 24 December 2020).

УДК 613.9:614.1(571.642)

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-65-71

## Современные тенденции медико-демографических процессов в Сахалинской области

В.Б. Шуматов<sup>1</sup>, Л.В. Транковская<sup>1</sup>, С.В. Лебедев<sup>1</sup>, В.Н. Ющук<sup>2</sup>, В.В. Кузнецов<sup>1,2</sup>, Р.А. Луговой<sup>1</sup>, Ю.А. Солдатова<sup>1</sup>, А.К. Яценко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия,

<sup>2</sup> Министерство здравоохранения Сахалинской области, Южно-Сахалинск, Россия

**Цель:** анализ особенностей медико-демографической ситуации и демографически детерминированных закономерностей формирования здоровья населения Сахалинской области (СО). **Материал и методы.** Изучены медико-демографические процессы и показатели регистрируемой заболеваемости. Используются официальные статистические материалы Сахалинского областного медицинского информационно-аналитического центра, а также статистические сборники и другие официальные материалы Федеральной службы государственной статистики. **Результаты.** В 2015–2017 гг. в СО наблюдался естественный прирост населения. В регионе обнаруживается нарастание процесса урбанизации: к городскому типу относится 82% населения. В группе 15–29-летних помимо ее относительной малочисленности выявлена гендерная диспропорция: существенное преобладание мужского населения (57%), что усугубляет прогнозируемую проблему рождаемости. Среди основных классов болезней по количеству зарегистрированных случаев в СО лидируют болезни органов дыхания, пищеварения и системы кровообращения. **Заключение.** Выработка правильных и своевременных решений для обеспечения эффективного социально-демографического развития регионов окажет положительное влияние и на показатели социально-экономического роста в стране.

**Ключевые слова:** здоровье населения, региональная демография, естественный прирост, смертность, миграция, заболеваемость

Поступила в редакцию 05.04.2021. Принята к печати 15.06.2021

**Для цитирования:** Шуматов В.Б., Транковская Л.В., Лебедев С.В., Ющук В.Н., Кузнецов В.В., Луговой Р.А., Солдатова Ю.А., Яценко А.К. Современные тенденции медико-демографических процессов в Сахалинской области. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;2:65–71. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-65-71

**Для корреспонденции:** Шуматов Валентин Борисович – д-р мед. наук, профессор, ректор ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-9645-3471; e-mail: shumatov@mail.ru

## Modern trends in medical and demographic processes in the Sakhalin Region

V.B. Shumatov,<sup>1</sup> L.V. Trankovskaya,<sup>1</sup> S.V. Lebedev,<sup>1</sup> V.N. Yushchuk,<sup>2</sup> V.V. Kuznetsov,<sup>1,2</sup> R.A. Lugovoy,<sup>1</sup> Yu.A. Soldatova,<sup>1</sup> A.K. Yatsenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

<sup>2</sup> Ministry of Healthcare of the Sakhalin Region, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia

**Objective:** The analysis of peculiarities of the medical-demographic situation and demographically deterministic rules of health level of the population of Sakhalin Region (SR). **Methods:** Medical-demographic processes and the indexes of the registered disease rates were studied. Official statistical data of the Sakhalin regional medical informational-analytical center, statistical compendiums and other official materials of the Federal State Statistics Service were used. **Results:** From 2015 to 2017 natural population growth was observed in SR. There is a process of urbanization growth: 82% of the population is related to urban. There is a gender imbalance in the group of 15–29 year olds despite its relative small number: dominance of male population (57%) reinforces previously predicted fertility rate problem. According to registered cases in SR among general disease categories the respiratory, digestion and blood diseases are dominant. **Conclusions:** Making timely and right decisions to provide effective socio-demographic development of regions can make a positive influence on socio-economic growth indexes of the country in general.

**Keywords:** population health, regional demography, natural increase, mortality, migration, morbidity

Received 5 April 2021; Accepted 15 June 2021

**For citation:** Shumatov VB, Trankovskaya LV, Lebedev SV, Yushchuk VN, Kuznetsov VV, Lugovoy RA, Soldatova YuA, Yatsenko AK. Modern trends in medical and demographic processes in the Sakhalin region. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:65–71. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-65-71

**Corresponding author:** Valentin B. Shumatov, MD, PhD, professor, president of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok. 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-9645-3471; e-mail: shumatov@mail.ru

В условиях глобальных трансформационных процессов, отрицательно влияющих на демографическую ситуацию в мире, на первый план выходит сохранение

и укрепление здоровья человека. Состояние здоровья и уровень смертности отражаются на ожидаемой средней продолжительности жизни населения,

оказывая влияние на научный прогресс (прежде всего, в области медицины) и культурно-образовательный уровень общества и относятся к важным показателям качества жизни и благосостояния народа. В то же время социально-экономическое развитие страны, обеспечение ее конкурентоспособности на мировой арене, формирование эффективных региональных и отраслевых стратегий также невозможно без объективного исследования тенденций воспроизводства населения и медико-демографических характеристик его состояния [1–5].

В настоящее время на всех уровнях государственного управления активно реализуются меры, направленные на решение медико-социальных проблем, разработку инструментов демографической и семейной политики. Так, в Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года (№ 483 с изм. на 1 июля 2014 г.) основное внимание уделено необходимости разработки и внедрения программ здорового образа жизни, мероприятиям по профилактике и своевременному выявлению профессиональных заболеваний, поэтапному сокращению рабочих мест с вредными или опасными для репродуктивного здоровья человека условиями труда [5]. Вышеизложенные обстоятельства подчеркивают актуальность изучения медико-демографической ситуации в регионах и анализа ее динамики, как с целью разработки программ социально-демографического развития, так и совершенствования механизмов оказания медицинской помощи.

Цель исследования: анализ особенностей медико-демографической ситуации и демографически детерминированных закономерностей формирования здоровья населения Сахалинской области (СО).

#### Материал и методы

Изучены медико-демографические процессы и показатели регистрируемой заболеваемости. Исследование демографического статуса включало оценку численности и коэффициентов естественного движения населения за 2015–2019 гг. Использованы официальные статистические материалы Сахалинского областного медицинского информационно-аналитического центра, а также статистические сборники и другие официальные информационные материалы Федеральной службы государственной статистики [6, 7].

#### Результаты исследования

Более 40 % населения области сосредоточено в г. Южно-Сахалинске, при этом суммарно в 9 из 18 муниципальных образований Сахалина проживает менее 20 % его населения (рис. 1, 2).

В области к городскому типу относится 82 % проживающих. Данный параметр напрямую связан с высокой численностью населения областного центра, однако даже при исключении Южно-Сахалинска доля

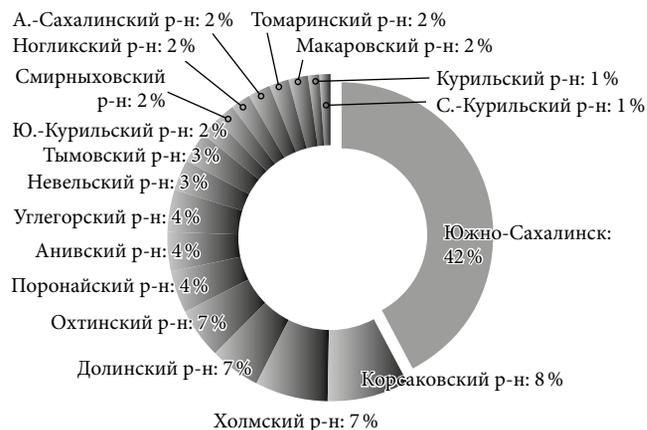


Рис. 1. Структура населения СО.

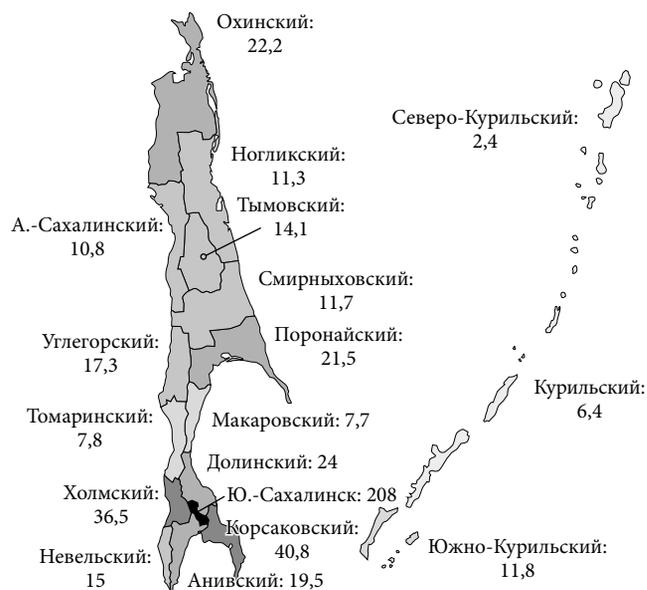


Рис. 2. Распределение населения СО по муниципальным образованиям, тыс. человек.

городского населения в оставшихся муниципальных образованиях составит 70 %. Анализ динамики численности обитателей городов и сел свидетельствует, что для его общей структуры характерна растущая урбанизация.

Анализ данных, отображенных на возрастной пирамиде СО (рис. 3), позволяет сделать ряд выводов и предположений. В первую очередь можно отметить значимую гендерную диспропорцию: преобладание женского населения над мужским, которая в целом совпадает с общероссийской тенденцией и объясняется в том числе более высоким показателем средней продолжительности жизни женщин.

К наиболее очевидным феноменам, заметным на возрастной пирамиде, относится так называемая «демографическая яма» – период резкого снижения рождаемости в 1990–2005 гг., отразившийся на численности 15–29-летних по сравнению с более старшими группами. За прошедшее десятилетие ситуация с рождаемостью улучшилась, в 2015–2017 гг. наблюдался естественный прирост населения. Тем не менее следует констатировать, что относительно

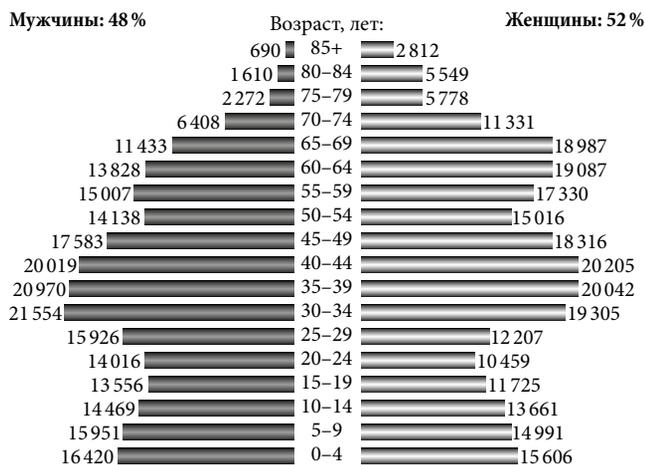


Рис. 3. Возрастная пирамида населения СО на начало 2020 г., количество человек (абс.).

«оптимистичные» показатели рождаемости последнего десятилетия обеспечены в основном теми родителями, которые на текущей возрастной пирамиде отображены в когортах от 30 лет и выше. В наступившем десятилетии им на смену придет существенно меньшая по численности группа потенциальных родителей – «детей 90-х», что может служить основанием для прогнозирования снижения показателей рождаемости и роста показателей естественной убыли населения СО. Подобная ситуация с точки зрения исторической демографии не уникальна. Например, наблюдаемая на возрастной пирамиде впадина в верхней части около интервала «50–54 года» относится к так называемому «демографическому эху войны» – снижению рождаемости в 1965–1970 гг. в связи с тем, что основной группой потенциальных родителей тогда было относительно малочисленное поколение «детей войны» [2]. По аналогии прогнозируемое снижение рождаемости можно называть «демографическим эхом 90-х», и его не следует рассматривать как явление, специфичное именно для СО. При анализе репродуктивного потенциала группы 15–29-летних помимо ее относительной малочисленности следует отметить и гендерную диспропорцию: существенное преобладание мужского населения (57 %, 43 498 человек) над женским (43 %, 34 391 человек), что усугубляет прогнозируемую проблему в области рождаемости.

Для анализа возрастной структуры населения муниципальных образований СО целесообразно расположить их в порядке возрастания доли населения 15–59 лет (рис. 4). В число трех районов с наибольшей долей людей с высоким экономическим и репродуктивным потенциалом попадают островные территории. Относительно низкая доля детей до 15 лет и лиц старше 60 лет в Курильском, Северо-Курильском и Южно-Курильском районах объясняется тем, что процент оседлого населения здесь значительно ниже, чем на других территориях. Доля населения 15–59 лет демонстрирует обратную взаимосвязь с долей населения старше 60 лет. Первые места на диаграмме занимают Александровск-Сахалинский,

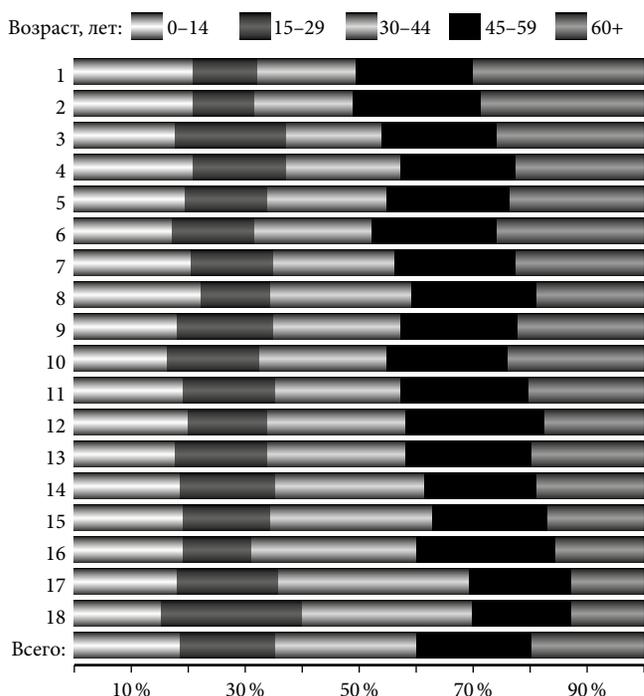


Рис. 4. Возрастная структура населения муниципальных образований СО:

1 – Томаринский р-н, 2 – Углегорский р-н, 3 – Александровск-Сахалинский р-н, 4 – Тымовский р-н, 5 – Невельский р-н, 6 – Холмский р-н, 7 – Поронайский р-н, 8 – Смирныховский р-н, 9 – Долинский р-н, 10 – Макаровский р-н, 11 – Охинский р-н, 12 – Ногликский р-н, 13 – Корсаковский р-н, 14 – Анивский р-н, 15 – г. Южно-Сахалинск, 16 – Северо-Курильский р-н, 17 – Южно-Курильский р-н, 18 – Курильский р-н.

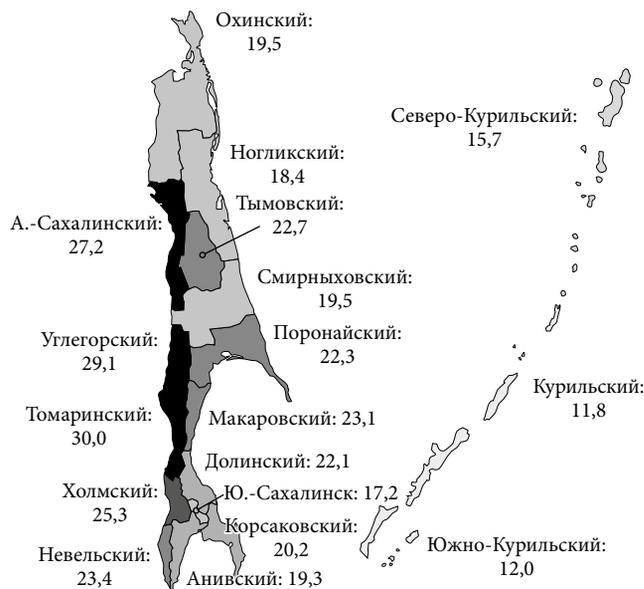


Рис. 5. Распределение населения в возрасте старше 60 лет по муниципальным образованиям СО, тыс. человек.

Углегорский и Томаринский районы, где лиц старше 60 лет относительно больше (рис. 5).

Необходимо отметить, что в шести районах с самыми высокими и самыми низкими значениями доли лиц в 15–59 лет проживает всего 11,6% населения области. Тем не менее такая неравномерность распределения по муниципальным образованиям с учетом возрастных

Таблица

Среднегодовая структура болезненности и заболеваемости по основным классам нозологий в СО в 2015–2019 гг., на 100 тыс. населения

Классы болезней	Зарегистрировано больных			С диагнозом, установленным впервые		
	В среднем за год, тыс. чел.	Доля в структуре, %	Динамика за период	В среднем за год, тыс. чел.	Доля в структуре, %	Динамика за период
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	28,9	4,0		17,6	4,7	
Новообразования	23,4	3,2		6,3	1,7	
Болезни крови, кроветворных органов	3,7	0,5		1,0	0,3	
Болезни эндокринной сист., расстройства питания и нарушения обмена веществ	42,6	5,9		6,4	1,7	
Психические расстройства	30,2	4,2		2,4	0,6	
Болезни нервной системы	11,2	1,5		5,5	1,5	
Болезни глаза и его придаточного аппарата	35,5	4,9		13,0	3,4	
Болезни уха и сосцевидного отростка	10,7	1,5		7,9	2,1	
Болезни системы кровообращения	82,8	11,4		11,0	2,9	
Болезни органов дыхания	184,2	25,4		169,5	44,9	
Болезни органов пищеварения	125,5	17,3		33,8	8,9	
Болезни кожи и подкожной клетчатки	26,5	3,7		23,1	6,1	
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	38,2	5,3		16,1	4,3	
Болезни мочеполовой системы	36,5	5,0		22,1	5,9	
Беременность, роды и послеродовый период	11,3	1,6		11,3	3,0	
Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	1,2	0,2		1,2	0,3	
Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	3,8	0,5		1,1	0,3	
Травмы, отравления и некоторые другие последствия ... внешних причин	28,4	3,9		28,2	7,5	
Всего:	724,9	100,0		377,7	100,0	

характеристик позволяет оценить зависимость заболеваемости по отдельным нозологическим классам от возрастной структуры населения. В «тройку лидеров» по количеству зарегистрированных случаев в СО входят болезни органов дыхания, органов пищеварения и системы кровообращения. На четвертом и пятом местах располагаются, соответственно, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ и болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани. Эти пять классов формируют более 65 % случаев в общей структуре заболеваемости (табл.).

За 2015–2019 гг. снижение заболеваемости населения области произошло по большинству нозологических

классов. Необходимо, однако, отметить увеличение количества зарегистрированных пациентов с болезнями системы кровообращения и болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ в конце рассматриваемого периода. Также можно констатировать снижение относительного количества диагнозов, установленных впервые. Болезни органов дыхания ожидаемо лидируют в СО и по первичной заболеваемости. Второе место занимают болезни органов пищеварения. Третье место по количеству больных с диагнозом, установленным впервые, принадлежит травмам, отравлениям и некоторым другим последствиям внешних причин (табл.).

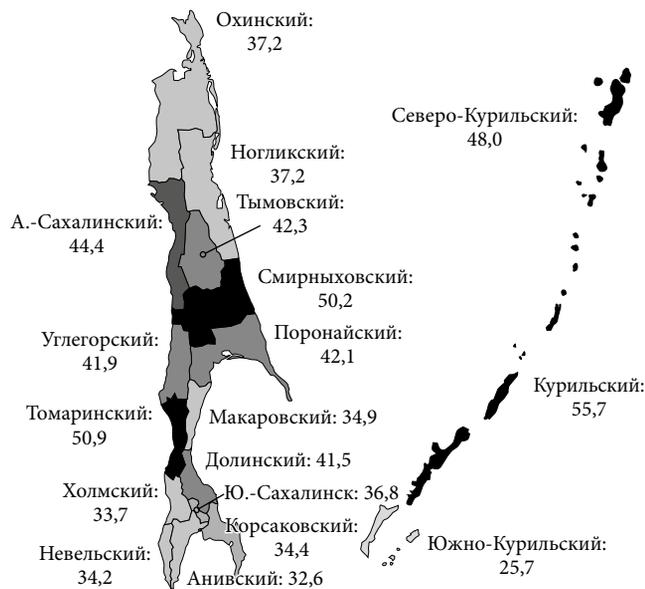


Рис. 6. Зарегистрированные пациенты с заболеваниями органов дыхания в муниципальных образованиях СО (среднее за 2015–2019 гг.), на 1000 населения.

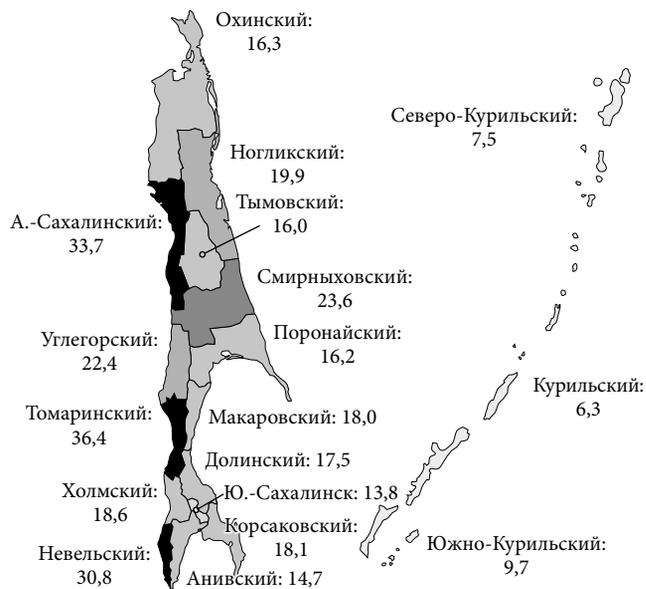


Рис. 7. Зарегистрированные пациенты с болезнями системы кровообращения в муниципальных образованиях СО (среднее за 2015–2019 гг.), на 1000 населения.



Рис. 8. Зарегистрированные пациенты с болезнями органов пищеварения в муниципальных образованиях СО (среднее за 2015–2019 гг.), на 1000 населения.

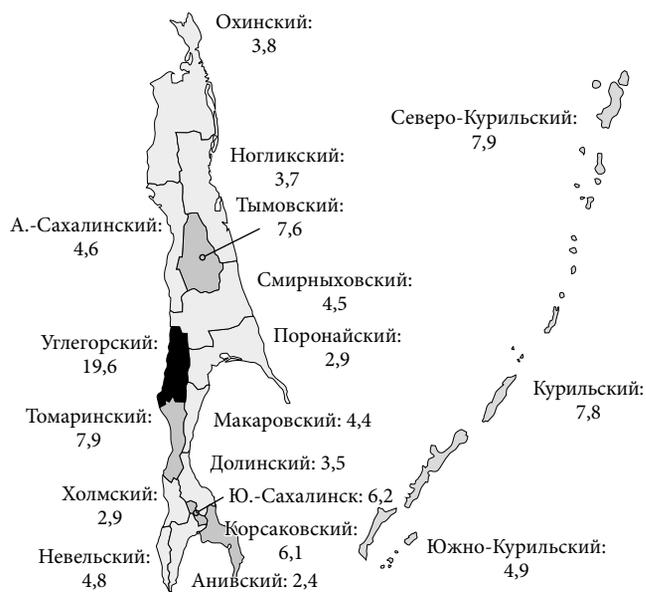


Рис. 9. Зарегистрированные пациенты с травмами... (класс XIX МКБ-10) в муниципальных образованиях СО (среднее за 2015–2019 гг.), на 1000 населения.

Самая высокая концентрация лиц с диагнозами, относящимися к классу «Болезни органов дыхания», наблюдается в Курильском районе, значения выше среднего помимо Томаринского демонстрируют Смирныховский и Северо-Курильский районы (рис. 6). Существенно более высокий удельный вес пациентов с болезнями системы кровообращения характерен для Томаринского, Александровск-Сахалинского и Невельского районов (рис. 7). Углегорский, Макаровский и Холмский районы лидируют по болезням органов пищеварения (рис. 8). Удельное количество диагнозов, установленных впервые по классу «Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия

внешних причин», в Углегорском районе более чем вдвое превышает аналогичные показатели по любому другому муниципальному образованию региона (рис. 9).

Относительно высокое среднее количество больных по основным нозологическим категориям зарегистрировано в 2015–2019 гг. в Томаринском, Углегорском, Александровск-Сахалинском и Невельском районах области (рис. 10). Следует отметить визуальное сходство картограммы, приведенной на рис. 10, с картограммой на рис. 5, позволяющее сделать вывод о значимости уровня корреляции рассматриваемого параметра с долей населения старше 60 лет.

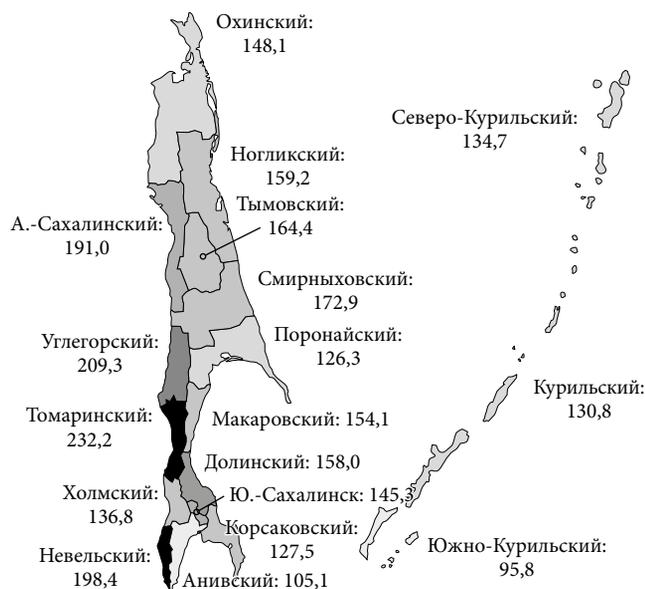


Рис. 10. Среднее количество больных, зарегистрированных в муниципальных образованиях СО, на 1000 населения.

#### Обсуждение полученных данных

Сравнивая результаты настоящего исследования с медико-демографическими характеристиками всех территорий России, следует учитывать миграционные процессы, динамику рождаемости и естественного прироста населения за последнее десятилетие. В большинстве федеральных округов нашей страны прослеживается тенденция к снижению рождаемости, что, по мнению большинства авторов, связано с вступлением в фертильный возраст малочисленного поколения 90-х годов прошлого века. Так, сегодня на большей территории Приволжского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов отмечается уменьшение численности населения. Данный демографический тренд вызван как его естественной убылью, так и миграционным оттоком. В Приволжском федеральном округе этот показатель увеличивается только в Казани, Перми и Уфе за счет естественной и миграционной составляющих, однако естественный прирост населения здесь минимален [8]. В Сибирском федеральном округе та же ситуация регистрируется в республиках Алтай и Тыва, но за счет естественного прироста. В Омской и Новосибирской областях коэффициенты смертности и рождаемости практически равны, и прирост населения происходит за счет мигрантов [3]. В Дальневосточном федеральном округе численность населения увеличивается в Республике Саха (Якутия), Чукотском автономном округе и Республике Бурятия за счет естественного прироста, при этом на Чукотке и в Бурятии нарастают исходящие миграционные потоки. В остальных субъектах, особенно в Приморском крае, сохраняется отрицательная естественная прибыль населения [9].

Стоит указать, что и в Центральном, Северо-Западном, Южном и Уральском федеральных округах

наблюдается отрицательный естественный прирост, но он в большинстве своем компенсируется положительным миграционным притоком. Исключение составляют Москва, Санкт-Петербург и Тюменская область, где обнаруживается положительная естественная и миграционная прибыль населения. В Южном федеральном округе только в Республике Калмыкия отмечается высокий естественный прирост населения, при этом жители стали все чаще покидать этот субъект федерации. Самые высокие показатели естественной прибыли населения среди всех регионов РФ характерны для Северо-Кавказского федерального округа [4, 10–14].

#### Выводы

Таким образом, можно выделить наиболее значимые современные медико-демографические тренды в СО:

1. В прошедшее десятилетие ситуация с рождаемостью улучшилась: в 2015–2017 гг. наблюдался естественный прирост населения. Тем не менее прослеживается резкое снижение его численности в группе 15–29-летних по сравнению с более старшими возрастными группами, а также отмечается гендерная диспропорция с преобладанием мужского населения. Все это служит основанием для прогнозирования снижения рождаемости и роста естественной убыли населения.
2. За анализируемый период наблюдалось снижение заболеваемости по большинству нозологических категорий. Определяются пять основных классов заболеваний, формирующих более 65 % наблюдений в общей структуре заболеваемости: болезни органов дыхания, пищеварения, системы кровообращения, эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ВБШ, ЛВТ, СВЛ  
 Сбор и обработка материала – ВВК, ВНЮ  
 Статистическая обработка – РАЛ, ЮАС  
 Написание текста – ЛВТ, СВЛ, АКЯ  
 Редактирование – ЛВТ, АКЯ

#### Литература / References

1. Аполихин О.И., Москалева Н.Г., Комарова В.А. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;4:4–14. [Apolikhin OI, Moskaleva NG, Komarova VA. Contemporary demographic situation and problems of improving the reproductive health of Russian population. *Experimental and Clinical Urology*. 2015;4:4–14 (In Russ).]
2. Вишневский А.Г. Демографические последствия Великой Отечественной войны. *Демографическое обозрение*. 2016;3(2):6–42.

- [Vishnevsky AG. Demographic consequences of the Great Patriotic War. *Demographic Review*. 2016;3(2):6–42 (In Russ).]
3. Григорьев Ю.А., Баран О.И. Тенденции продолжительности жизни населения Сибирского федерального округа (2005–2016 гг.). *Гигиена и санитария*. 2018;7:591–6. [Grigoryev YA, Baran OI. Trends in life expectancy of the population of the Siberian federal district (2005–2016). *Hygiene and Sanitation*. 2018;7:591–6 (In Russ).]
  4. Лукьянец А.С. Детерминанты демографического развития регионов Северо-Западного федерального округа. *Научное обозрение. Серия 2: Гуманитарные науки*. 2019;3–4:23–35. [Lukyanets AS. Determinants of the demographic development of the regions of the north-west federal district. *Scientific Review. Series 2: Humanities*. 2019;3–4:23–35 (In Russ).]
  5. Указ Президента РФ от 9 октября 2007 г. № 1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» (с изменениями и дополнениями). [Decree of the President of the Russian Federation of October 9, 2007, No. 1351 «On approval of the Concept of the demographic policy of the Russian Federation for the period up to 2025» (with amendments and additions) (In Russ).] URL: <http://base.garant.ru/191961/> (Accessed 2 April 2021).
  6. Сахалинский областной медицинский информационно-аналитический центр. [Sakhalin Regional Medical Information and Analytical Center (In Russ).] URL: <https://somiak.sakhalin.gov.ru> (Accessed 17 March 2021).
  7. Федеральная служба государственной статистики. [Federal State Statistics Service (In Russ).] URL: <https://rosstat.gov.ru> (Accessed 17 March 2021).
  8. Сафиуллин Р.Г., Ушмаев А.Г. Демографическая ситуация в крупнейших городах Приволжского федерального округа. *Вектор экономики*. 2019;3. [Safiullin RG, Ushmaev AG. Demographic situation in the largest cities of the Volga federal district. *Vector Economy*. 2019;3 (In Russ).] URL: [http://www.vectoreconomy.ru/images/publications/2019/3/regionaleconomy/Safiullin\\_Ushmaev.pdf](http://www.vectoreconomy.ru/images/publications/2019/3/regionaleconomy/Safiullin_Ushmaev.pdf) (Accessed 2 April 2021).
  9. Мотрич Е.Л. Дальний восток России: современная демографическая ситуация. *Регионалистика*. 2019;6(4):45–52. [Motrich EL. The Far East of Russia: The current demographic situation. *Regionalistica*. 2019;6(4):45–52 (In Russ).]
  10. Бадоева З.А., Габараева Л.Н., Байсангурова Л.С., Еналдиева С.С., Гудцова А.П. Современные тенденции медико-демографических показателей в Республике Северная Осетия–Алания и их дальнейшее прогнозирование. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018;6:55–60. [Badoeva ZA, Gabaraeva LN, Baysangurova LS, Enaldieva SS, Gudtsova AP. Modern trends of medico-demographic indicators in the Republic of North Ossetia–Alanya and their further forecasting. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2018;6:55–60 (In Russ).]
  11. Кованова Е.С., Кекеляев Э.Э., Доштаева А.В., Лиджиева М.С. Влияние социально-экономических факторов на демографическое развитие депрессивных регионов (на примере Республики Калмыкия). *Экономика и предпринимательство*. 2020;7:406–12. [Kovanova ES, Kekelyaev EE, Doshtaeva AV, Lidzhieva MS. The influence of socio-economic factors on the demographic development of depressed regions (on the example of the Republic of Kalmykia). *Economics and Entrepreneurship*. 2020;7:406–12 (In Russ).]
  12. Симонов С.Н., Большакова Н.Ю., Баранов А.В., Ведищев С.И. Современная медико-демографическая ситуация в Тамбовской области. *Медицина и физическая культура: наука и практика*. 2020;2(7):54–63. [Simonov SN, Bolshakova NY, Baranov AV, Vedishchev SI. Modern medical and demographic situation in the Tambov Region. *Medicine and Physical Education: Science and Practice*. 2020;2(7):54–63 (In Russ).]
  13. Хомутова А.А., Давыденко Н.Б., Мальгина Г.Б., Башмакова Н.В., Репалова Е.Ю., Денисов А.А. Демографические тенденции в Уральском федеральном округе на современном этапе. *Уральский медицинский журнал*. 2020;6:5–11. [Khomutova AA, Davydenko NB, Bashmakova NV, Malgina GB, Repalova EU, Denisov AA. Demographic background in the Ural Federal District. *Ural Medical Journal*. 2020;6:5–11 (In Russ).]
  14. Шукина А.С. Медико-демографическая ситуация в регионах ЦФО. *Вестник Тверского государственного университета. Серия: Экономика и управление*. 2020;3:157–63. [Shchukina AS. Medical and demographic situation in the regions of the Central Federal District. *Tver State University Bulletin. Series: Economics and Management*. 2020;3:157–63 (In Russ).]

УДК 616.137-06:616.13-004.6-089

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-72-74

## Опыт совместного хирургического лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей на базе Владивостокской клинической больницы № 1

Е.С. Коноваленкова, А.В. Никифорова

Владивостокская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия

Обобщен опыт совместной работы ангиохирургов и хирургов гнойного хирургического отделения по лечению критической ишемии нижних конечностей на почве стенозирующего атеросклероза/тромбоза магистральных артерий на базе ВКБ № 1. Проанализированы результаты работы мультидисциплинарной хирургической бригады за 2018–2020 гг. Отмечено достоверное снижение количества больших ампутаций и летальности в данной группе пациентов.

**Ключевые слова:** критическая ишемия, большие ампутации, мультидисциплинарный подход, реваскуляризация

Поступила в редакцию 15.03.2021. Получена после доработки 01.04.2021. Принята к печати 22.04.2021

**Для цитирования:** Коноваленкова Е.С., Никифорова А.В. Опыт совместного хирургического лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей на базе Владивостокской клинической больницы № 1. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;2:72–4. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-72-74

**Для корреспонденции:** Коноваленкова Елена Сергеевна – заведующая отделением гнойной хирургии ВКБ № 1 (690078, г. Владивосток, ул. Садовая, 22); ORCID: 0000-0003-1425-1129; e mail: helen9482@mail.ru

## Joint surgical treatment experience among patients with critical limb ischemia in Vladivostok Clinical Hospital No. 1

E.S. Konovalenkova, A.V. Nikiforova

Vladivostok Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia

**Summary:** Experience of the joint work of angiosurgeons and surgeons of the purulent surgical department to cure critical lower limb ischemia on the basis of stenotic atherosclerosis/thrombosis of the main arteries in VCH No. 1 was summarized. The results of multidisciplinary work of surgical team for the period from 2018 to 2020 are presented. The reliable decrease of the number of major amputations and lethality was noticed in this group of patients.

**Keywords:** critical ischemia, major amputations, multidisciplinary approach, revascularization

Received 15 March 2021; Revised 1 April 2021; Accepted 22 April 2021

**For citation:** Konovalenkova ES, Nikiforova AV. Joint surgical treatment experience among patients with critical limb ischemia in Vladivostok Clinical Hospital No. 1. *Pacific Medical Journal*. 2021;2:72–4. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-72-74

**Corresponding author:** Elena S. Konovalenkova, MD, head of the Purulent Surgery Department, Vladivostok Clinical Hospital No. 1 (22 Sadovaya St., Vladivostok, 690078, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-1425-1129; e mail: helen9482@mail.ru

Окклюзионными заболеваниями брюшной аорты и артерий нижних конечностей страдают около 3–4 % населения развитых стран. У трети пациентов через 5–7 лет после начала заболевания развивается критическая ишемия нижних конечностей (КИНК), прогноз при которой в течение года после установки диагноза неблагоприятен: в 26 % случаев проводятся ампутации, летальность составляет 18 % [1, 2]. Наиболее часто причиной ишемии становятся атеротромботические поражения дистальной и «многоэтажной» форм. При наличии сахарного диабета риск КИНК увеличивается примерно в пять раз. Вероятность развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у таких больных в три раза выше, чем у лиц с перемежающейся хромотой. Реконструктивные операции на артериях нижних конечностей в условиях критической ишемии выполнимы только в 60–70 %

случаев, что объясняется частым дистальным поражением сосудистого русла, при этом 30 % оперированных необходимы повторные реконструктивные вмешательства [3, 4]. На современном этапе развития сосудистой хирургии методы лечения КИНК включают в себя реконструктивные операции и эндоваскулярные вмешательства, направленные на прямую реваскуляризацию конечности, а также различные варианты непрямой реваскуляризации [4, 5].

Цель настоящего сообщения – продемонстрировать совместную работу ангиохирургов и хирургов гнойного хирургического отделения Владивостокской клинической больницы (ВКБ) № 1, направленную на сохранение конечности или снижение уровня ее ампутации при КИНК.

Главная задача хирургической реваскуляризации при КИНК – устранение ишемии, угрожающей потерей

конечности, а нередко представляющей и прямую опасность для жизни пациента. Поэтому при определении лечебной тактики прежде всего необходимо решить вопрос о возможности реконструктивного вмешательства на сосудах с учетом того, что существующие методы непрямого реваскуляризации здесь малоэффективны. Важным компонентом комплексного лечения пациентов с КИНК считается консервативная терапия, направленная на снижение степени ишемии и на коррекцию сопутствующей патологии.

В настоящий момент помощь (в том числе высокотехнологичная) пациентам с КИНК на базе ВКБ № 1 оказывается мультидисциплинарной бригадой, в которую входят сердечно-сосудистый хирург, гнойный хирург, рентгенхирург, эндокринолог, невролог и кардиолог. Определено количество сосудистых коек, расположенных в отделении гнойной хирургии, установлены порядок госпитализации и сроки обследования и лечения.

При самостоятельном обращении или доставке пациента бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение его осматривает гнойный хирург, который оценивает общее состояние и организует комплекс клинико-лабораторных и инструментальных обследований. Затем проводится консультация сердечно-сосудистого хирурга с определением дальнейшей тактики ведения. В случае успешной реваскуляризации конечности следующим этапом становится вторичная хирургическая обработка: некрэктомии, малые ампутации, санация гнойных очагов. Плановые пациенты, обследованные амбулаторно, сразу госпитализируются на сосудистые койки профильного отделения для проведения оперативного вмешательства.

Совместный мультидисциплинарный подход к лечению хронической ишемии, угрожающей потерей конечности, стал возможен с 2014 г., когда на базе ВКБ № 1 было создано отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения. В 2018–2020 гг. для восстановления кровотока максимально использовались минимально инвазивные интервенционные вмешательства, что объясняется поступлением большого количества тяжелых пациентов с полиморбидным фоном и серьезными ограничениями в хирургической тактике, с дистальным поражением артерий нижних конечностей на фоне сахарного диабета (табл.). Большим, имевшим гемодинамически значимые поражения коронарных и брахиоцефальных артерий, на первом этапе выполнялась коррекция данных бассейнов.

Успех хирургического лечения, который оценивался как ангиографически, так и субъективно (по результатам опроса), был достигнут в 95 % случаев. Пациенты с деструктивными процессами стопы и с инфицированными ранами на следующий день после сосудистой операции направлялись на вторичную хирургическую обработку и санацию на хирургических койках.

Таблица

Результаты работы отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения ВКБ № 1 за 2018–2020 гг.

Методики	Количество наблюдений, абс.		
	2018 г.	2019 г.	2020 г.
<i>Диагностические (селективные)</i>			
Ангиография нижних конечностей	97	93	64
Коронароангиография	21	28	15
Брахиоцефальная ангиография	10	13	8
<i>Открытые реконструкции</i>			
Шунтирующие операции <sup>а</sup>	4	13	5
Эндартериэктомии	1	2	1
Эмбол/тромбэктомии	8	7	12
Прочие <sup>б</sup>	3	7	2
<i>Эндovasкулярные вмешательства</i>			
ТЛБАП (ниже паховой складки) <sup>в</sup>	34	51	33
ТЛБАП (выше паховой складки) <sup>г</sup>	1	1	2

<sup>а</sup> Подвздошно-бедренное, бедренно-бедренное, бедренно-подколенное и бедренно-тибиальное шунтирование.

<sup>б</sup> Перевязка артерии, ревизия, удаление протеза.

<sup>в</sup> Транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием артерий или без него.

<sup>г</sup> Транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием артерий.

За 2019–2020 гг. в отделение гнойной хирургии ВКБ № 1 поступил 321 пациент с облитерирующим атеросклерозом/тромбозом артерий нижних конечностей. Учитывая массивные необратимые некротическими изменениями тканей вследствие критической ишемии на фоне сахарного диабета в этих случаях были выполнены экстренные ампутации, с последующими некрэктомиями и реампутациями (всего 390), после которых в 60 случаях зарегистрированы летальные исходы. Совместное лечение с ангиохирургами было выполнено 67 пациентам, страдавшим облитерирующим атеросклерозом/тромбозом артерий нижних конечностей (в т.ч. 47 – с сахарным диабетом 2 типа). За эти два года было проведено 78 высокотехнологичных операций: установка стента (5), профундопластика (1), транслюминальная баллонная ангиопластика бедренной артерии (9) и артерий голени (20), механическая реканализация и ангиопластика поверхностных бедренных и малоберцовой артерий (25), эмболтромбэктомия (7), реканализация периферических артерий (7), транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием (2), аутовенозное шунтирование (2). У 13 пациентов с критической ишемией и тромбозом без гнойно-некротических поражений после реканализации и транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием на разных уровнях и консервативной терапии признаки ишемии были купированы, и они выписались на амбулаторное наблюдение. Шесть пациентов выписаны с сухим некрозом пальца после консервативного лечения. В 41 случае проведены ампутации стоп, в двух – на

уровне голени, в пяти – на уровне бедра. Пациентам с сухими некрозами тканей стопы сначала выполнялись высокотехнологичные операции, и только после восстановления кровотока – ампутации пальцев. В дальнейшем после сосудистой и крайне высокочастотной терапии заживление в этих наблюдениях происходило первичным натяжением. Пациентам с гнойно-некротическими осложнениями в первые сутки выполнялись санирующие операции (вскрытие флегмон, ампутация пальцев), а затем – сосудистое вмешательство. В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия с учетом чувствительности микрофлоры, назначались антикоагулянты, вазодилатирующие и регенирующие препараты, а также лечение сопутствующей патологии. Местная терапия подбиралась индивидуально. Долечивание гранулирующих ран происходило после выписки – амбулаторно по месту жительства.

Еще четыре человека с КИНК были переведены из других стационаров, где не имелось возможностей для реконструктивных вмешательств. В ВКБ № 1 им выполнялись тромбэктомии, что привело к полному восстановлению магистрального кровотока и помогло избежать больших ампутаций (только в одном случае понадобилось удаление пальцев стопы).

Таким образом, комплексный мультидисциплинарный подход, созданный на базе ВКБ № 1 для ведения пациентов с КИНК, позволил улучшить результаты лечения этой тяжелой патологии с уменьшением количества высоких ампутаций, сохранением

конечностей, снижением смертности и улучшением качества жизни.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств

#### Литература / References

1. Темрезов М.Б., Коваленко В.И. *Комплексное лечение больных с критической ишемией нижних конечностей*. СПб.: Экстен Медикал, 2014. [Temrezov MB, Kovalenko VI. *Complex treatment of patients with critical lower limb ischemia*, St Petersburg: Exten Medical; 2014 (In Russ).]
2. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2019;69(6):3S–125S. doi: 10.1016/j.jvs.2019.02.016
3. Бокерия Л.А., Темрезов М.Б., Коваленко В.И., Янбаев А.К., Гаджиев О.Г. Хирургическое лечение больных с первичной критической ишемией нижних конечностей. *Анналы хирургии*. 2010;1:16–20. [Bokeria LA, Temresov MB, Kovalenko VI, Yanbaev AK, Gadzhiev OG. Surgical treatment of primary critical ischemia of the lower extremities. *Annals of Surgery*. 2010;1:16–20 (In Russ).]
4. *Рентгенэндоваскулярная хирургия: национальное руководство*. Под ред. Б.Г. Алякяна, т. 3. М.: Литтера, 2017. [Alekyan BG, ed. *X-ray Endovascular Surgery: National Manual*, Vol. 3. Moscow: Littera; 2017 (In Russ).]
5. Piazza M, Ricotta II JJ, Bower TC, Kalra M, Duncan AA, Cha S, Gloviczki P. Iliac artery stenting combined with open femoral endarterectomy is as effective as open surgical reconstruction for severe iliac and common femoral occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2011;54(2):402–11.

УДК 616-002.5-053.2-084:615.371

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-75-79

## Вакцинопрофилактика туберкулеза у детей в России и других странах

Т.А. Севостьянова<sup>1,2</sup>, В.А. Аксёнова<sup>1,3</sup>, Е.М. Белиловский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом, Москва, Россия, <sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

Проведен анализ международных данных по политике специфической вакцинопрофилактики туберкулеза у детей в современных условиях. Представлены данные по Российской Федерации за последние годы с учетом показателей заболеваемости детей. Также проанализированы данные вакцинации по городу Москве с учетом медицинских и немедицинских отводов. Сделаны выводы по повышению охвата уровня вакцинации против туберкулеза в родильных домах и поликлиниках.

**Ключевые слова:** туберкулез, дети, вакцинация БЦЖ, профилактика

Поступила в редакцию 22.12.2020. Получена после доработки 29.12.2020. Принята к печати 14.05.2021

**Для цитирования:** Севостьянова Т.А., Аксёнова В.А., Белиловский Е.М. Вакцинопрофилактика туберкулеза у детей в России и других странах. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;2:75–9. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-75-79

**Для корреспонденции:** Севостьянова Татьяна Александровна – д-р мед. наук, заместитель заведующего детским отделением по медицинской части МГНПЦ борьбы с туберкулезом (107014, г. Москва, ул. Барболина, 3); ORCID: 0000-0003-1499-4934; e-mail: sewata@yandex.ru

## Preventive vaccination of tuberculosis for children in Russia and other countries

Т.А. Sevostyanova,<sup>1,2</sup> V.A. Aksenova,<sup>1,3</sup> E.M. Belilovsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia, <sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <sup>3</sup> National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

**Summary:** The analysis of international data on a policy of specific preventive tuberculosis immunization among children in modern conditions was conducted. The data on Russian Federation for the recent years taking into account children disease indexes is presented. The vaccination data in Moscow taking into account medical and nonmedical exemptions was analyzed. There is a conclusion about increasing vaccination rate against tuberculosis in maternity hospitals and polyclinics.

**Keywords:** tuberculosis, children, BCG vaccination, prevention

Received 22 December 2020; Revised 29 December 2020; Accepted 14 May 2021

**For citation:** Sevostyanova TA, Aksenova VA, Belilovsky EM. Preventive vaccination of tuberculosis for children in Russia and other countries. *Pacific Medical Journal*. 2021;2:75–9. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-75-79

**Corresponding author:** Tatyana A. Sevostyanova, MD, PhD, deputy head of the Children's Department, Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control (3 Barbolina St., Moscow, 107014, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-1499-4934; e-mail: sewata@yandex.ru

Со времени появления вакцины БЦЖ (BCG: Bacillus Calmette–Guérin – бацилла Кальметта–Герена) в 1921 г. во всем мире ею было привито свыше трех миллиардов человек. БЦЖ высокоэффективна при профилактике тяжелых форм туберкулеза у новорожденных и детей младшего возраста, эта вакцинация также снижает младенческую смертность, защищая привитых против других инфекций, благодаря благоприятным неспецифическим влияниям на иммунную систему [1, 2]. В 1925 г. привезенный профессором Л.А. Тарасевичем из Парижа в Москву аттенуированный штамм *Mycobacterium bovis* BCG был зарегистрирован в Государственном контрольном институте сывороток и вакцин как субштамм БЦЖ-1. В СССР в 1926 г. специальной комиссией было принято решение о начале вакцинации новорожденных, имевших контакт с больными туберкулезом. В 1941 г. отечественными учеными Е.Н. Лецинской и А.М. Вакенгут был создан препарат лиофилизированной сухой вакцины БЦЖ со сроком

годности до 6–8 месяцев. В Советском Союзе эффективность профилактики туберкулеза повысилась с введением в 1961–1962 г. внутрикожного метода вакцинации: заболеваемость этой инфекцией снизилась в 1,3 раза, смертность детей от туберкулеза – в 15,8 раза. В 1986 г. в практику была введена вакцина БЦЖ-М (ослабленная) для щадящей иммунизации детей.

Однако исследование, проведенное в 2012 г. показало, что при использовании БЦЖ и БЦЖ-М с увеличением числа жизнеспособных клеток в прививочной дозе регистрируется пропорционально большее число осложнений вакцинации. Применение же вакцин, показатели жизнеспособности которых колебались от среднего до нижнего допустимого предела, вызывало в два-четыре раза меньше осложнений. Так, при использовании серии препаратов с высокой долей живых клеток регистрировалось большее число лимфаденитов и оститов. Полученные результаты послужили основанием для снижения с 01.01.2012 верхнего

лимита живых бактерий в прививочной дозе, и с 2013 г. было отмечено уменьшение количества прививочных лимфаденоитов. О динамике частоты более серьезных осложнений, появляющихся значительно позже, можно будет судить только через несколько лет [3].

#### Национальная политика вакцинации БЦЖ в мире

По данным ВОЗ, в 2019 г. на Земном шаре вакцинацией против туберкулеза было охвачено более 130 млн детей – второе место по распространенности среди детей после вакцины от полиомиелита. В настоящее время, в странах, направляющих свои отчеты в ВОЗ, наиболее часто для вакцинации используются российский штамм «Москва-368», болгарский субштамм «София SL222» и штамм «Токио 172-1» [4]. На 2018 г. в мире существовало 22 производителя вакцины БЦЖ, из них четыре в Индии и три – в Китае [5]. В России к основным заводам, где выпускают эти препараты, относятся ФГУП «НПО «Микроген» (Ставрополь) и «МЕДГАМАЛ» НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи (Москва).

Согласно данным за 2017 г. по 194 государствам-членам организаций, приведенным в единой форме отчетности ВОЗ по БЦЖ (JRF), в 141 стране действовали рекомендации по всеобщей вакцинации детей при рождении, в 14 – в течение первой недели жизни. В 21 государстве БЦЖ не входит в программу плановой вакцинации, и в 25 странах рекомендована избирательная вакцинация или вакцинация в более старшем детском возрасте: в одной стране в течение первого месяца и в семи – в течение первого года жизни (табл.).

Большинство стран, где рекомендована избирательная вакцинация, или она не проводится, располагаются на территории Западной Европы. Дополнительные изменения внесены в стратегии использования БЦЖ в восьми государствах, где после вакцинации рекомендовано выполнять туберкулиновую кожную пробу. Следует отметить, что в 33 странах ранее было проведено несколько вакцинаций, однако позже ревакцинация была отменена, и теперь БЦЖ вводится однократно. На 2016 г. ревакцинация сохранялась в шести странах: Болгария, Казахстан, Россия, Таджикистан, Туркменистан и Украина. Для нее используется

российский штамм БЦЖ [6]. По данным, полученным из 169 стран в 2017 г., глобальный охват вакцинацией БЦЖ составил 90 %, при этом во всех регионах ВОЗ он в среднем превышал 86 %. Вакцинацию БЦЖ зачастую проводят не при рождении, а откладывают на более поздний срок – на первые несколько недель жизни. В некоторых странах БЦЖ вводят одновременно с первой дозой вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша в возрасте шести недель или позже.

Всемирный атлас БЦЖ в зависимости от политики иммунизации делит государства на три категории:

1. Страны, в которых в настоящее время руководствуются рекомендациями по всеобщей вакцинации в установленном возрасте.
2. Страны, где ранее действовали рекомендации по всеобщей вакцинации, но в настоящее время такие рекомендации отсутствуют.
3. Страны с рекомендациями по избирательной вакцинации групп высокого риска или с отсутствием рекомендаций.

Отсрочка вакцинации БЦЖ до 6-недельного возраста может приводить к повышению смертности от туберкулеза на 1,8 %. По мнению зарубежных авторов, наибольший риск развития туберкулеза приходится на возраст до 3 лет [7]. В.А. Аксёнова [8] считает, что в России наиболее уязвимый возраст равняется 3–4 годам. По данным Росздравнадзора и формы № 5 федерального государственного статистического наблюдения «Сведения о профилактических прививках», охват противотуберкулезной вакцинацией новорожденных в нашей стране в 2005–2019 гг. демонстрировал тренд к увеличению – от 69,4 и 81,7 % (от численности новорожденных). В роддомах России отмечена сравнительно низкая доля привитых против туберкулеза: 2005 г. – 89,1 %, 2018 г. – 81,8 %, 2019 г. – 81,7 % (значительная часть непривитых в роддоме детей прививалась в детских поликлиниках до конца первого года жизни). Одна из причин сокращения доли вакцинированных – увеличение числа детей, родившихся от матерей с ВИЧ-инфекцией: 2005 г. – 0,5 %, 2013–2015 гг. – 0,8 %; 2016–2019 гг. – 0,9 % (от числа всех родившихся живыми). Наиболее часто ВИЧ-инфекция

Таблица

Национальная политика вакцинации БЦЖ и ее реализация

Политика вакцинации	Число стран	
	абс.	%
В график плановой вакцинации не включена	21	10,8
Вакцинация при рождении	141	72,7
Вакцинация на 1-й неделе жизни	14	7,2
Всеобщая вакцинация при рождении и на 1-й неделе жизни	143	73,7
Вакцинация при рождении и на 1-й неделе жизни в группах высокого риска	12	6,2
Вакцинация в старшем возрасте	18	9,3
Всеобщая вакцинация	5	2,6
Вакцинация групп высокого риска	13	6,7

регистрируется у рожениц в Уральском (2%) и Сибирском (1,8%) федеральных округах, в Иркутской (2,5%), Кемеровской (2,9%), Оренбургской (2%), Самарской (2,3%) и Свердловской (2,8%) областях. Трехэтапная химиопрофилактика ВИЧ-инфекции антиретровирусными препаратами в 2019 г. была проведена 92,4% нуждавшихся в ней детей (в 2018 г. – 90,8%). Тем не менее часть детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, до сих пор не получили вакцину БЦЖ, что в перспективе может стать причиной роста заболеваемости туберкулезом.

#### Осложнения после вакцинации БЦЖ

При использовании БЦЖ/БЦЖ-М изредка возникают осложнения, что служит отрицательным фактором, способствующим снижению охвата иммунизацией и росту прослойки невакцинированных детей. Наличие информации об осложнениях также считается одной из причин отказов от вакцинации. В то же время вероятность подобных осложнений крайне низка и в последние годы не превышает 0,02%, т.е. одно-два осложнения на 100 тыс. вакцинированных. Дети и подростки с поствакцинальными осложнениями на БЦЖ наблюдаются в пятой группе диспансерного противотуберкулезного учета. Число детей до 14 лет с наиболее тяжелыми поствакцинальными осложнениями (персистирующая и диссеминированная БЦЖ-инфекция с поражением костно-суставной системы, множественными лимфаденитами и др.) в Российской Федерации сокращается: в 2005 г. были взяты на учет 116, в 2010 г. – 154, в 2018 г. – 48, в 2019 г. – 35 человек. Сокращается и число пациентов в возрасте до 14 лет с ограниченными и локальными поражениями (казеоз лимфоузлов одной группы, лимфаденит без свища, холодный абсцесс, язва, инфильтрат размером более сантиметра, келоидный рубец): 2005 г. – 457, 2010 г. – 353, 2018 г. – 87, 2019 г. – 91 человек. Число таких детей, взятых в нашей стране на учет с поствакцинальными осложнениями, существенно сократилось: 2005 г. – 947, 2010 г. – 589, 2018 г. – 149, 2019 г. – 153 человека. За 2005–2019 гг. число поствакцинальных осложнений снизилось в 6,2 раза. Так, в Москве БЦЖ-оститы встречаются только у 0,004%, а лимфадениты и холодные абсцессы – у 0,005 и 0,01% вакцинированных БЦЖ/БЦЖ-М, соответственно, что в 10 раз меньше допустимых значений.

#### Первичное туберкулезное инфицирование

За последние годы в Российской Федерации отмечено уменьшение показателя первичного инфицирования туберкулезом детей до 17 лет: 2005 г. – 1 065,7, 2018 г. – 448,7, 2019 г. – 442,4 на 100 тыс. соответствующего населения. Существенно уменьшился показатель взятия на учет лиц до 17 лет с гиперергическими пробами Манту: 2005 г. – 207,7, 2018 г. – 108,3, 2019 г. – 101,8 на 100 тыс. человек этой возрастной категории. Снижение инфицированности микобактериями туберкулеза

отражает истощение резервуара туберкулезной инфекции среди постоянного населения страны, о чем свидетельствует уменьшение числа бациллярных очагов (2005 г. – 123 319, 2018 г. – 62 881, 2019 г. – 55 522) и служит благоприятным прогностическим признаком в отношении эпидемиологии туберкулеза в целом. Показатели первичного инфицирования микобактериями туберкулеза (выраж туберкулиновых проб) детей в возрасте до 17 лет колебались от 211,7 (Северо-Западный федеральный округ) до 651,3 (Приволжский федеральный округ) и от 2,2 (Архангельская область) и 5,7 (Чеченская республика) до 1 121,2 (республика Бурятия) и 1 455,6 (Оренбургская область) при среднероссийском показателе 442,4 на 100 тыс. соответствующего населения.

При анализе первичного инфицирования детей 6–7 лет г. Москвы на протяжении 2014–2017 гг. обнаружено, что наибольшая доля положительных проб (1,2–1,5%) приходится на возраст до 7 лет (2018 г. – 0,8%, 2019 г. – 0,6%). Охват ревакцинацией школьников ежегодно уменьшался и составил в 2014 г. – 13,5%, в 2015 г. – 10,8%, в 2016 г. – 9,4%, в 2017 г. – 9,5%, в 2018 г. – 6,2% и в 2019 г. – 5,8% от всех детей. К 6–7-му году жизни практически все дети имели положительную чувствительность к туберкулину и не подлежали вакцинации. В связи с этим охват школьников ревакцинацией БЦЖ в Москве ежегодно уменьшался и к 2018 г. составил не более 6,2% (7 943 человека), а в 2019 г. – 5,8% (7 609 человек) от всех детей.

В мета-анализе, представленном ВОЗ в 2017 г. [9], на основании обзора более чем трех тысяч рандомизированных, контролируемых, ретроспективных и других исследований была продемонстрирована ограниченная эффективность ревакцинации для защиты от *Mycobacterium tuberculosis* среди детей, подростков и взрослых после первичной вакцинации БЦЖ в младенческом возрасте и после заболевания туберкулезом. ВОЗ, таким образом, не рекомендует ревакцинацию БЦЖ в связи с противоречивыми данными о ее дополнительном защитном эффекте [10, 11]. Результаты обследования 1,5 млн детей, проведенного с 1989 по 1994 гг. в Московской области после отмены ревакцинации с 7 лет, показали, что на территориях с благополучной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу рост заболеваемости им маловероятен [8]. Для принятия решения об отмене ревакцинации БЦЖ в Российской Федерации в целом необходим дальнейший анализ ее эффективности среди детей в возрасте 6–7 лет.

#### Специфическая вакцинопрофилактика туберкулеза у детей в городе Москве

Данные по специфической вакцинопрофилактике туберкулеза у детей в Москве собирают на основе таблиц, разработанных в МГНПЦ борьбы с туберкулезом, которые заполняются ежеквартально [12]. Сведения поступают из родильных домов, родильных отделений

городских больниц и перинатальных центров, а также городских детских поликлиник. На их основании нами рассчитывался процент охвата вакцинацией (отношение числа привитых к числу фактически родившихся), а также охват вакцинацией детей, не имевших к ней медицинских противопоказаний при рождении.

Согласно форме ФГСН № 32 по состоянию на 01.01.2020, суммарно в городских учреждениях, подведомственных Департаменту здравоохранения Москвы, живыми родилось 117 525 детей, из них были привиты БЦЖ-М 87 115 (74,1%). В федеральных родовспомогательных учреждениях, расположенных на территории Москвы, родилось 11 816 детей, из них было привито 8 865 (75%). Всего, по данным форм ФГСН № 32, из 129 341 ребенка в роддомах привито БЦЖ-М 95 980 детей (74,2%). Из 115 303 родившихся в 2019 г. в течение года было выписано и переведено живыми из роддомов 115 096 детей. БЦЖ-М вакцинировано в роддомах 86 528 человек, или 75,2% детей, не имевших противопоказаний и отказов родителей (в 2018 г. их доля составила 75,5%, в 2017 г. – 75,9%, в 2016 г. – 79,5%). Охват иммунизацией против туберкулеза новорожденных, рассчитанный по отношению к числу подлежащих вакцинации и не имевших к ней медицинских противопоказаний (100 192 ребенка), составил в 2019 г. по всем роддомам 87,1%, в 2018 г. – 85,8% и в 2017 г. – 86,8%.

Дети с медицинскими отводами от вакцинации формируют группу повышенного риска инфицирования микобактерией туберкулеза и реализации туберкулезной инфекции, как лица, не имеющие противотуберкулезного иммунитета (особенно при сочетании с инфекционной и соматической патологией). Доля новорожденных, невакцинированных по медицинским противопоказаниям, составила при выписке из родильных домов в 2019 г. 12,7%, в 2018 г. – 12%, в 2017 г. – 12,5%, в 2016 г. – 11%. В структуре медицинских противопоказаний в 2019 г. лидировали синдром дыхательных расстройств (28,3%), внутриутробная инфекция (18,8%), поражения центральной нервной системы (12,6%) и недоношенность (9,7%). Доли аналогичных противопоказаний в 2018 г. составляли 22,6, 22,4, 13,1 и 12,8%, соответственно. Численность новорожденных, невакцинированных по другим причинам, в 2019 г. составила 12,1%, в 2018 г. – 12,5%, в 2017 г. – 11,6%, в 2016 г. – 9,6%, 2015 г. – 9,3%.

Среди иных причин, из-за которых в роддомах не была проведена иммунизация против туберкулеза 13 905 детей, в 2019 г. преобладали отказы матерей – 12 082 наблюдения или 10,5% от всех детей, выписанных из роддомов Москвы. В 2018 г. эти цифры составили 13 694 и 11,5%, в 2017 г. – 12 937 и 10,6%, в 2016 г. – 12 203 и 8,6%. Таким образом, в 2019 г. наблюдалось некоторое снижение доли таких отказов от вакцинации. По причине ранней выписки из роддомов (на 1–2-е сутки жизни) в 2019 г. не были привиты при рождении 1 783 ребенка (1,5%), в 2018 г. – 950 (0,8%),

в 2017 г. – 550 (0,45%). Еще в 40 случаях (0,03%) в 2019 г. вакцинация новорожденных в роддоме не была проведена по причине кратковременного отсутствия вакцины. Аналогичный показатель в 2018 г. равнялся 282, в 2017 г. – 579, в 2016 г. – 119 и в 2015 г. – 681. В 2019 г. отмечено незначительное снижение охвата новорожденных вакцинацией против туберкулеза в роддомах по сравнению с 2018 г. – с 75,5 до 75,2% – за счет увеличения числа и доли невакцинированных по медицинским противопоказаниям: с 12% в 2018 г. до 12,7% в 2019 г. Кроме того, за эти годы почти в два раза увеличилась численность ранней выписки детей – с 0,8 до 1,5%. В то же время снизилось число детей с отказами от вакцинации в роддоме (с 11,5 до 10,5%). Процент охвата ревакцинацией БЦЖ среди детей 6–7 лет также демонстрировал тенденцию к снижению: от 6,2% в 2018 г. до 5,8% в 2019 г.

После выписки из роддома часть детей, невакцинированных из-за медицинских противопоказаний или по другим причинам, прививались БЦЖ-М в детских городских поликлиниках. В 2019 г. общий показатель охвата вакцинацией таких детей в поликлиниках равнялся 61,4% (20 204 ребенка), в 2018 г. – 62,3% (20 571 ребенок), в 2017 г. – 60% (18 873 ребенка), в 2016 г. 58,4% (18 453 ребенка). В том числе было вакцинировано 7 538 детей в возрасте до одного месяца, что составило 50,1% от невакцинированных в 2019 г. новорожденных (в 2018 г. эти показатели были 46,9% и 6 956). В итоге, общий охват вакцинацией БЦЖ-М новорожденных в 2019 г. достиг 81,7% (в 2018 г. – 81,3%).

В целом, в 2019 г. вакцинацией против туберкулеза было охвачено в роддомах и детских поликлиниках Москвы 106 732 ребенка – 92,7% от рожденных и выписанных из родовспомогательных учреждений (2018 г. – 92,7%, 2017 г. – 91,4%). В соответствии с национальным календарем профилактических прививок в 2019 г. в детских городских поликлиниках Москвы было ревакцинировано БЦЖ 7609 детей 6–7-летнего возраста, или 96,4% от всех, подлежащих ревакцинации. В 2018 г. эти показатели составили 7 943 (97%), в 2017 г. – 8 153 (94,6%) и в 2016 г. – 8 697 (95,6%). Величина охвата ревакцинацией БЦЖ детей 6–7 лет («иммунная прослойка») в 2019 г. достигала 5,8%, в 2018 г. – 6,2%, в 2017 г. – 9,5%, в 2016 г. – 9,4%.

#### Выводы

В целях повышения охвата новорожденных вакцинацией против туберкулеза необходимо:

- не проводить выписку из роддома до вакцинации БЦЖ-М детей, не имеющих противопоказаний;
- обратить особое внимание на вакцинацию против туберкулеза новорожденных из семей иногородних и мигрантов с учетом их последующей низкой обращаемости за медицинской помощью;
- в тех случаях, когда новорожденный выписывается без прививки БЦЖ-М, в противотуберкулезном учреждении по месту его предполагаемой выписки

необходимо уточнять сведения о впервые выявленных больных туберкулезом с обязательной регистрацией даты и фамилии лица, передающего (принимающего) информацию;

- принять меры по увеличению охвата новорожденных иммунизацией вакциной БЦЖ-М во время пребывания в родильном доме за счет снижения количества отказов от вакцинации и усиления санитарно-просветительной работы в женских консультациях и родильных домах.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

#### Литература / References

1. Netea MG, van Crevel R. BCG-induced protection: effects on innate immune memory. *Semin Immunol.* 2014; 26:512–7.
2. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Benn CS, Joosten LAB, Jacobs C, et al. Long-lasting effects of BCG vaccination on both heterologous Th1/Th17 responses and innate trained immunity. *J Innate Immun.* 2014;6(2):152–8.
3. Леви Д.Т., Александрова Н.В. Вакцинопрофилактика туберкулеза. *Биопрепараты.* 2015;2:4–8. [Levy DT, Alexandrova NV. Vaccine prophylaxis of tuberculosis. *Biopreparations.* 2015;2:4–8 (In Russ).]
4. World Health Statistics 2017: *Monitoring health for the SDGs, sustainable development Goals.* URL: [http://www.who.int/immunization/programmes\\_systems/procurement/v3p/platform/en](http://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/v3p/platform/en) (Accessed 10 November 2020).
5. *The SAGE meeting of 17–19 October 2017 was held in the Executive Board (EB) room at WHO HQ in Geneva.* URL: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations\\_background\\_docs/en](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en) (Accessed 23 November 2020).
6. *WHO/UNICEF joint reporting process. Data, statistics and graphics 2016.* URL: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/data/en](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en) (Accessed 10 November 2020).
7. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Nelson LJ, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: A critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc. Lung Dis.* 2004;8(3):278–85.
8. Аксёнова В.А. Прогноз эпидемической ситуации по туберкулезу у детей в Российской Федерации. Вакцинация БЦЖ: что будет завтра? *Вакцина БЦЖ: 85 лет спустя: мат. науч.-практ. симп.* СПб.; 2010:11–6. [Aksenova VA. Forecast of the epidemic situation of tuberculosis in children in the Russian Federation. BCG vaccination: what will happen tomorrow. *BCG Vaccine: 85 years later: scientific and practical materials. symposium.* Saint Peterburg; 2010:11–6 (in Russ).]
9. *Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infections including tuberculosis, leprosy, and other nontuberculous mycobacteria (NTM) infections.* Prepared by the SAGE Working Group on BCG Vaccines and WHO Secretariat 22. September 2017. URL: [https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1\\_BCG\\_report\\_revised\\_version\\_online.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_BCG_report_revised_version_online.pdf?ua=1) (Accessed 15 April 2020).
10. *Summary of Key Points WHO Position Paper on BCG Vaccine, February 2018.* URL: [https://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/PP\\_BCG\\_Presentation\\_2018.pdf](https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/PP_BCG_Presentation_2018.pdf) (Accessed 26 April 2020).
11. *WHO. Evidence to recommendation table: Need for revaccination.* URL: [www.who.int/entity/immunization/policy/position\\_papers/bcg\\_evidence\\_recommendation\\_table\\_revaccination.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_evidence_recommendation_table_revaccination.pdf) (Accessed 26 April 2020).
12. *Противотуберкулезная работа в городе Москве: аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу / под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова. М.: МНПЦБТ. 2019. [Bogorodskaya EM, Litvinov VI, eds. Antitubercular work in the city of Moscow: An analytical review of statistical indicators on tuberculosis. Moscow: MSPCTC; 2019 (in Russ).]*

УДК 616-002.5-053.2-084

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-80-83

## Организация работы с детьми и подростками в очагах туберкулезной инфекции

Н.А. Бармина

*Ленинградский областной противотуберкулезный диспансер, Сланцы, Россия*

**Цель:** выделение основных направлений организации работы с детьми и подростками в очагах туберкулезной инфекции. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных федеральной и отраслевой статистической отчетности (формы 33 и 8) по Ленинградской области за 2017–2019 гг. **Результаты.** Большинство детей (85,7%), заболевших туберкулезом, заразились в очагах инфекции, сформированных больными туберкулезом – бактериовыделителями. В половине случаев в очагах с бактериовыделением установлены множественная и широкая лекарственная устойчивость возбудителя, в каждом пятом случае туберкулез сочетался с ВИЧ-инфекцией, также в каждом пятом случае в очаге была зарегистрирована смерть больного туберкулезом. Туберкулез поражал детей в среднем возрасте 7,7 года, при средней длительности контакта до момента выявления заболевания 2,8 года. **Заключение.** Такие негативные факторы, как сочетанная ВИЧ-инфекция и лекарственная устойчивость возбудителя утяжеляют эпидемиологический процесс при туберкулезе и меняют клиническую структуру заболевания у детей и подростков. Эти же факторы оказывают влияние на эффективность лечения и прогноз туберкулеза у источника заражения, и, соответственно, их нужно иметь в виду при всем комплексе профилактических мероприятий в очагах инфекции.

**Ключевые слова:** Ленинградская область, туберкулез в возрасте до 17 лет, очаг туберкулезной инфекции, профилактика

Поступила в редакцию 08.04.2021. Получена после доработки 20.04.2021. Принята к печати 20.05.2021

**Для цитирования:** Бармина Н.А. Организация работы с детьми и подростками в очагах туберкулезной инфекции. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;2:80–3. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-80-83

**Для корреспонденции:** Бармина Наталья Александровна – канд. мед. наук, заведующая консультативным детским отделением ЛОПТД (188560, г. Сланцы, ул. Ленина, 20), ORCID: 0000-0001-6061-9591; e-mail: barminana333@mail.ru

## Organization of work with children and adolescents in the outbreaks of tuberculosis infection

N.A. Barmina

*Leningrad Regional Tuberculosis Dispensary, Slanchi, Russia*

**Objective:** Highlighting main tendencies of organization of works with children and adolescents in the outbreaks of tuberculosis infection. **Methods:** Retrospective analysis of the federal and industrial statistical reports (Forms 33 and 8) in Leningrad region from 2017 to 2019 was conducted. **Results:** The majority of children (85.7%) having tuberculosis got infected inside the outbreaks formed by people who had already been infected – smear-positive. In 50% of cases in smear-positive outbreaks multiple and broad drug resistance of the pathogen was detected. In every 5<sup>th</sup> case tuberculosis was accompanied with HIV-infection, also there was a registered death of tuberculosis patient. Tuberculosis affected children 7.7 years old on average in case the average length of the contact was 2.8 years before the moment of diagnosing the disease. **Conclusions:** Such negative factors as HIV coinfection and pathogen drug resistance worsen epidemiological process in case of tuberculosis and change clinical structure of the disease among children and adolescents. These factors influence the effectiveness of the treatment and tuberculosis prognosis for infection source. It is important to take them into consideration when conducting a range of prevention activities in the outbreaks of the disease.

**Keywords:** Leningrad region, tuberculosis under the age of 17, outbreak of tuberculosis infection, prevention

Received 8 April 2021; Revised 20 April 2021; Accepted 20 May 2021

**For citation:** Barmina NA. Organization of work with children and adolescents in the outbreaks of tuberculosis infection. *Pacific Medical Journal*. 2021;2:80–3. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-80-83

**Corresponding author:** Natalya A. Barmina, MD, PhD, Leningrad Regional Tuberculosis Dispensary (20 Lenina St., Slanchi, 188650, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-6061-9591; e-mail: barminana333@mail.ru

В последние годы в Российской Федерации наблюдается отчетливая тенденция улучшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу в виде снижения заболеваемости и смертности [1–3]. Тем не менее туберкулез остается в перечне социально значимых заболеваний, что обуславливает необходимость не только соответствующих противоэпидемических

мероприятий, но и организации эффективного межведомственного взаимодействия в вопросах выявления, профилактики и лечения данного заболевания. Перспективным направлением здесь считается приоритет в работе с группами населения, имеющими факторы повышенного риска заболевания [4–8]. Очевидно, что определяющий фактор риска – контакт

с большим туберкулезом. В Российской Федерации нормативными документами регламентированы мероприятия, которые необходимо проводить в очагах туберкулезной инфекции. Комплекс этих мероприятий заключается, во-первых, в обязательном разобщении ребенка из контакта с больным активным туберкулезом (изоляция больного), во-вторых, в проведении в очаге заключительной дезинфекции и, в-третьих, в осуществлении полноценного диспансерного наблюдения за ребенком с определением показаний к профилактическому противотуберкулезному лечению [6, 9–12]. Главная же цель работы в очагах туберкулезной инфекции – предупреждение новых случаев заболевания. Однако не всегда при туберкулезе у ребенка удается определить источник заражения. В подобной ситуации невозможно не только оценить характер контакта (давность, длительность, периодичность, форму заболевания у источника), но и каким-либо образом повлиять на возможность предупреждения туберкулезной инфекции.

Как на основе данных литературы, так и на примере Ленинградской области, можно констатировать, что случаи туберкулеза среди детей и подростков из IV группы диспансерного учета продолжают регистрироваться ежегодно [10, 12]. Таким образом, проблема возникновения этой инфекции в детском и подростковом возрасте с установленным контактом до настоящего времени не решена. При этом сохраняют важность не только тесный семейный контакт, но и родственник, квартирный и непостоянный эпизодический контакт с больным активной формой туберкулеза [6, 9, 10, 12]. Кроме того, имеются дополнительные факторы, оказывающие существенное влияние, как на эпидемиологический процесс при туберкулезе в целом, так и на клиническую структуру заболеваемости. К таким факторам относятся высокая распространенность ВИЧ-инфекции и множественная и широкая лекарственная устойчивость (МЛУ и ШЛУ) возбудителя туберкулеза [1–3, 7, 13].

Цель настоящего исследования: выделение основных направлений организации работы с детьми и подростками в очагах туберкулезной инфекции.

#### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных федеральной и отраслевой статистической отчетности (формы 33 и 8) по Ленинградской области за 2017–2019 гг. Объектом исследования служила медицинская карта амбулаторного больного. Критерии включения: регистрация в Ленинградской области, возраст до 17 лет, наличие активного туберкулеза. Среди лиц этой возрастной категории с установленным туберкулезом выделена группа проживавших в очагах туберкулезной инфекции. Анализировались возрастная структура заболевших, данные анамнеза, распределение клинических форм туберкулеза, результаты иммунодиагностики, исходы заболевания. Обследование и лечение

детей и подростков проводилось в соответствии с установленными нормативными требованиями.

#### Результаты исследования

Общая заболеваемость туберкулезом в Ленинградской области в 2019 г. снизилась до 26,8 на 100 тыс. населения, что на 28,3% меньше, чем в 2017 г. (в 2018 г. – 30,1, в 2017 г. – 37,4 на 100 тыс. населения). Показатель смертности от туберкулеза составил 3,7 на 100 тыс. населения – на 21,3% ниже показателя 2017 г. (2018 г. – 5,1, 2017 г. – 4,7 на 100 тыс. населения). Аналогичные тенденции прослеживались и среди детей и подростков. К 2019 г. зарегистрировано снижение заболеваемости в возрасте до 17 лет по сравнению с 2017 г. на 27,1%: 2019 г. – 8,1, 2018 г. – 9,7, 2017 г. – 11,1 на 100 тыс. соответствующего населения. В том числе заболеваемость туберкулезом детей в возрасте до 14 лет снизилась на 18,1%: 2019 г. – 7,7, 2018 г. – 8,2, 2017 г. – 9,4 на 100 тыс. соответствующего населения. И заболеваемость подростков 15–17 лет за данный период уменьшилась на 51,5%: 2019 г. – 10,3, 2018 г. – 18,5, 2017 г. – 20,8 на 100 тыс. подросткового населения.

Негативной тенденцией последних лет можно назвать увеличение заболеваемости туберкулезом детей в возрасте до трех лет, удельный вес которых к 2019 г. среди заболевших до 17 лет достиг 33% (в 2017 г. – 16,6%). Всего с 2017 по 2019 гг. в области впервые выявлено 66 случаев туберкулезной инфекции у пациентов в возрасте до 14 лет. Средний возраст заболевших за этот период детей составил 6,3 года, в том числе в 2017 г. – 7,9 года, в 2018 г. – 5,6 года, а в 2019 г. – 5 лет. Еще одним негативным моментом последних лет стало увеличение числа непривитых детей, заболевших туберкулезом – с 12,5% в 2017 г. до 33,3% – в 2019 г.

В клинической структуре и у детей, и у подростков преобладал туберкулез органов дыхания: у детей – это туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, у подростков – инфильтративный туберкулез. В двух случаях (по одному в 2017 и 2018 гг.) туберкулез у детей сочетался с ВИЧ-инфекцией. За 2017–2019 гг. выявлено 11 детей и подростков с бактериовыделением: 2017 г. – четыре подростка, 2018 г. – один ребенок и пять подростков, в 2019 г. – один подросток. В трех случаях зарегистрировано бактериовыделение с МЛУ возбудителя.

Если показатель заболеваемости туберкулезом в очагах в десятки раз выше, чем в целом среди населения, то в очагах с бактериовыделением он может превышать среднюю заболеваемость в сотни раз. Так, если в Ленинградской области в 2017 г. заболеваемость туберкулезом среди детей и подростков до 17 лет превышала среднюю заболеваемость в 31,8 раза (353,4 и 11,1 на 100 тыс.), то в очагах с бактериовыделением – в 62 раза (688,7 на 100 тыс.). К 2019 г. эта кратность снизилась до 18,8 и 33,3 раза, соответственно, но тенденция сохранилась.

За 2017–2019 гг. в очагах туберкулезной инфекции заболело 14 детей, два ребенка – из очагов без бактериовыделения и двенадцать – из очагов с бактериовыделением у источника инфекции. В 13 случаях контакт был семейный, в одном – бытовой (в группе детского сада). Средняя длительность контакта ребенка с больным туберкулезом до момента выявления заболевания, составила 2,7 года, а средний возраст таких детей (восьми мальчиков и шести девочек) – 7,7 года, средняя длительность контакта до момента выявления заболевания – 2,8 года. У двух детей вакцинация против туберкулеза отсутствовала из-за перинатального контакта с ВИЧ-инфицированной матерью. В десяти случаях было диагностировано поражение внутригрудных лимфатических узлов, в остальных – первичный туберкулезный комплекс, очаговый туберкулез, инфильтративный туберкулез и туберкулезный плеврит. Двусторонний процесс был обнаружен у четырех детей, процесс в фазе распада (инфильтративный туберкулез) – у одного ребенка. В последнем случае зарегистрировано бактериовыделение с устойчивостью возбудителя к стрептомицину, изониазиду, этамбутолу и пиразинамиду.

Отрицательная реакция на пробу Манту была установлена у одного из 14 заболевших (при сочетании у ребенка туберкулеза с ВИЧ-инфекцией), на пробу с рекомбинантным аллергеном – у трех. Гиперергические реакции чаще регистрировалась на кожную иммунологическую пробу с рекомбинантным аллергеном: у половины заболевших (на пробу Манту – у одного ребенка). Средний размер реакции на пробу с аллергеном также был выше, чем на пробу Манту: 14,81 и 10,75 мм, соответственно.

Шесть из 12 случаев заболевания происходили из очагов инфекции с МЛУ и ШЛУ возбудителя. В трех наблюдениях взрослый источник микобактерий страдал еще и ВИЧ-инфекцией. Трое детей из этой группы проживали в очагах смерти от туберкулеза, пятеро не были разобщены с источником заражения, а заключительная дезинфекция проведена только в девяти очагах (75%). Профилактическое противотуберкулезное лечение назначалось всем детям, но фактически было проведено только в десяти случаях, причем в пяти – в амбулаторных условиях из-за отказа родителей или законных представителей от санатория.

---

#### Обсуждение полученных данных

---

Такие негативные факторы, как сочетанная ВИЧ-инфекция, МЛУ и ШЛУ возбудителя утяжеляют эпидемиологический процесс при туберкулезе и меняют клиническую структуру заболевания у детей и подростков. Эти же факторы оказывают влияние на эффективность лечения и прогноз туберкулеза у источника заражения, и, соответственно, их нужно иметь в виду при всем комплексе профилактических мероприятий в очагах инфекции.

Учитывая заразный характер заболевания, определяющим моментом для обеспечения положительной динамики эпидемиологических показателей по туберкулезу среди детей и подростков в условиях улучшения эпидемиологической ситуации в целом служит повышение эффективности работы в очагах туберкулезной инфекции. Выбор объема и кратности профилактических противотуберкулезных мероприятий, в которых нуждается ребенок, зависят от правильности решения о наблюдении в той или иной группе диспансерного учета. От этого будет зависеть основной показатель эффективности диспансерного наблюдения в группах риска – отсутствие заболевания туберкулезом не только при снятии с учета, но и в дальнейшем.

Проведенное исследование показывает не только особенности очагов туберкулезной инфекции в настоящее время, но и позволяет дать характеристику проявлений туберкулеза у детей и подростков с установленным источником заражения. В Ленинградской области в 2017–2019 гг. в большинстве случаев инфекционные очаги, где заражались дети и подростки, были сформированы больными туберкулезом – бактериовыделителями. В половине случаев в этих очагах устанавливались МЛУ и ШЛУ возбудителя, а в каждом пятом случае – сочетание туберкулеза с ВИЧ-инфекцией (а также в каждом пятом случае – смерть больного туберкулезом).

В условиях приоритета профилактики при оказании специализированной противотуберкулезной медицинской помощи детям и подросткам оценка степени риска развития туберкулеза становится определяющей. При установлении источника заражения прогноз риска возможен на основе эпидемиологического анамнеза с определением категории очага (наличие/отсутствие бактериовыделения и МЛУ возбудителя у лица, сформировавшего очаг, отягощенности неблагоприятными факторами). По-видимому, целесообразно выделять очаги туберкулезной инфекции, созданные бактериовыделителями с МЛУ и ШЛУ возбудителя. Кроме того, индикатором повышенного риска возникновения туберкулеза у ребенка может стать кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, удельный вес гиперергических ответов при которой существенно выше, чем при пробе Манту. Дети и подростки, взятые на учет по контакту и имеющие положительные реакции на пробу с рекомбинантным аллергеном, должны наблюдаться в группе диспансерного учета VI, где кратность обследования и интенсивность профилактических мероприятий выше, чем в группе IV.

Таким образом, соблюдение всех требований действующей нормативной документации в части работы в очагах туберкулезной инфекции будет способствовать достижению основного показателя эффективности диспансерного наблюдения у врача-фтизиатра в группах риска – отсутствие заболевания туберкулезом.

**Конфликт интересов:** автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** автор заявляет о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

#### Литература / References

1. Аксенова В.А., Стерликов С.А., Белиловский Е.М., Мушкин А.Ю. Туберкулез у детей и подростков. *Туберкулез в Российской Федерации: аналитический обзор основных статистических показателей, используемых в РФ, 2010 г.* М., 2011: 94–110. [Aksenova VA, Sterlikov SA, Belilovsky EM, Mushkin AYU. Tuberculosis in children and adolescents. *Tuberculosis in the Russian Federation: Analytical review of the main statistical indicators used in the Russian Federation, 2010.* Moscow, 2011:94–110 (In Russ).]
2. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов Е.С., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких.* 2017;95(6):16–21. [Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov ES, Sterlikov SA. Morbidity, mortality and prevalence as indicators of the burden of tuberculosis in the WHO regions, countries of the world and in the Russian Federation. Part 1. Incidence and prevalence of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2017;95(6):16–21 (In Russ).]
3. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов Е.С., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 2. Смертность от туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких.* 2017;95(7):8–16. [Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov ES, Sterlikov SA. Morbidity, mortality and prevalence as indicators of the burden of tuberculosis in the WHO regions, countries of the world and in the Russian Federation. Part 2. Deaths from tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2017;95(7):8–16 (In Russ).]
4. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Долженко Е.Н., Кудлай Д.А. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях. *Доктор.Ру.* 2012;8:27–9. [Aksenova VA, Baryshnikova LA, Dolzhenko EN, Kudlay DA. Topical issues of mass screening of the child population for tuberculosis in modern conditions. *Doctor. Ru.* 2012;8:27–9 (In Russ).]
5. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Сокольская Е.А., Долженко Е.Н., Шустер А.М. и др. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. *Вопросы современной педиатрии.* 2011;4:16–22. [Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, Sokolskaya EA, Dolzhenko EN, Shuster AM, et al. New opportunities for screening and diagnostics of various manifestations of tuberculosis infection in children and adolescents in Russia. *Current Pediatrics.* 2011;4:16–22 (In Russ).]
6. Мордык А.В., Пузырева Л.В. Основные факторы, определяющие заболеваемость туберкулезом контактных лиц в очагах инфекции. *Туберкулез и болезни легких.* 2014;1:9–13. [Morzyk AV, Puzyreva LV. The main factors determining the incidence of tuberculosis in contact persons in the foci of infection. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2014;1:9–13 (In Russ).]
7. Нечаева О.Б. ВИЧ-инфекция и ее влияние на развитие эпидемического процесса при туберкулезе. *Медицинский алфавит.* 2015;3(21):5–10. [Nechaeva OB. HIV infection and its impact on the development of the epidemic process in tuberculosis. *Medical Alphabet.* 2015;3(21):5–10 (In Russ).]
8. Овсянкина Е.С., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю., Хохлова Ю.Ю., Бородин Н.Н. Факторы риска развития туберкулеза у детей при наличии и отсутствии контакта с больным туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких.* 2014;10:20–3. [Ovsyankina ES, Yukhimenko NV, Petrakova IYu, Khokhlova YuYu, Borodina NN. Risk factors for the development of tuberculosis in children in the presence and absence of contact with a patient with tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2014;10:20–3 (In Russ).]
9. Абилдаев Т.Ш., Бекембаева Г.С., Кастыкпаева Л.З. Основные факторы риска заболевания в очагах туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких.* 2014;3:33–5. [Abildaev TSh, Bekembaeva GS, Kastykpaeva LZ. The main risk factors for the disease in foci of tuberculosis with drug resistance of the pathogen. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2014;3:33–5 (In Russ).]
10. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Кавтарашвили С.М. Очаг туберкулезной инфекции и его значение в развитии туберкулеза у детей. *Туберкулез и болезни легких.* 2015;1:19–24. [Aksenova VA, Klevno NI, Kavtarashvili SM. The focus of tuberculosis infection and its significance in the development of tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2015;1:19–24 (In Russ).]
11. Александрова Е.Н., Морозова Т.И., Докторова Н.П. Дефекты профилактики и выявления туберкулеза у детей и подростков на амбулаторном этапе. *Туберкулез и болезни легких.* 2011;1:3–5. [Alexandrova EN, Morozova TI, Doktorova NP. Defects in prevention and detection of tuberculosis in children and adolescents at the outpatient stage. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2011;1:3–5 (In Russ).]
12. Бармина Н.А. Оценка факторов риска в очагах туберкулеза в Пермском крае. *Туберкулез и социально значимые заболевания.* 2016;3:18–21. [Barmina NA. Assessment of risk factors in tuberculosis foci in the Perm region. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases.* 2016;3:18–21 (In Russ).]
13. Слогодская Л.И., Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Шустер А.М., Мартянов В.А., Кудлай Д.А. и др. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ инфекцией. *Пульмонология.* 2011;1:60–4. [Slogotskaya LI, Litvinov VI, Seltsovsky PP, Shuster AM, Martyanov VA, Koudlay DA, et al. A skin test with recombinant allergen of Mycobacterium tuberculosis (Diaskintest) to detect tuberculosis in HIV patients. *Russian Pulmonology.* 2011;1:60–4 (In Russ).]

УДК 616-053.9-06:616.13-004.6:613.81

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-84-88

## Влияние уровня употребления алкоголя на здоровье пожилых россиян Дальнего Востока Российской Федерации

Г. фон Фингергут<sup>1</sup>, С.В. Лебедев<sup>2</sup>, В.В. Кузнецов<sup>2</sup>, В.Б. Шуматов<sup>2</sup><sup>1</sup> Университет Цукуба, Ибаракы, Япония;<sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

**Цель:** анализ факторов, связанных с употреблением алкоголя, физическими и социальными последствиями его потребления среди пожилых людей, проживающих на Дальнем Востоке России. **Материал и методы.** Проведен анкетный опрос 348 жителей города Владивостока и Приморского края старше 60 лет. Для обработки полученных данных использовались методы описательной статистики. Вычислялись отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ). Проведен логистический регрессионный анализ. **Результаты.** Из 348 участников опроса 131 был отнесен к пьющим. На основе вычисленного уровня среднего дневного потребления чистого алкоголя (ЧА) пьющие участники опроса были разделены на группы мало- (<21 г/день) и многопьющих (≥21 г/день): 67 и 64 человека, соответственно. Обнаружено, что избыточное потребление алкоголя было связано с возрастом (ОШ=0,896, 95 % ДИ: 0,827–0,972), полом (ОШ=0,198, 95 % ДИ: 0,069–0,571), наличием атеросклероза (ОШ=8,311, 95 % ДИ: 2,506–27,570) и урологических заболеваний (ОШ=0,046, 95 % ДИ: 0,009–0,241), употреблением алкоголя в одиночку (ОШ=4,323, 95 % ДИ: 1,021–18,306). Основной причиной употребления алкоголя оказалось снятие стресса (ОШ=29,114, 95 % ДИ: 1,289–657,657), а его последствием – ночные пробуждения (ОШ=9,434; 95 % ДИ: 1,962–45,367). **Заключение.** Пожилые люди, населяющие Дальний Восток России, потребляющие свыше 21 г ЧА в день, часто используют спиртное как средство от стресса. Чрезмерное употребление алкоголя чаще наблюдается среди пьющих в одиночку пожилых людей, что указывает на высокий риск алкогольной зависимости и способствует развитию атеросклероза. Умеренным для россиян пожилого возраста может считаться количество спиртного, соответствующее менее чем 21 г ЧА в день.

**Ключевые слова:** чистый алкоголь, пожилые люди, атеросклероз, стресс, SF-8

Поступила в редакцию 13.04.2021. Принята к печати 14.05.2021

**Для цитирования:** фон Фингергут Г., Лебедев С.В., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Влияние уровня употребления алкоголя на здоровье пожилых россиян Дальнего Востока Российской Федерации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021; 2:84–88. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-84-88

**Для корреспонденции:** фон Фингергут Георг – Высшая школа общеобразовательных дисциплин, факультет здравоохранения и ухода, гериатрическое отделение сестринского дела и ухода, Университет Цукуба; ORCID: 0000-0003-4064-5228; e-mail: s1830346@u.tsukuba.ac.jp

## The influence of alcohol consumption on the health of Russian older people in the Russian Far East

G. von Fingerhut,<sup>1</sup> S.V. Lebedev,<sup>2</sup> V.V. Kuznetsov,<sup>2</sup> V.B. Shumatov<sup>2</sup><sup>1</sup> University of Tsukuba, Ibaraki, Japan; <sup>2</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

**Objective:** Analysis of the factors associated with alcohol consumption. Physical and social effects of its use among older people living in the Far East of Russia. **Methods:** A questionnaire survey was conducted among 348 Russian residents over 60 years old in Vladivostok and Primorsky Region. Descriptive statistics were used to present the collected data. The odds ratio (OR) and 95 % confidence interval (CI) were calculated. Logistic regression analysis was performed. **Results:** Among 348 participants, 131 were classified as drinkers. Based on the median of daily pure alcohol (PA) consumption, the drinking participants were divided into groups of low (<21 g/day) and heavy drinkers (≥21 g/day): 67 and 64 people, respectively. It was found, that excessive alcohol consumption was associated with age (OR=0.896; 95 % CI: 0.827–0.972), gender (OR=0.198; 95 % CI: 0.069–0.571), atherosclerosis (OR=8.311; 95 % CI: 2.506–27.570), urological diseases (OR=0.046; 95 % CI: 0.009–0.241), alcohol consumption single-handedly (OR=4.323; 95 % CI: 1.021–18.306). The main reason for alcohol consumption was to relieve stress (OR=29.114; 95 % CI: 1.289–657.657) and the effect of alcohol intake – nocturnal awakenings (OR=9.434; 95 % CI: 1.962–45.367). **Conclusions:** Older people of the Russian Far East who consume over 21 grams of PA a day often use alcohol to reduce stress. Excessive alcohol use is especially common among older people who drink single-handedly, indicating a higher risk of alcohol dependence and stimulates atherosclerosis development. Moderate alcohol consumption among Russian older people is considered to be an amount of less than 21 g/day.

**Keywords:** pure alcohol, older people, atherosclerosis, stress, SF-8

Received 13 April 2021; Accepted 14 May 2021

For citation: von Fingerhut G, Lebedev SV, Kuznetsov VV, Shumatov VB. The influence of alcohol consumption on the health of Russian older people in the Russian Far East. *Pacific Medical Journal*. 2021;2:84–88. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-84-88

**Corresponding author:** Georg von Fingerhut, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, Faculty of Human Care Science, Department of Gerontological Nursing and Caring, University of Tsukuba (305-8577, Japan, pref. Ibaraki, Tsukuba, Tennodai 1-1-1); ORCID: 0000-0003-4064-5228; e-mail: s1830346@u.tsukuba.ac.jp

В Российской Федерации с 2018 г. действуют новые национальные проекты федерального масштаба, принятые и разработанные по трем направлениям: «Человеческий капитал», «Комфортная среда для жизни» и «Экономический рост». Одним из ведущих проектов считается национальный проект «Демография», предусматривающий увеличение ожидаемой продолжительности здоровой жизни граждан до 67 лет наряду с возрастанием доли людей, ведущих здоровый образ жизни [1]. Сердечно-сосудистые заболевания служат одной из ведущих причин смертности населения России [2]. Чрезмерное употребление алкоголя и социальный стресс относятся к факторам риска атеросклероза, играющего ведущую этиологическую роль в генезе сердечно-сосудистой патологии в старшем возрасте [3]. В 2010 г. Российская Федерация занимала третье место в мире по уровню потребления алкоголя на душу населения [2]. С 2010 по 2016 гг. его годовой объем резко снизился – с 15,8 л (34 г/день) до 11,7 л (26 г/день) чистого алкоголя (ЧА) на человека [2]. В числе задач федерального проекта «Укрепление общественного здоровья», входящего в национальный проект «Демография», указаны мероприятия по снижению потребления алкоголя [1]. Для сравнения, в Японии – одной из стран с самой большой средней продолжительностью жизни – потребление ЧА на душу населения составляет 8 л в год (18 г/день) [2]. На Дальнем Востоке России годовое потребление ЧА на человека ниже среднего показателя по России – 8,68 л (23,7 г/день) [4]. Однако данных, посвященных умеренному потреблению алкоголя и его причинам среди пожилых россиян в этом регионе, недостаточно.

Настоящее исследование имело целью анализ факторов, связанных с употреблением алкоголя, физическими и социальными последствиями его потребления среди пожилых людей, проживающих на Дальнем Востоке России.

---

#### Материал и методы

---

В результате кросс-секционного исследования с 1 по 30 июня 2019 г. проведено анкетирование 348 пожилых людей, проживавших в городе Владивостоке и Приморском крае. Разрешение на анкетирование было дано органами исполнительной власти региона. От участников исследования было получено письменное согласие на проведение опроса, а медицинский этический комитет университета Цукуба одобрил это исследование (протокол № 1307-2).

Критерии отбора испытуемых: люди старше 60 лет, определившие себя «не алкоголики» и «не страдающие алкоголизмом», проживавшие на момент исследования во Владивостоке или Приморском крае и способные самостоятельно заполнить анкету. В последнюю входили вопросы о возрасте, поле, текущих болезнях, образовании, статусе курения, росте и весе. Краткая форма обследования по опроснику SF-8 (Short Form 8) использовалась для оценки субъективного состояния здоро-

вья и связанного с ним качества жизни, демонстрируя сводки физических и психических компонентов.

В отношении алкоголя использовались следующие вопросы: текущее употребление, тип, количество выпитого в день, причина употребления (снятие стресса, удовольствие, наслаждение жизнью, общение, чтобы лучше спать), партнер по употреблению (в одиночку, с семьей, с друзьями) и самооценка последствий приема (учащение мочеиспускания, недержание мочи, пробуждение среди ночи). Потребление ЧА рассчитывалось для пива, самогона, вина, виски, портвейна, водки, бренди и прочего. Поскольку количество этанола, содержащегося в одном и том же объеме напитка, варьирует, была использована следующая формула пересчета:

$$\text{ЧА (г)} = \text{спиртное (мл)} \times \text{содержание алкоголя (\%)} / 100 \times 0,8,$$

где 0,8 – удельный вес этанола (г/мл).

Содержание этанола в зависимости от типа спиртного было установлено следующим образом: пиво – 5 %, вино – 12,5 %, портвейн – 20 %, водка и бренди – 40 %, виски – 43 %, самогон – 50 %. Пьющие участники опроса были разделены на две группы – мало- и многопьющих – на основе вычисленного уровня среднего дневного потребления, равного 21 г ЧА: 67 и 64 человека, соответственно.

Данные представлены в виде средних значений со стандартными отклонениями ( $M \pm s$ ). При их статистической обработке тест Шапиро–Уилка использовался для проверки нормальности распределения, непарный Т-тест – для выборки с нормальными распределениями сравниваемых совокупностей, а U-критерий Манна–Уитни – при сравнении двух независимых выборок. Для категориальных переменных применялся критерий  $\chi^2$ . Уровень значимости был установлен менее 5 %. Логистический регрессионный анализ проведен с количеством ЧА в качестве зависимой переменной: вычислялись отношение шансов (ОШ) и его 95 % доверительный интервал (ДИ). Критерий выбора для входных переменных был основан на уровне статистической значимости между двумя группами в зависимости от количества употребляемого алкоголя в граммах. Для статистической обработки использовался пакет Statics Package for Social Sciences (SPSS) Statics версия 24.

---

#### Результаты исследования

---

Уровень вовлеченности в анкетирование составил 98,6 %. Из 348 участников опроса 131 был отнесен к пьющим (предмет анализа). Возраст участников равнялся  $70,7 \pm 6,3$  года, и более молодые респонденты вошли в группу с высоким употреблением алкоголя. Средний индекс массы тела равнялся  $28,4 \pm 6,6$  кг/м<sup>2</sup>, время получения образования –  $13,0 \pm 1,9$  года. В выборке было 53 мужчины и 78 женщин (40,5 и 59,5 %, соответственно). В оценке качества жизни по SF-8 физический компонент составил  $36,6 \pm 9,4$ , психический –  $47,3 \pm 8,4$  балла. Большинство анкетированных

Таблица 1

Характеристика пьющих участников анкетирования (n=131)

Фактор <sup>а</sup>	Уровень употребления ЧА, г/день		p
	<21 (n=67)	≥21 (n=64)	
Возраст (M±s), лет	72,1±6,3	69,3±6,0	0,021 <sup>б, в</sup>
Пол, абс.	муж.	19	0,005 <sup>б</sup>
	жен.	48	
ИМТ (M±s), кг/м <sup>2</sup>	27,8±4,5	29,0±8,2	0,695 <sup>б</sup>
Образование (M±s), годы	13,4±1,7	12,5±2,0	0,004 <sup>б, в</sup>
SF-8 (M±s), баллы	PSC	35,7±8,5	0,284 <sup>г</sup>
	MSC	48,1±7,2	0,250 <sup>г</sup>
ССЗ, абс.	нет	31	0,486
	есть	36	
Атеросклероз, абс.	нет	56	0,006 <sup>б</sup>
	есть	11	
Артериальная гипертония, абс.	нет	20	0,851
	есть	47	
Урологические заболевания, абс.	нет	45	0,026 <sup>б</sup>
	есть	22	
Болезни печени, абс.	нет	56	0,045 <sup>б</sup>
	есть	11	
Курение (в т.ч. в прошлом), абс.	нет	59	0,017 <sup>б</sup>
	есть	8	

<sup>а</sup> ИМТ – индекс массы тела, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, MCS – Mental Component Score (сумма психического компонента), PCS – Physical Component Score (сумма физического компонента), SF-8 – Short Form 8.

<sup>б</sup> p<0,10 по критерию  $\chi^2$ .

<sup>в</sup> U-критерий Манна-Уитни.

<sup>г</sup> T-тест.

(122 человека) на момент опроса страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями, атеросклерозом, артериальной гипертензией, урологическими заболеваниями и болезнями печени. Большая часть участников исследования с заболеваниями печени относились к группе малопьющих (что указывало на невозможность употребления ими алкоголя). Большинство опрошенных – 104 человека (79,4%) – не курили на момент анкетирования и не курили в прошлом (табл. 1).

Медиана дневного потребления алкоголя составила 20,8 г (интерквартильный размах – 1–176 г/день; критерий нормальности Шапиро-Уилка p<0,001). В качестве причины употребления 36 человек указали на необходимости снятия стресса, 19 – на удовольствии от употребления, 20 – на наслаждении жизнью и 13 считали, что алкоголь помогает им уснуть. Только 21 участник опроса пил в одиночестве, большинство же – с семьей (63 человека) и друзьями (90 человек). В результате приема алкоголя у 37 анкетированных наблюдалось учащенное мочеиспускание и у 131 – недержание мочи. В 16 наблюдениях регистрировались ночные пробуждения, чаще среди употреблявших больше 21 г/день ЧА (табл. 2).

В результате анализа логистической регрессии показано, что избыточное потребление алкоголя было связано с возрастом, полом, наличием атеросклероза

Таблица 2

Характеристики употребления алкоголя

Фактор	Уровень употребления ЧА, г/день		p
	<21 (n=67)	≥21 (n=64)	
Снятие стресса	нет	55	0,018 <sup>б</sup>
	да	12	
Удовольствие	нет	60	0,218
	да	7	
Наслаждение жизнью	нет	59	0,335
	да	8	
Общение	нет	63	0,120
	да	4	
За компанию	нет	32	0,861
	да	35	
Чтобы лучше спать	нет	64	0,042 <sup>б</sup>
	да	3	
Партнера <sup>а</sup>	нет	64	<0,001 <sup>б</sup>
	да	3	
С семьей	нет	36	0,728
	да	31	
С друзьями	нет	22	0,711
	да	45	
Последствия <sup>а</sup>	нет	45	0,250
	да	22	
Учащенное мочеиспускание	нет	45	0,127
	да	12	
Недержание мочи	нет	12	0,007 <sup>б</sup>
	да	67	
Ночные пробуждения	нет	64	0,007 <sup>б</sup>
	да	3	

<sup>а</sup> Множественный ответ.

<sup>б</sup> p<0,05 по критерию  $\chi^2$ .

Таблица 3

Логистический регрессионный анализ дневного употребления  
21 г ЧА (n=131)

Фактор	ОШ <sup>а</sup>	95% ДИ <sup>б</sup>	p <sup>в</sup>
Возраст	0,896	0,827–0,972	0,008
Пол	0,198	0,069–0,571	0,003
Атеросклероз	8,311	2,506–27,570	0,001
Урол. заболевания	0,046	0,009–0,241	<0,001
Пьющие в одиночку	4,323	1,021–18,306	0,047
Снятие стресса	5,793	1,599–20,986	0,007
Ночные пробуждения	9,434	1,962–45,367	0,005

<sup>а</sup> Отношение шансов.

<sup>б</sup> 95%-ный доверительный интервал отношения шансов.

<sup>в</sup> p<0,05, тест Хосмера-Лемешева p=0,299, дискриминационная прогностическая ценность – 77,9%, точка отсечения – дневное употребление алкоголя: <21 г=0, ≥21 г=1. Обратное устранение (коэффициент правдоподобия): возраст, пол (муж.=0, жен.=1), образование (годы), атеросклероз (нет=0, есть=1), урологические заболевания (нет=0, есть=1), заболевания печени (нет=0, есть=1), курение на момент анкетирования (нет=0, да=1), употребление алкоголя в одиночестве (нет=0, да=1), употребление для лучшего сна (нет=0, да=1), причина употребления – снятие стресса (нет=0, да=1), результат употребления – ночные пробуждения (нет=0, да=1).

и урологических заболеваний, снятием стресса (как причины употребления) и ночными пробуждениями (табл. 3).

---

**Обсуждение полученных данных**

---

**Дневное потребление чистого алкоголя**

Результаты настоящего исследования показывают среднее дневное потребление ЧА среди лиц старше 60 лет на Дальнем Востоке России равным 21 г. Близкое значение – 20 г/день – регистрируется, как в странах, расположенных рядом с Россией (Армения и Грузия), так и в странах Балтийского и Балканского регионов (Хорватия, Босния и Герцеговина, Албания и Словения), в странах с холодным климатом (Финляндия, Норвегия и Швеция), в странах с высоким уровнем жизни (Швейцария, Люксембург, Франция и Австралия) и в странах с самой высокой средней продолжительностью жизни населения (Сингапур и Япония) [5]. (Данные по странам приведены без разделения на возрастные группы и не содержат указаний на дневное потребление ЧА среди пожилых людей). Более того, результаты настоящей работы коррелируют с результатами наших исследований, проведенных среди пожилых японцев (с пороговым значением 20 г ЧА в день), свидетельствующих о позитивном влиянии умеренного потребления алкоголя на здоровье [6]. Текущее исследование предоставляет важные эпидемиологические данные по умеренному дневному потреблению чистого алкоголя среди пожилых людей, проживающих на Дальнем Востоке России.

**Стресс и хронические заболевания**

В работе В.В. Шпрах и Ж.И. Капустенской [7] показана положительная связь между психоэмоциональным стрессом, наличием и тяжестью симптомов атеросклероза у пожилых мужчин в Российской Федерации. В настоящей работе также прослеживается связь между потреблением алкоголя и стратегией защиты от стресса. Об употреблении алкоголя для преодоления стресса среди населения трудоспособного возраста сообщалось в мета-анализе 11 европейских отчетов [8]. В нем было показано, что многие пожилые европейцы употребляют алкоголь для снижения уровня стресса, но алкоголь сам по себе может его повысить. На физиологическом уровне действие алкоголя связано с изменениями в путях регуляции гипоталамических и внегипоталамических воздействий [9]. Среди лиц с алкогольной зависимостью распространено инициированное этанолом повреждение оси гипоталамуса, связанное с неадекватным снижением реакции на стресс [9]. Известно и о повышенной секреции дофамина после приема алкоголя [10]. Дофамин не только отвечает за снятие стресса, но играет потенциальную роль в усилении потребления алкоголя, способствуя развитию толерантности и зависимости [10]. В настоящем исследовании установлено, что пожилые россияне из группы с высоким потреблением алкоголя предпочитают пить в одиночку для снятия стресса, что можно рассматривать как первый шаг к алкогольной зависимости. В то же время употребление алкоголя оказывает стимулирующее действие на нервную систему за счет

активации симпатической нервной системы и временного снижения уровня стресса [11]. Наряду с эффектом снятия стресса алкоголь вызывает дисбаланс между симпатической нервной активностью (особенно аденомедуллярной) и активностью периферических симпатических нервов [12]. Подобный дисбаланс может способствовать ухудшению функционирования симпатической нервной системы, развитию депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний. Принято считать, что дисфункция парасимпатической нервной системы – следствие старения [13], и ухудшение стрессорегулирующей функции парасимпатической нервной системы в результате чрезмерного потребления алкоголя может быть особенно опасно в пожилом возрасте. Таким образом, использование алкоголя как средства для снятия стресса может нарушить систему реакций организма на стресс, что приводит к увеличению доз алкоголя, ухудшению психического состояния и другим симптомам стресса, которых пьющие люди пытаются избежать. Мы не обнаружили значимой связи между потреблением ЧА и факторами качества жизни, что еще раз подтверждает ошибочность мнения о седативном действии этанола. Полученные данные показывают, что чрезмерное потребление алкоголя (более 21 г/день ЧА) преобладало среди более молодых мужчин, пьющих в одиночку и с целью снятия стресса, и было ассоциировано с развитием и прогрессированием атеросклероза.

**Умеренное употребление алкоголя**

Принимая во внимание результаты настоящего исследования и распространенный риск сердечно-сосудистых заболеваний среди населения Российской Федерации, следует учитывать данные по умеренному потреблению алкоголя среди россиян пожилого возраста. Исследование показывает, что дневное потребление ЧА более 21 г/день может способствовать чрезмерному риску развития атеросклероза (табл. 3). P. Da Luz et S. Coimbra [14] показали, что умеренное потребление алкоголя может снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний из-за эффектов изменения структуры липопротеинов и системы свертывания крови, а также снижения тонуса сосудов. Упомянутые авторы считают, что высвобождение цитокинов из полиморфно-ядерных лейкоцитов и эндотелиальная экспрессия молекул сосудистой адгезии – возможные механизмы профилактического влияния умеренного употребления алкоголя на развитие атеросклероза.

Результаты настоящего исследования также продемонстрировали связь между употреблением более 21 г чистого алкоголя в день и риском урологических заболеваний (табл. 3). Причиной этого могут быть возрастные изменения мочевого пузыря и влияние алкоголя на доброкачественную гиперплазию предстательной железы [15]. Также употребление ЧА в дозе более 21 г/день связано с полуночными пробуждениями, возможно, из-за возрастных изменений мочевого пузыря, чрезмерного риска заболеваний

мочевыводящих путей в пожилом возрасте и влияния этанола на парасимпатическую нервную систему. Тем не менее полученных данных недостаточно, чтобы сделать окончательные выводы о риске урологической патологии, и этот вопрос требует дальнейших исследований.

Необходимо упомянуть, что алкоголь не может считаться средством лечения атеросклероза среди непьющих, а пьющим пожилым людям можно рекомендовать употребление его в низких и умеренных дозах, воздерживаясь от высоких доз в целях снятия стресса. Поиск взаимосвязи между факторами, обнаруженными в настоящей работе и других исследованиях по данной теме, можно считать задачами дальнейших научных изысканий.

#### Выводы

Пожилые люди, проживающие на Дальнем Востоке России и потребляющие свыше 21 г ЧА в день, часто оправдывают это целями защиты от стресса.

Чрезмерное употребление алкоголя на Дальнем Востоке России чаще регистрируется среди пьющих в одиночку пожилых людей, что указывает на более высокую вероятность возникновения алкогольной зависимости и способствует чрезмерному риску развития атеросклероза.

Умеренное употребление спиртных напитков для пожилых россиян эквивалентно менее 21 г ЧА в день.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

#### Благодарности

Выражаем искреннюю благодарность нашим респондентам, проживающим во Владивостоке и Приморском крае, а также всему коллективу Тихоокеанского государственного медицинского университета и Университета Цукуба за сотрудничество и поддержку. Мы также выражаем нашу искреннюю признательность почетному профессору Университета Цукуба Мацуда Хитоми за постоянную поддержку текущего исследования.

#### Литература / References

1. Указ Президента РФ от 07.05.2018 № 204 (ред. от 21.07.2020) «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». [Decree of the President of the Russian Federation of 07.05.2018 No. 204

- (as amended on 21.07.2020) "On the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024" (In Russ).] URL: [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru) (Accessed 24 August 2020).
2. World Health Organization. *Global Health Observatory*. 2016. URL: <https://www.who.int/gho/countries/rus/en> (Accessed 8 July 2019).
3. Matsuda H, Mizukami K, Yanagi H, Okamoto N. *Best Caring for long-term care prevention. For the elderly to live well*. 1<sup>st</sup> ed. Japan, TYO: Medical View Publishers, 2016 (In Jap).
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30.07.2019 № 575 «Об утверждении методики оценки среднедушевого потребления алкоголя в Российской Федерации» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of July 30, 2019 No. 575 "On approval of the methodology for assessing the average per capita consumption of alcohol in the Russian Federation" (In Russ).] URL: <http://docs.cntd.ru/document/560925948> (Accessed 24 August 2020).
5. *International Alliance for Responsible Drinking. Drinking guidelines: General population*. URL: <https://iard.org/science-resources/detail/Drinking-Guidelines-General-Population> (Accessed April 12, 2021).
6. von Fingerhut G, Matsuda H, Okamoto N, Takao T, Maki N, Wang X, et al. Physical and social effects of a daily alcohol intake of 20 g amongst the Japanese Community Dwelling Elderly. *Journal of Gerontological Nursing and Caring Research*. 2019;10(1):1–10.
7. Шпрах В.В., Капустенская Ж.И. Сочетанный атеросклероз церебральных, коронарных и периферических артерий у мужчин пожилого и старческого возраста. *Клиническая геронтология*. 2007;13(6):17–21. [Shprakh VV, Kapustenskaya ZhI. Sochetanny ateroskleroz tsebral'nykh, koronarnykh i perifericheskikh arteriy u muzhchin pozhilogo i starcheskogo vozrasta. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2007;13(6):17–21 (In Russ).]
8. Heikkila K, Fransson E, Nyberg S, Zins M, Westerlund H, Westerholm P, et al. Job strain and health-related lifestyle: Findings from an individual-participant meta-analysis of 118000 working adults. *Am J Public Health*. 2013;103(11):2090–7.
9. Blaine SK, Milivojevic V, Fox H, Sinha R. Alcohol effects on stress pathways: Impact on craving and relapse risk. *Can J Psychiatry*. 2016;61(3):145–53.
10. Di Chiara G. Alcohol and dopamine. *Alcohol Health and Research World*. 1997;21(2):108–14.
11. Grassi GM, Somers VK, Renk WS, Abboud FM, Mark AL. Effects of alcohol intake on blood pressure and sympathetic nerve activity in normotensive humans: A preliminary report. *J Hypertens*. 1989;7(Suppl):S20–1.
12. Takahashi N, Imai S, Saito F, Suzuki K, Tanaka H, Kushiro T, et al. Alcohol produces imbalance of adrenal and neuronal sympathetic activity in patients with alcohol-induced neurocardiogenic syncope. *Circ J*. 2008;72(6):979–85.
13. Parashar R. Age related changes in autonomic functions. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(3):11–15.
14. Da Luz P, Coimbra S. Alcohol and atherosclerosis. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*. 2001;73(1):51–5.
15. Chyou P, Nomura A, Stemmermann G, Hankin J. A prospective study of alcohol, diet, and other lifestyle factors in relation to obstructive uropathy. *The Prostate*. 1993;22(3):253–64.

УДК 616.33-006.4-06:616-005.1-089.819

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-89-92

## Эмболизация артерий в лечении кровотечений при неоперабельном раке желудка: все ли вопросы решены?

А.В. Павлов<sup>1</sup>, А.П. Мурашкин<sup>1</sup>, С.П. Боровский<sup>1,2</sup>, Р.А. Пантелейкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Владивостокская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия;

<sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Клиническое наблюдение желудочного кровотечения у пациента 64 лет с неоперабельным раком желудка. С учетом низкой эффективности консервативного и бесперспективности эндоскопического лечения использована эмболизация левой желудочной артерии калиброванными микросферами Embosphere (Biosphere Medical S.A.) через бедренный доступ. Достигнута окклюзия ветвей левой желудочной артерии и остановка кровотечения. Обсуждаются сложные и нерешенные вопросы применения малоинвазивных методов лечения кровотечений при злокачественных новообразованиях желудка.

**Ключевые слова:** рак желудка, кровотечение, эндоскопия, эмболизация, гемостаз

Поступила в редакцию 19.10.2020. Получена после доработки 16.12.2020. Принята к печати 04.05.2021

**Для цитирования:** Павлов А.В., Мурашкин А.П., Боровский С.П., Пантелейкин Р.А. Эмболизация артерий в лечении кровотечений при неоперабельном раке желудка: все ли вопросы решены? *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;2:89–92. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-89-92

**Для корреспонденции:** Боровский Сергей Петрович – д-р мед. наук, профессор Института хирургии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), врач ВКБ № 1 (690078, г. Владивосток, ул. Садовая, 22); ORCID: 0000-0001-8127-0317; e-mail: sergbor1964@mail.ru

## Arterial embolization in the treatment of bleeding in inoperable gastric cancer: Have all the issues been resolved?

A. V. Pavlov,<sup>1</sup> A. P. Murashkin,<sup>1</sup> S. P. Borovsky,<sup>1,2</sup> R. A. Pantileykin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Vladivostok Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia; <sup>2</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

**Summary:** Clinical observation of the gastric bleeding for 64 years old patient having inoperable gastric cancer. Taking into account the low efficiency of the conservative and futility of the endoscopic treatment the embolization of the left gastric artery with the calibrated microsphere Embosphere (Biosphere Medical S.A.) through femoral approach was used. The occlusion of branches of the left gastric artery and the hemostasis was achieved. Tricky and unsolved issues of applying low-invasive bleeding treatment methods in case of malignant gastric tumors are discussed.

**Keywords:** gastric carcinoma, endoscopy, embolization, hemostasis

Received 19 October 2020; Revised 16 December 2020; Accepted 4 May 2021

**For citation:** Pavlov AV, Murashkin AP, Borovsky SP, Pantileykin RA. Arterial embolization in the treatment of bleeding in inoperable gastric cancer: Have all the issues been resolved? *Pacific Medical Journal*. 2021;2:89–92. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-89-92

**Corresponding author:** Sergey P. Borovsky, MD, PhD, professor, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); surgeon, Vladivostok Clinical Hospital No. 1; ORCID: 0000-0001-8127-0317; e-mail: sergbor1964@mail.ru

Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта в 5 % случаев обусловлены злокачественными новообразованиями, среди которых опухоли желудка занимают ведущее место [1–3]. При этом для большей части больных (52–79 %) кровотечение становится первым симптомом заболевания, и 75 % из них в этот момент уже имеют отдаленные метастазы [2, 3]. Учитывая, что многие из пациентов оказываются неоперабельными, остановка кровотечения представляет значительные трудности [4]. Экстренные хирургические вмешательства при данной патологии, как правило, сопровождаются высоким уровнем осложнений, летальности и рецидивов, поэтому малоинвазивные методы гемостаза при отсутствии эффекта от медикаментозного лечения обычно рассматриваются как

приоритетные [5–7]. Эндоскопические вмешательства здесь считаются первым выбором, а их успешность при всем многообразии технических приемов составляет от 67 до 100 % [1–3, 6, 8] и в значительной степени зависит от анатомической ситуации. При продолжающемся кровотечении после неудач эндоскопических процедур лечебными пособиями второй линии становятся эндоваскулярные методы. Вместе с тем подобная тактика применения малоинвазивных технологий в ряде клинических ситуаций остается малообоснованной, поскольку такие факторы, как профузность кровотечения, гемодинамическая нестабильность, размер источника более 2 см, массивные тромботические наложения, диффузная кровоточивость и отсутствие видимого кровоточащего сосуда, а также локализация,

неудобная для манипуляций, обычно рассматриваются как неблагоприятные в прогностическом плане [4, 8, 9]. Остаются недостаточно проработанными и многие технические вопросы эндоваскулярного лечения желудочных кровотечений именно злокачественной этиологии, а малочисленные публикации на эту тему иллюстрируют в основном отдельные клинические случаи. Приводим собственное наблюдение, которое можно считать демонстрацией эндоваскулярных методов гемостаза, вскрывающей ряд их технических сложностей.

Пациент 64 лет был госпитализирован по экстренным показаниям в хирургическое отделение ВКБ № 1 с жалобами на выраженную слабость, многократный жидкий черный стул, головокружение. При сборе анамнеза стало известно, что два месяца назад при комплексном обследовании был установлен диагноз злокачественного новообразования проксимальной части желудка IV стадии с метастазами в печень и забрюшинные лимфатические узлы (T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>1</sub>). Прошел четыре курса химиотерапии. Пациент страдал гипертонической болезнью II ст. (риск 3 ст.), хронической сердечной недостаточностью I ст. II функционального класса. Имелись кисты в почках.

При поступлении кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, артериальное давление 110/70 мм рт. ст., пульс 78 уд./мин. Тоны сердца приглушены. На электрокардиограмме – блокада левой ножки пучка Гиса. Живот мягкий, безболезненный. Печень плотная, увеличенная: выступала на 5–6 см из-под края реберной дуги. При перкуссии – невыраженное притупление в отлогах частях живота. В лабораторных тестах: гемоглобин – 71 г/л, эритроциты –  $2,4 \times 10^{12}/л$ . Биохимические показатели и коагулограмма в пределах нормы. При ультразвуковом исследовании выявлены множественные очаговые образования в печени диаметром от одного до двух сантиметров, диффузные изменения в поджелудочной железе, гепатоспленомегалия; в брюшной полости – небольшое количество жидкости. Эндоскопически в кардиальном отделе желудка, в области свода, по большой кривизне и передней стенке визуализировалось бугристое объемное образование неправильной формы, размером до 5–6 см, с наложениями тромботических масс. В просвете имелись сгустки крови. В антральном отделе найдены два полипа до 1 см в диаметре.

В связи с тяжелой кровопотерей назначены инфузионная и гемостатическая терапия, ингибиторы протонной помпы. Неоднократно переливались компоненты крови. Несмотря на проводимое лечение сохранялись слабость, бледность кожных покровов, жидкий черный стул. Уровень гемоглобина имел тенденцию к снижению. В этой связи, учитывая особенность эндоскопической картины, на 5-е сутки предпринята попытка эндоваскулярного гемостаза. Посредством доступа через правую плечевую артерию выполнена целиакография в прямой и боковой проекциях. Обнаружено, что чревный ствол отходит от передне-боковой стенки аорты и следует вначале книзу, затем поднимается вверх под острым углом с последующим делением на основные ветви. Селезеночная артерия была расширена, селезенка увеличена. Внутрипеченочный рисунок несколько обеднен, аваскулярных участков и зон гиперваскуляризации в печени не выявлено. Желудочные артерии не были расширены, сосудистый рисунок в их бассейнах без особой деформации. Зон гиперваскуляризации, микроаневризм, накопления контрастного вещества, его экстравазации в проекции желудка не выявлено (рис. 1).

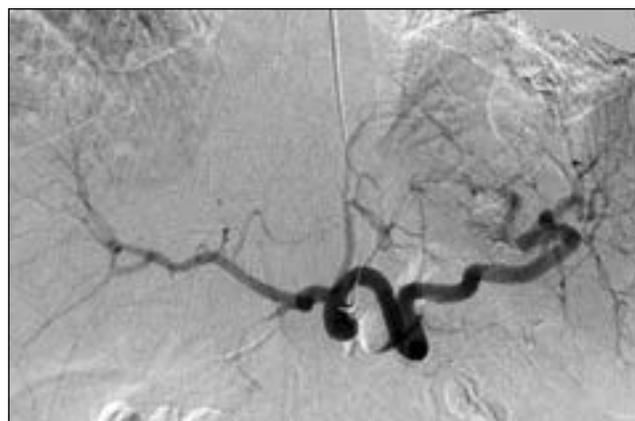


Рис. 1. Целиакография в прямой проекции (пояснения в тексте).

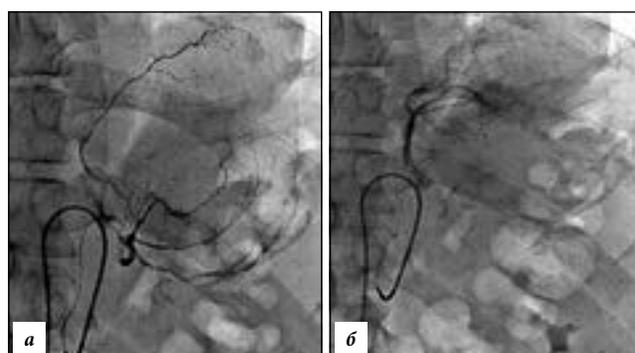


Рис. 2. Селективная ангиография левой желудочной артерии: а – до эмболизации, б – после эмболизации (пояснения в тексте).

Учитывая локализацию процесса, предприняты попытки суперселективной катетеризации левой желудочной артерии из плечевого доступа, которые не увенчались успехом. При бедренном доступе с использованием коаксиальной микрокатетерной техники проведена последовательная суперселективная канюляция ветвей левой желудочной артерии и их эмболизация калиброванными микросферами Embosphere (Biosphere Medical S.A.) размером 500–700 мкм с достижением окклюзии (рис. 2).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Состояние пациента улучшилось, мелена прекратилась. При эндоскопическом исследовании на четвертые сутки после вмешательства признаков кровотечения не обнаружено. Уровень гемоглобина в динамике увеличился до 103 г/л. Выписан для продолжения лечения у онколога.

Кровотечения, обусловленные раком желудка, сопровождаются в 2,5 раза большей летальностью (9,8–10%), чем кровотечения, осложняющие неопухольные заболевания и доброкачественные новообразования [2, 10]. В течение первого месяца у 33% пациентов с раком желудка после первого эпизода наблюдаются рецидивы кровотечения и 89% из них погибают в течение года [2]. Тактика лечения кровотечений при злокачественных новообразованиях желудка проработана недостаточно и отражена в существующих клинических рекомендациях ведущих медицинских сообществ неполно [4]. Эндоваскулярные методы остановки кровотечений при данной патологии рассматриваются в настоящее

время как альтернатива в случае неуспешного использования эндоскопических процедур [1, 8, 11] или даже хирургического лечения [12]. Некоторые специалисты связывают это с бытующим мнением о высоком риске ишемического повреждения органа, имеющего только артериальный источник кровоснабжения, а также с техническими трудностями катетеризации небольших по диаметру сосудов, питающих опухоль [5]. Вопрос о применении эндоваскулярной эмболизации при обнаружении условий, которые могут свидетельствовать в пользу неэффективности эндоскопического гемостаза, окончательно не решен [4, 8, 11]. Это может быть связано и с тем, что существующие прогностические системы оценки эндоскопической находки ориентированы в большей степени на кровотока доброкачественной этиологии. Кроме эндоскопической картины (размер, локализация) к независимым предикторам неудачи эндоскопического гемостаза при злокачественных новообразованиях желудка относят переливание более пяти доз крови, возраст менее 60 лет, нестабильность гемодинамики [1, 3, 4, 8]. Приведенный же клинический пример демонстрирует, что наличие опухоли больших размеров (как источника кровотечения), а также локализация процесса, неудобная для эндоскопического гемостаза, и массивные тромботические наложения с диффузной кровоточивостью новообразования, могут быть определяющими при выборе эндоваскулярного вмешательства в качестве тактики первой линии.

Сравнительных исследований результатов раздельного применения эндоваскулярного и эндоскопического методов остановки желудочных кровотечений не проводилось, и эмболизации подвергались пациенты после неудачного эндоскопического гемостаза – то есть происходил отбор более сложных случаев [6]. Кроме того, задержка остановки кровотечения из-за смены эндоскопической технологии на эндоваскулярную ухудшает прогноз эмболизации [8]. В течение 30 дней после эндоскопических процедур при данной патологии рецидивы кровотечения регистрируются в 49 % случаев и в основном у гемодинамически нестабильных пациентов в возрасте менее 60 лет [3]. Неудачный эндоскопический гемостаз сопровождается высокой летальностью, достигающей до 25,8 % [8].

Технический успех эмболизации, оцениваемый по окклюзии питающего сосуда, достигается в 62–100 %, а клинический успех в виде прекращения кровотечения – в 52–72,4 % наблюдений [6, 8, 11, 13]. Выживаемость в течение 30 дней среди пациентов после клинически успешной эмболизации составляет 95,2 %, в то время как при безуспешном лечении – 75 % [11]. Рецидивы кровотечения в течение 30 дней после эмболизации наблюдаются в 8 % случаев, а средняя выживаемость колеблется от 38 до 97,5 дня [11, 13]. К осложнениям эндоваскулярного лечения следует отнести и нецелевые эмболизации с развитием инфарктов селезенки, толстой кишки и стенки желудка, наблюдаемые

в 12 % случаев [12], а также сегментарные инфаркты печени [9]. Некроз стенки желудка встречается в 1,72 % наблюдений [11], что сопоставимо с частотой перфораций при эндоскопических вмешательствах.

Остаются нерешенными некоторые вопросы техники эндоваскулярных процедур. Так, по данным литературы, большинство специалистов предпочитает бедренный доступ [5, 6]. В то же время значительное количество местных осложнений при этом доступе [4] и появление современного инструментария диктуют использование более безопасных локализаций. Вместе с тем попытка плечевого доступа в нашем наблюдении не привела к успеху. Поскольку варианты ангиоархитектоники ветвей чревного ствола встречаются примерно у 50 % пациентов [6], предстоящее вмешательство лучше, на наш взгляд, планировать, используя данные компьютерной томографии в ангиографическом режиме (если пациент гемодинамически стабилен). Это исследование, дающее во многом сходные с селективной ангиографией результаты [11], позволяет определиться и с выбором эмболизирующих средств. Выявляемые при этом экстравазаты контрастного вещества и псевдоаневризмы, как прямые признаки кровотечения, служат основанием для целевой эмболизации питающего сосуда желатиновой губкой, микроспиралью, N-бутилцианоакрилатом или их сочетаниями с применением методик «сэндвич», учитывая также наличие *backdoor*-эффекта при псевдоаневризмах и используя микрокатетерную технику [6]. Вместе с тем определить локализацию источника кровотечения при ангиографии удастся не более чем у 54–72,5 % больных [11]. В остальных случаях выявляют аномальное накопление контрастного вещества в опухоли (что может быть и признаком сопутствующего гастрита), либо отсутствие каких-либо ангиографических проявлений, как и было в вышеприведенном случае. Для ориентировки можно выполнять предварительное эндоскопическое клипирование [6, 8], но вопрос выбора надежного эмболизирующего средства в подобных ситуациях не решен и активно дискутируется в настоящее время. Следует учитывать, что отсутствие экстравазации при ангиографии и эмпирическая эмболизация относятся к факторам риска рецидива кровотечения и повышенной летальности [6].

Сообщения о применении частиц на основе поливинилалкоголя (500–710 мкм) в сочетании со спиралью, а также микросфер для стойкой окклюзии мелких артерий опухоли немногочисленны и основаны на отдельных клинических наблюдениях [5, 9]. Так, N. Kennoki et al. [9], основываясь на данных об эффективности эмболизации кровотечений других локализаций, применили калиброванные микросферы с *EmboSpheres* размером 100–300 мкм у больного с кровоточащей скirroзной аденокарциномой желудка с целью более дистальной окклюзии мелких ветвей левой желудочной артерии при наличии ангиографических признаков только прокрашивания опухоли.

Эти авторы впервые сообщили о распределении эмболизата в тканях на основании морфологического исследования резецированного желудка и обоснованно рекомендовали применение микросфер в подобных ситуациях. В нашем клиническом случае при отсутствии ангиографического подтверждения аневризм, экстравазации контраста и ишемических повреждений при наличии гиперваскуляризации также были применены микросферы. Вероятно, потребуются дополнительные исследования особенностей ангиоархитектоники опухолей желудка различных типов для более точного подбора эмболизирующих средств. Весьма перспективным в данном направлении представляется сочетание эмболизации с внутриартериальной химиотерапией [14], а также химиоасляная эмболизация опухолей желудка, позволяющая эффективно воздействовать как на само новообразование, так и на его лимфогенные метастазы [15].

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

#### Литература / References

- Kim YI, Choi IJ. Endoscopic management of tumor bleeding from inoperable gastric cancer. *Clin Endosc.* 2015;48(2):121–7.
- Savides TJ, Jensen DM, Cohen J, Randall GM, Kovacs TO, Pelayo E, et al. Severe upper gastrointestinal tumor bleeding: endoscopic findings, treatment, and outcome. *Endoscopy.* 1996;28:244–8.
- Sheibani S, Kim JJ, Chen B, Park S, Saberi B, Keyashian K, et al. Natural history of acute upper GI bleeding due to tumours: Short-term success and long-term recurrence with or without endoscopic therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:144–50.
- Kawabata H, Hitomi M, Motoi S. Management of bleeding from unresectable gastric cancer. *Biomedicines.* 2019;7(3):54. doi: 10.3390/biomedicines7030054
- Шабунин А.В., Греков Д.Н., Коржева И.Ю., Багателия З.А., Цуркан В.А., Гугнин А.В. Этапное лечение местно-распространенного рака желудка, осложненного рецидивирующим кровотечением, в условиях многопрофильного стационара. *Доказательная гастроэнтерология.* 2017;4:78–84. [Shabunin AV, Grekov DN, Korzheva IYu, Bagателия ZA, Tsurkan VA, Gugin AV. The staged treatment of locally advanced stomach cancer complicated by relapsing hemorrhage under conditions of the multi-speciality hospital. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2017;4:78–84 (In Russ).]
- Loffroy R, Guiu B, D'Athis P, Mezzetta L, Gagnaire A, Jouve JL, et al. Arterial embolotherapy for endoscopically unmanageable acute gastroduodenal hemorrhage: Predictors of early rebleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(5):515–23.
- So JB, Yam A, Cheah WK, Kum CK, Goh PM. Risk factors related to operative mortality and morbidity in patients undergoing emergency gastrectomy. *Br J Surg.* 2000;87(12):1702–7.
- Koh KH, Kim K, Kwon DH, Chung BS, Sohn JY, Ahn DS, et al. The successful endoscopic hemostasis factors in bleeding from advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2013;16(3):397–403.
- Kennoki N, Saguchi T, Otaka J, Makuuchi Y, Watanabe T, Katanayagi S, et al. Salvage embolization and histologic analysis of gastric cancer with hemorrhagic shock using spherical embolic material. *Pol J Radiol.* 2017;82:364–70.
- Marmo R, Del Piano M, Rotondano G, Koch M, Bianco MA, Zambelli A, et al. Mortality from nonulcer bleeding is similar to that of ulcer bleeding in high-risk patients with nonvariceal hemorrhage: A prospective database study in Italy. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(2):263–72.
- Cho SB, Hur S, Kim HC, Jae HJ, Lee M, Kim M, et al. Transcatheter arterial embolization for advanced gastric cancer bleeding: A single-center experience with 58 patients. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(15):e19630. doi: 10.1097/MD.00000000000019630
- Han K, Ahmed BM, Kim M-D, Won JY, Lee DY, Kim GM, et al. Clinical outcome of transarterial embolization for postgastrectomy arterial bleeding. *Gastric Cancer.* 2017;20(5):887–94.
- Lee HJ, Shin JH, Yoon HK, Ko GY, Gwon DI, Song HY, Sung KB. Transcatheter arterial embolization in gastric cancer patients with acute bleeding. *Eur Radiol.* 2009;19(4):960–5.
- Su Z, Shu K, Kang M, Wang G. Pathological complete response from oral chemotherapy combined with trans-arterial chemotherapy and embolization in an unresectable gastric cancer patient: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(25):e16075. doi:10.1097/MD.00000000000016075
- Польсало В.Н., Верясова Н.Н. Обоснование возможностей комбинированного лечения при местно-распространенном раке желудка. *Поволжский онкологический вестник.* 2010;2:10–4. [Polysalov VN, Veryasova NN. Ground of potentials of combined treatment in locally advanced gastric cancer. *Oncology Bulletin Of The Volga Region.* 2010;2:10–4 (In Russ).]

УДК 616.12-005.8:616.132.2-035.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-93-95

## Инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарного русла

М.М. Циванюк<sup>1,2</sup>, Б.И. Гельцер<sup>1</sup><sup>1</sup> Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия;<sup>2</sup> Владивостокская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия

Представлен клинический случай переднего инфаркта миокарда без подъема сегмента ST у пациентки 50 лет. Особенность наблюдения – наличие необструктивного коронаросклероза в области инфаркт-связанной коронарной артерии с сужением ее просвета до 20% и сочетанием указанных изменений с миокардиальным мышечным мостиком.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, необструктивный атеросклероз, мышечный мостик, спазм

Поступила в редакцию 07.03.2021. Получена после доработки 14.04.2021. Принята к печати 14.05.2021

**Для цитирования:** Циванюк М.М., Гельцер Б.И. Инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарного русла. Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;2:93–5. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-93-95

**Для корреспонденции:** Циванюк Михаил Михайлович – аспирант Дальневосточного федерального университета (690922, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10), врач Владивостокской клинической больницы № 1 (690078, г. Владивосток, ул. Садовая, 22);  
ORCID: 0000-0003-3545-3862; e-mail: m\_tsivanyuk@list.ru

## Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries

М.М. Tsivanyuk,<sup>1,2</sup> B.I. Geltser<sup>1</sup><sup>1</sup> Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia;<sup>2</sup> Vladivostok Clinical Hospital No 1. Vladivostok, Russia

**Summary:** A clinical case of the non ST-segment elevation myocardial infarction of the 50 years old patient was presented. The peculiarity of the observation – presence of the non-obstructive coronarosclerosis in the area of infarction-connected coronary artery with the narrowing of its lumen up to 20% and the combination of the indicated changes with the myocardial muscular bridge.

**Keywords:** myocardial infarction, non-obstructive atherosclerosis, myocardial muscular bridge, spasm

Received 7 March 2021; Revised 14 April 2021; Accepted 14 May 2021

**For citation:** Tsivanyuk MM, Geltser BI. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *Pacific Medical Journal*. 2020;2:93–5. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-93-95

Corresponding author: Mikhail M. Tsivanyuk, MD, postgraduate student, Far Eastern Federal University (10 Ajax Bay, Russky Island, Vladivostok, 690922, Russian Federation); cardiologist, Vladivostok Clinical Hospital No. 1 (22 Sadovaya St., Vladivostok, 690078, Russian Federation);  
ORCID: 0000-0003-3545-3862; e-mail: m\_tsivanyuk@list.ru

По оценке Всемирной организации здравоохранения в 2019 г. 8,9 млн смертей на Земном шаре были связаны с ишемическими болезнями сердца, что составило 16% от всех смертельных исходов [1]. «Золотым стандартом» диагностики поражения венечных сосудов сердца считается инвазивная коронароангиография, позволяющая объективно определить анатомический статус коронарных артерий (КА), и показания для реваскуляризации миокарда. В последние годы появляется все больше публикаций, указывающих на рост среди пациентов с ишемическими болезнями сердца числа лиц с инфарктом миокарда без обструктивных поражений КА [2]. По данным крупных рандомизированных исследований, распространенность неструктивного поражения КА при различных клинических вариантах инфаркта миокарда составляет от 5 до 25% [3]. При анализе результатов коронароангиографии 2442 человек с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на электрокардиограмме и повышенным уровнем сердечных тропонинов неструктивное поражение КА фиксировалось в 8,8%

случаев [4]. Такие поражения обычны для женщин молодого или среднего возраста, а у мужчин аналогичных возрастных категорий острый коронарный синдром чаще ассоциирован с обструкцией КА [5]. Инфаркт миокарда без обструктивного поражения сосудов может иллюстрироваться как подъемом сегмента ST, так и его отсутствием вне зависимости от причины заболевания. У женщин в подобных клинических ситуациях вероятность обнаружения интактных КА одинакова, а среди мужчин неструктивное поражение коронарного русла чаще фиксируется при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Диагноз инфаркта миокарда без обструкции КА, согласно четвертому универсальному определению инфаркта миокарда, может быть установлен при сочетании его «классических» проявлений с гемодинамически незначимым поражением КА (сужение менее 50%), верифицированным по результатам инвазивной коронароангиографии при отсутствии другой причины повышения уровня сердечных тропонинов [6]. Вместе с тем в клинической практике диагностика

такого поражения сердца по-прежнему вызывает затруднения.

Приводим собственное наблюдение.

Пациентка 50 лет экстренно доставлена в отделение неотложной кардиологии ВКБ № 1 в связи с впервые возникшим сердечным ангинозным приступом на фоне перенесенного накануне психоэмоционального стресса, купированным наркотическими анальгетиками на этапе скорой медицинской помощи. Анамнез: артериальная гипертензия в течение 10 лет, максимальные цифры артериального давления на уровне 170 и 110 мм рт. ст. Регулярно принимала бисопролол (2,5 мг) и периндоприл (5 мг). Ранее перенесенные инфаркты и острые нарушения мозгового кровообращения отрицала.

Объективно состояние тяжелое, обусловленное коронарной патологией. Рост 168 см, вес 95 кг (индекс массы тела 34 кг/м<sup>2</sup> – ожирение I степени). Кожные покровы обычной окраски, влажные. Лимфоузлы не увеличены. Периферических отеков нет. Грудная клетка обычной формы, безболезненная при пальпации, перкуторно – легочный звук. Аускультативно – дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипов нет. Частота дыхательных движений 16 в мин. Патологическая пульсация сосудов не определяется. Границы относительной сердечной тупости в норме. Тоны сердца громкие, ритмичные. Частота сердечных сокращений 80 в мин. Артериальное давление 150 и 90 мм рт. ст. Язык влажный, у корня обложен белым налетом, живот мягкий, безболезненный, печень – по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул был накануне, оформленный, без патологических примесей. Данных за желудочно-кишечное кровотечение нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон, мочеиспускание без особенностей.

При поступлении на электрокардиограмме была зарегистрирована горизонтальная депрессия сегмента ST в отведениях aVL, I и V<sub>1</sub>–V<sub>3</sub> до 4 мм. Тропонин I – 4,2 нг/мл. По данным эхокардиографии фракция выброса левого желудочка сердца 55 %, выявлен гипокинез его передней стенки. Данных за раслаивающуюся аневризму аорты не получено. С учетом результатов неинвазивной оценки повреждения миокарда (область повреждения, изменения сегмента ST, аномалии движения стенок сердца), как инфаркт-связанная была идентифицирована передняя нисходящая артерия. Предварительный диагноз: «Передний инфаркт миокарда без подъема сегмента ST. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4-й степени. Острая сердечная недостаточность I функционального класса по Killip». При экстренной селективной коронароангиографии по методике Judkins (1967) на интервенционной ангиографической системе TOSHIBA iNFX-8000V (Япония) было установлено, что у пациентки сбалансированный тип кровоснабжения сердца с удовлетворительной скоростью перфузии. Выявлен миокардиальный мышечный мостик с систолической компрессией в средней трети передней нисходящей артерии, а также признаки коронаросклероза в виде неровности контуров правой КА и сужения просвета проксимального отдела передней нисходящей артерии до 20 %. Реваскуляризация миокарда не проводилась.

Рентгенографически и ультрасонографически патологии органов грудной и брюшной полостей, полости малого таза и почек не выявлено. Анализ крови на ВИЧ, маркеры вирусных гепатитов и сифилис – отрицательные. Клинический анализ крови: гемоглобин – 132 г/л, эритроциты – 4,17×10<sup>12</sup>/л, цветной показатель – 1, лейкоциты – 11×10<sup>9</sup>/л (лекоцитарная формула без особенностей), СОЭ – 11 мм/ч, тромбоциты – 300×10<sup>9</sup>/л. Биохимическое исследование крови: общий белок – 72 г/л,

глюкоза – 6,2 ммоль/л, мочевины – 4 ммоль/л; креатинин – 84 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации – 68,8 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), аланинаминотрансфераза – 60 Ед./л, аспартатаминотрансфераза – 40 Ед./л, общий билирубин – 18 мкмоль/л, мочевины – 412 мкмоль/л, креатинкиназа – 418 Ед./л, креатинкиназа-МВ – 70 Ед./л, общий холестерин – 5,2 ммоль/л, триглицериды – 1,6 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности – 3,1 ммоль/л, высокой плотности – 1,1 ммоль/л, уровень электролитов в пределах нормы.

Проводилась антикоагулянтная и двойная антиагрегантная терапия, были назначены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, статины и ингибиторы протонной помпы. Ангинозные боли не рецидивировали. Пациентка была выписана из стационара на 10-й день в удовлетворительном состоянии под наблюдением кардиолога по месту жительства.

Дифференциальная диагностика инфаркта миокарда без обструктивного поражения КА и других заболеваний сердца, проявляющихся впервые возникшим ангинозным приступом (кардиомиопатии различного генеза, в т.ч. болезнь Такоцубо, стенокардия Принцметала и др.) относится к актуальным задачам кардиологической практики. Особенностью нашего случая стало наличие необструктивного коронаросклероза в области инфаркт-связанной КА с сужением ее просвета и сочетанием указанных изменений с наличием миокардиального мышечного мостика. В одном из недавних ретроспективных исследований мышечный мостик был определен как независимый предиктор спазма КА [7]. По мнению ряда авторов, этот мостик – самая распространенная анатомическая аномалия КА, которая тем не менее редко (не более 5 % случаев) сопровождается гемодинамически значимой систолической компрессией сосуда, приводящей к острому коронарному синдрому [8]. В анализируемом клиническом случае вероятной причиной инфаркта миокарда была комбинация патогенетических факторов, не связанных с атеросклеротической обструкцией или атеротромбозом сосудов сердца. К ним можно отнести спазм КА и аномалию их развития в виде мышечного мостика. Судя по анамнезу заболевания, коронареспазм у больной был ассоциирован с психоэмоциональным стрессом, который, по мнению большинства специалистов, относится к триггерам коронарной вазоконстрикции у женщин молодого и среднего возраста [7].

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Финансирование:** работа выполнена при поддержке гранта РФФИ в рамках научного проекта № 20-37-90081.

#### Литература / References

1. The World Health Organization the top ten causes of death fact sheet. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (Accessed 5 May 2021).
2. Гельцер Б.И., Циванюк М.М., Шахгельдян К.И., Рублев В.Ю. Методы машинного обучения в оценке предгетивной вероятности обструктивных и необструктивных поражений коронарного русла. *Российский кардиологический журнал*.

- 2020;25(5):3802. [Geltser BI, Tsivanyuk MM, Shakhgelyan KI, Rublev VYu. Machine learning for assessing the pretest probability of obstructive and non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3802. (In Russ).] doi:10.15829/1560-4071-2020-3802
3. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: An update. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8(1):54–62.
  4. Planer D, Mehran R, Ohman EM, White HD, Newman JD, Xu K, Stone GW. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensitymatched analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:285–93.
  5. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143–53.
  6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237–69.
  7. Гельцер Б.И., Циванюк М.М., Котельников В.Н., Карпов Р.С. Вазоспастическая стенокардия: патофизиологические детерминанты и клиническое значение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):99–105. [Geltser BI, Tsivanyuk MM, Kotelnikov VN, Karpov RS. Vasospastic angina: pathophysiology and clinical significance. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):99–105 (In Russ).]
  8. Бокерия, Л.А., Бокерия О.Л., Можина А.А., Тетвадзе И.В. Миокардиальные мышечные мостики. Эмбриология, анатомия, патофизиология: литературный обзор. Часть I. *Бюллетень НЦССХ имени А. Н. Бакулева РАМН*. 2010;11(1):62–71. [Bokerija LA, Bokerija OL, Mozhina AA, Tetvadze IV. Myocardial muscle bridges. Embryology, anatomy, pathophysiology: Literature review. Part I. *Bulleten' NCSSH imeni A.N. Bakuleva RAMN*. 2010;11(1):62–71 (in Russ).]

УДК 616.411-002.3-089-072.1-073.432.19

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-96-98

## Опыт малоинвазивного лечения абсцесса селезенки под контролем ультразвукового исследования у пациентки с высоким операционным риском

И.Г. Юрик<sup>1</sup>, А.А. Григорюк<sup>1, 2</sup>, С.Д. Килин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Владивостокская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия;

<sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Представлен клинический случай малоинвазивного лечения нагноившейся гематомы селезенки под ультразвуковым контролем с применением пункции и чрескожного дренирования у пациентки 68 лет с высоким риском открытого оперативного вмешательства. Показаны возможности ультразвукового исследования в диагностике и консервативном лечении абсцессов селезенки.

**Ключевые слова:** абсцесс селезенки, ультразвуковое исследование, чрескожное дренирование

Поступила в редакцию 25.02.2021. Получена после доработки 12.04.2021. Принята к печати 17.05.2021

**Для цитирования:** Юрик И.Г., Григорюк А.А., Килин С.Д. Опыт малоинвазивного лечения абсцесса селезенки под контролем ультразвукового исследования у пациентки с высоким операционным риском. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;2:96–8. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-96-98

**Для корреспонденции:** Григорюк Александр Анатольевич – канд. мед. наук, доцент Института хирургии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0002-7957-5872; e-mail: aa\_grig@mail.ru

## Experience of minimally invasive treatment of spleen abscess under ultrasound control in a patient with a high operational risk

I.G. Yurik,<sup>1</sup> A.A. Grigoryuk,<sup>1,2</sup> S.D. Kilin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Vladivostok Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia; <sup>2</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

**Summary:** A clinical case of the minimally invasive treatment hematogenous abscess of the spleen under ultrasound control using puncture and percutaneous drainage for the 68 years old patient having high operative risk. Ultrasound examination is prescribed for diagnosing and conservative treatment of spleen abscess.

**Keywords:** spleen abscess, ultrasound, percutaneous drainage

Received 25 February 2021; Revised 12 April 2021; Accepted 17 May 2021

**For citation:** Yurik IG, Grigoryuk AA, Kilin SD. Experience of minimally invasive treatment of spleen abscess under ultrasound control in a patient with a high operational risk. *Pacific Medical Journal*. 2021;2:96–8. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-96-98

**Corresponding author:** Aleksandr A. Grigoryuk, MD, PhD, associate professor, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-7957-5872; e-mail: aa\_grig@mail.ru

Абсцесс селезенки – воспалительное заболевание, которое характеризуется появлением в паренхиме органа полости, заполненной гнойным содержимым. В качестве самостоятельного патологического процесса абсцесс селезенки фигурирует не более чем в 1 % случаев, в основном будучи осложнением какого-либо заболевания, инфаркта селезенки, гематогенного заноса инфекции (бактериальный эндокардит), и более чем в 90 % случаев – нагноения посттравматических гематом или кист. Абсцессы обычно локализуются в одном из полюсов селезенки или занимают всю площадь органа, могут быть единичными и множественными. При локализации гнойника в области нижнего полюса отмечается напряжение мышц и болезненность в левом подреберье. Абсцесс верхнего полюса селезенки может сопровождаться воспалительной реакцией плевры на стороне поражения. Наиболее распространенными

возбудителями инфекционного процесса служат кишечная палочка, клебсиеллы, стрепто- и стафилококки, сальмонеллы, анаэробная флора, но, как правило, микробный состав гнойника смешанный [1, 2].

Клиническая картина абсцессов селезенки проявляется по-разному, небольшой одиночный очаг может существовать относительно скрытно, без локальных симптомов, с субфебрильной температурой и нарастающей слабостью. В других ситуациях процесс может протекать бурно: резкие боли в левом подреберье с иррадиацией в левое плечо или надключичную область, лихорадка с ознобом, увеличение селезенки, высокая температура тела и др. Признаки, позволяющие заподозрить абсцесс селезенки – спленомегалия, боль в левом подреберье, лихорадка, лейкоцитоз, повышенная СОЭ. В связи с вариабельностью клинической картины и отсутствием специфических симптомов, а также

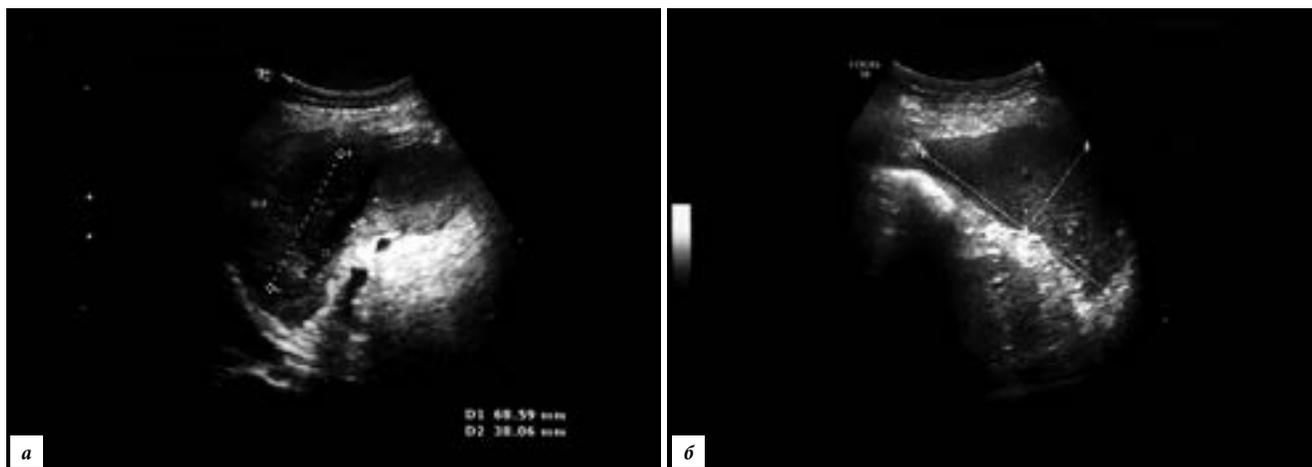


Рис. Ультразвуковое исследование селезенки:

а – в средней зоне органа визуализируется нагноившаяся гематома – гипозоногенное образование неправильной формы с жидкостным компонентом; б – через 10 месяцев после дренирования в области верхнего полюса селезенки определяются точечные и линейные включения с повышенной эхогенностью.

наличием сопутствующей патологии, диагностика заболевания может представлять трудности. Ведущую роль в распознавании абсцесса селезенки играет инструментальная диагностика и в первую очередь ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости [3, 4]. УЗИ – простой и информативный метод исследования, доступный сегодня в любом медицинском учреждении. Чувствительность УЗИ высока – 80–90%. Получить более точную информацию о размерах гнояника, его локализации, наличии выпота в брюшной и плевральной полостях позволяют компьютерная или магнитно-резонансная томография с контрастированием, чувствительность и специфичность которых достигает 90–98% [2].

После 296 сеансов УЗИ, выполненных пациентам с подозрением на патологию селезенки в ВКБ № 1 в 2019–2020 гг., абсцессы органа диагностированы в двух случаях (0,7%): у мужчины 36 лет и у женщины 68 лет. Приводим описание второго наблюдения, леченного, с учетом высокого риска открытого вмешательства, малоинвазивным способом.

Пациентка К., 68 лет, поступила 20.01.2020 с жалобами на постоянные боли в левом подреберье, повышение температуры до 38 °С, слабость и головокружения. Считала себя больной в течение месяца, когда после падения появилась боль в левом подреберье и стала повышаться температура, сохранявшаяся до поступления в стационар. При госпитализации состояние средней степени тяжести, пульс 110 в мин., аритмичный, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление 140/90 мм рт. ст. Тоны сердца аритмичные, приглушенные, дыхание везикулярное, хрипов нет. Анализ крови при поступлении: гемоглобин – 106 г/л, эритроциты –  $3,4 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты –  $10,1 \times 10^9/л$  (п/я – 7%, с/я – 71%, эоз. – 1%, лимф. – 20%, моноциты – 1%), СОЭ – 26 мм/час. Биохимия крови: общий билирубин – 30,3 ммоль/л, глюкоза – 7,7 ммоль/л. Анализ мочи в норме.

При УЗИ органов брюшной полости обнаружена увеличенная до 15×9 см селезенка, в среднем сегменте которой определялось жидкостное образование с высокоэхогенными включениями (детрит) в капсуле с четкими контурами, размером

10,7×8,4 см. Заподозрена нагноившаяся гематома селезенки, в связи с чем обследование дополнено компьютерной томографией: в средней части органа определялась полость неправильной формы, размером 11×8,5×8,9 см, объемом 430 см<sup>3</sup>.

У пациентки имелись и коморбидная патология: ишемическая болезнь сердца с персистирующей фибрилляцией предсердий, гипертоническая болезнь 2-й стадии (риск III ст.), сахарный диабет 2 типа, ожирение II степени. Учитывая возраст и тяжесть сопутствующей патологии на второй день госпитализации выполнена пункция образования селезенки под контролем УЗИ, удалено 150 мл густого гноя темно-коричневого цвета с гнилостным запахом. При бактериологическом исследовании из экссудата выделена *Escherichia coli*, чувствительная к антибиотикам цефалоспоринового ряда II–III поколения и к фторхинолонам.

Сразу после манипуляции симптомы интоксикации уменьшились, но через двое суток лихорадка возобновилась. При контрольном УЗИ было обнаружено, что полость абсцесса стала меньше, но жидкостной компонент в нем сохранялся (рис., а). В связи с этим принято решение о дренировании, и 25.01.2020 выполнена чрескожная пункция селезенки под УЗИ-наведением дренажем СООК Medical с фиксирующим концом типа Pigtail диаметром 11F. Промывание полости гнояника растворами антисептиков осуществили через пять суток с момента постановки дренажа, до этого во избежание закупорки в него вводили по 2–3 мл 0,05% раствора хлоргексидина ежедневно. На фоне лечения признаки интоксикации купировались, полость очистилась и уменьшилась в размерах. Дренаж удален 08.02.2020, и пациентка в удовлетворительном состоянии выписана на амбулаторное лечение. Контрольное УЗИ через 10 месяцев: селезенка размерами 9,9×4,2 см, в области нижнего полюса точечные и линейные включения с повышенной эхогенностью размером от 4 до 6 мм (участки фиброза), рецидива абсцесса и осложнений не зарегистрировано (рис., б).

При УЗИ абсцесс селезенки визуализируется как гипозоногенное, жидкостное образование с неоднородным содержимым. Разнообразие ультразвуковой картины связано со стадией развития гнояника. Для формирующегося абсцесса характерны нечеткие прерывистые контуры. При сформированном гнояном фокусе его стенки становятся более четкими, неровными, неоднородными по толщине и акустической плотности. Еще

более сложна внутренняя структура абсцесса, зависящая от его вида, величины, фазы развития и наличия реактивного воспаления. Она может варьировать от анэхогенности с эффектом дистального усиления до эхопозитивности, сходной с характеристиками солидного тканевого образования. В процессе динамического наблюдения одним из важных диагностических критериев считается появление жидкостного содержимого мелкодисперсной структуры, а также наличие пузырьков газа в виде высокоэхогенных включений [1, 5, 6].

УЗИ считается высокоэффективным методом диагностики патологии селезенки, сопоставимым с компьютерной томографией брюшной полости. Однако УЗИ более доступный и менее затратный метод, который можно использовать многократно без риска облучения больного. При подтверждении диагноза «абсцесс селезенки», показано срочное оперативное вмешательство. Его тактика зависит от локализации, величины гнойного очага, наличия осложнений и общего состояния больного [4, 7]. У возрастных пациентов с тяжелой сопутствующей патологией и высоким операционным риском открытая операция может вызвать декомпенсацию функций жизненно важных органов. Альтернативой этому может служить метод чрескожного дренирования под УЗИ-наведением в сочетании с санацией полости гнойника и антибиотикотерапией. В нашем случае малоинвазивная тактика позволила сохранить иммунокомпетентный орган, не обострить сопутствующие заболевания, сократить сроки применения анальгетиков, добиться хорошего косметического результата и скорого возвращения пациента к повседневной жизни.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

#### Литература / References

1. Тюрин В.П., Сидоренко Л.С., Рябов А.Л., Бруслик С.В., Орлеанская Л.А. Абсцессы селезенки при инфекционном эндокардите. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2011;6(2):28–32. [Tyurin VP, Sidorenko LS, Ryabov AL, Bruslik SV, Orleanskaya LA. Splenecosis in infective endocarditis. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2011;6(2):28–32 (In Russ).]
2. Rerbakken G, Schulz T, Swensen T. Splenic abscess. Diagnosis and treatment. *Tids Nor Leegef*. 1997;117:1908–10.
3. Шапкина А.Н., Козлова М.В., Шмырева Е.С., Шуматов В.Б. Как избежать спленэктомии у ребенка с травмой селезенки. *Тихоокеанский мед. журнал*. 2018;1:72–4. [Shapkina AN, Kozlova MV, Shmyreva ES, Shumatov VB. How to avoid splenectomy in a child with splenic trauma. *Pacific Medical Journal*. 2018;1:72–4 (In Russ).]
4. Большов А.В., Хрыщанович В.Я. Хирургия заболеваний селезенки. Минск: БГМУ, 2015. [Bolshov AV, Hryshchanovich VYa. *Hirurgiya zabolevanij selezenki*. Minsk: BGMU; 2015 (In Russ).]
5. *Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика* / под ред. В.В. Митькова. 3-е издание, переработанное и дополненное. М.: Видар-М, 2019. [Mitkov VV, ed. *Prakticheskoe rukovodstvo po ultrazvukovoj diagnostike. Obshchaya ultrazvukovaya diagnostika*. Moscow: Vidar-M; 2019 (In Russ).]
6. *Лучевая диагностика* / под ред. Г.Е. Труфанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Trufanov GE, ed. *Lučevaya diagnostika*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (In Russ).]
7. Кубышкин В.А., Ионкин Д.А. *Опухоли и кисты селезенки*. М.: Медпрактика-М, 2007. [Kubyshkin VA, Ionkin DA. *Opuholi i kisty selezenki*. Moscow: Medpraktika-M; 2007 (In Russ).]

УДК 616.33/34-06:616.98:578.834.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-99-100

## Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Л.В. Сахоненко<sup>1</sup>, М.В. Мокшина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Владивостокская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия,

<sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

На базе ВКБ № 1 с апреля 2020 г. по февраль 2021 г. обследованы 900 пациентов, госпитализированных с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Жалобы на диарею предъявляли 225 человек 62–65 лет. В 10% случаев диарея оказалась единственным симптомом дебюта заболевания. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией, перенесших оперативное вмешательство, на фоне антибактериальной терапии диарея возникла в 2,5% наблюдений. В постковидном периоде этот симптом на полиморбидном фоне зарегистрирован у 14 человек, и в двух случаях здесь была подтверждена инфекция, вызванная *Clostridium difficile*.

**Ключевые слова:** COVID-19, постковидный синдром, диарея

Поступила в редакцию 06.03.2021. Получена после доработки 15.04.2021. Принята к печати 19.05.2021

**Для цитирования:** Сахоненко Л.В., Мокшина М.В. Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;2:99–100. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-99-100

**Для корреспонденции:** Сахоненко Любовь Владимировна – врач отделения гастроэнтерологии ВКБ № 1 (690078, г. Владивосток, ул. Садовая, 22); ORCID: 0000-0002-5136-9807; e-mail: lyuba1962\_9191@mail.ru

## Clinical features of the gastrointestinal tract lesion in patients with a new coronavirus infection (COVID-19)

L.V. Sakhonenko,<sup>1</sup> M.V. Mokshina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Vladivostok Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia; <sup>2</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

**Summary:** 900 patients hospitalized with the laboratory-confirmed new coronavirus infection were examined within Vladivostok Clinical Hospital # 1 from April 2020 to February 2021. 225 patients (62–65 years old) brought the complaint for diarrhea. In 10% of cases diarrhea turned out to be the only symptom of the disease onset. Patients having new Coronavirus infection who were operated suffered diarrhea on the basis of antibacterial therapy in 2.5% of observations. During postcovid period this symptom on the basis of multimorbidity was registered among 14 patients. In 2 cases the infection caused by *Clostridium difficile* was confirmed.

**Keywords:** COVID-19, post-covid syndrome, diarrhea

Received 6 March 2021; Revised 15 April 2021; Accepted 19 May 2021

**For citation:** Sakhonenko LV, Mokshina MV. Clinical features of the gastrointestinal tract lesion in patients with a new coronavirus infection (COVID-19). *Pacific Medical Journal*. 2021;2:99–100. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-99-100

**Corresponding author:** Lyubov V. Sakhonenko, MD, Vladivostok Clinical Hospital No. 1 (22 Sadovaya St., Vladivostok, 690078, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-5136-9807; e-mail: lyuba1962\_9191@mail.ru

Идентифицированный в декабре 2019 г. коронавирус SARS-CoV-2, унес во всем мире жизни более чем двух миллионов человек [1, 2]. Наиболее часто манифестация новой коронавирусной инфекции начинается с респираторных проявлений. Кроме этого, имеются и симптомы со стороны пищеварительного тракта, и в ряде случаев дебютом COVID-19 становится диарея [3]. Ее причины и механизмы изучены не до конца. Имеются данные о непосредственном взаимодействии вируса с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента-2 слизистой оболочки кишечника, о его влиянии на кишечную микробиоту, о побочных эффектах терапии, в том числе проводимой по поводу сопутствующей патологии и даже в постковидном периоде [4–7].

С апреля 2020 г. по февраль 2021 г. нами обследованы 900 пациентов, госпитализированных в ВКБ №1

г. Владивостока с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Жалобы на диарею предъявили 225 человек (25%), и чаще это были мужчины (150 пациентов). Средний возраст обследованных колебался в пределах 62–65 лет. В 10% случаев диарея была единственным симптомом начала COVID-19, что отмечалось и другими авторами [8]. Все пациенты имели фоновые заболевания: сердечно-сосудистая патология диагностирована в 90,2%, сахарный диабет – в 86,2%, ожирение – в 73% и цирроз печени – в 3,5% случаев, что также коррелирует с данными литературы [9–11]. Следует отметить, что четкой связи между имевшимся в ряде наблюдений хроническим панкреатитом и диареей не наблюдалось. Пациенты с COVID-19, перенесшие оперативное вмешательство (аппендэктомии, холецистэктомии, ампутации

конечностей и др.), получали антибактериальную терапию, на фоне которой в 2,5% случаев также развилась диарея. Ряд специалистов высказывал мнение о связи диареи и приема гидроксихлорохина [12]. В условиях нашей клиники этот препарат принимали 15,2% больных COVID-19, 2,1% – получали арбидол (умифеновир) и 82% – фавипиравир (коронавир). Без противовирусных препаратов из-за абсолютных противопоказаний вели 0,7% пациентов. С приемом гидроксихлорохина диарею удалось связать в 2,3% случаев.

Продолжительность диареи при COVID-19 варьирует от 1 до 14 дней [10], на нашем материале она продолжалась в среднем 5–7 дней. Расстройство прекращалась как самостоятельно, так и на фоне приема ферментов, пробиотиков, сорбентов и гликопептидов. У пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии диарея наблюдалась в 100% случаев, имела тяжелое течение и сопровождалась электролитными нарушениями и белковой недостаточностью.

В постковидном периоде диарейный синдром зарегистрирован у 14 пациентов, чаще у женщин 65–67 лет (9 случаев). Все эти больные имели коморбидный полиморбидный фон: гипертоническую болезнь, сахарный диабет, желчнокаменную и дивертикулярную болезни. В двух случаях здесь была подтверждена инфекция, вызванная *Clostridium difficile* [9, 13].

Таким образом, четких поло-возрастных предикторов диареи у пациентов с COVID-19 на нашем материале установлено не было. Следует иметь в виду, что в ряде случаев при отсутствии респираторных проявлений диарея может быть единственным симптомом дебюта новой коронавирусной инфекции. В постковидном периоде при наличии диареи следует проводить дифференциальную диагностику между поражением кишечника при COVID-19 и псевдомембранозным колитом [9].

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

#### Литература / References

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(3):7–13. [Ivashkin VT, Sheptulin AA, Zolnikova OYu, Okhlobystin AV, Poluektova EA, Trukhmanov AS. New coronavirus infection (COVID-19) and digestive system. *Russian Journal Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):7–13 (In Russ).]
- Зольникова О.Ю., Джахая Н.Л., Поцхверашвили Н.Д., Пузаков К.Б., Киселева О.Ю., Кокина Н.И., и др. Клинические особенности пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(6):28–39. [Zolnikova OYu, Dzhakhaya NL, Potshkerashvili ND, Puzakov KB, Kiseleva OYu, Kokina NI, et al. Clinical traits of SARS-CoV-2 infection. *Russian Journal Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2020;30(6):28–39 (In Russ).]
- Yang X, Zhao J, Yan Q, Zhang Sh, Wang Y, Li Y. A case of COVID-19 patient with the diarrhea as initial symptom and literature review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;S2210-7401(20)30085-1. doi: 10.1016/j.clinre.2020.03.013
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrier T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–80.e8.
- Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;69(6):997–1001.
- Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *J Gastroenterol*. 2020;158(6):P1831–3.E3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055
- Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *BMJ*. 2020;368:m606. doi: 10.1136/bmj.m606
- Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926
- Sandhu A, Tillotson G, Polistico J, Salimnia H, Cranis M, Moshos L. *Clostridioides difficile* in COVID-19 patients, Detroit, Michigan, USA, March April 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(9):2272–4.
- Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, et al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: Clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. *Am J Gastroenterol*. doi: 10.14309/ajg.0000000000000664
- Zhang H, Kang Z, Gong H. The digestive system is a potential route of 2019-ncov infection: A bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *J bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.01.30.927806
- Zheng T, Yang C, Wang HY, Chen X, Yu L, Wu CL, Sun H. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms admitted to Jiangnan Fangcang Shelter Hospital in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.26146. doi: 10.1002/jmv.26146
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):P507–13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7